

**SIMIT Итальянское Общество Инфекционных и Тропических болезней
ОТДЕЛ РЕГИОНА ЛОМБАРДИЯ**

**Руководство по лечению и поддерживающей терапии
пациентов с коронавирусной инфекцией COVID-19**

выпуск марта 2020 г.

Рабочая группа: «Терапия COVID19 Ломбардия»

Координация редакции:

Emanuele Focà Malattie Infettive, Brescia

Marco Rizzi Malattie Infettive, Bergamo

Francesco Castelli Malattie Infettive, Brescia

Nicola Latronico Anestesia e Rianimazione, Brescia

Редакция:

Spinello Antinori Malattie Infettive, Milano

Susanna Capone Malattie Infettive, Brescia

Sergio Cattaneo Anestesia e Rianimazione, Brescia

Antonella D'Arminio Monforte Malattie Infettive, Milano

Matteo Filippini Anestesia e Rianimazione, Brescia

Alberto Matteelli Malattie Infettive, Brescia

Stefano Rusconi Malattie Infettive, Milano

Francesco Rasulo Anestesia e Rianimazione, Brescia

Gabriele Tomasoni Anestesia e Rianimazione, Brescia

Рабочая группа:

Paolo Bonfanti Malattie Infettive, Lecco

Raffaele Bruno Malattie Infettive, Pavia

Silvio Caligaris Malattie Tropicali, Brescia

Salvatore Casari Malattie Infettive, Mantova

Antonella Castagna Malattie Infettive, Milano

Fabio Franzetti Malattie Infettive, Busto

Arsizio Massimo Galli Malattie Infettive, Milano

Andrea Gori Malattie Infettive, Milano

Paolo Grossi Malattie Infettive, Varese

Adriano Lazzarin Malattie Infettive, Milano

Guglielmo Marco Migliorino Malattie Infettive, Monza

Angelo Pan Malattie Infettive, Cremona

Massimo Puoti Malattie Infettive, Milano

Luigi Pusterla Malattie Infettive, Como

Angelo Regazzetti Malattie Infettive, Lodi

Giuliano Rizzardini Malattie Infettive, Milano

Paolo Viganò Malattie Infettive, Legnano

Введение

В феврале 2020 г. с наступлением эпидемии COVID-19 в Италии, в регионе Ломбардия в частности, сопровождающейся летальными исходами в определенных случаях, возникла необходимость разработки протокола лечения этой инфекции на основе данных литературы.

При отсутствии молекулы, зарегистрированной для лечения инфекций COVID-19.

Тем не менее, продолжаются испытания использования некоторых противовирусных препаратов, которые показали эффективность применения COVID-19 как *in vitro*, так и на моделях на животных, а также в беспристрастных исследованиях.

Прежде всего, может быть использован опыт использования вирусных агентов в отношении вирусов, принадлежащих к одному и тому же семейству бета-коронавирусов, в частности вирусов, ответственных за SARS и MERS.

Чрезвычайная ситуация, в которой научное сообщество оказалось при Эпидемии COVID-19 дает основание для использования противовирусных препаратов, несмотря на то, что научные доказательства все еще недоступны.

Смертность и сопутствующая патология Covid19

Центр по контролю и профилактике заболеваний Китая (China CDC) недавно опубликовал наиболее обширную статистику по COVID-19, обновленную 11 февраля 2020 года (1), в дополнение к другим более незначительным сообщениям из города Ухань в Китае (2, 3).

Из того, что сообщалось в этом описательном анализе, было выявлено 44672 случая, из которых большинство в возрастной группе от 30 до 79 лет (87%),

в то время как в крайних возрастных группах присутствует меньшинство (около 1% между 1-9 лет и 3% ≥ 80 лет).

Общая летальность составила 2,3% (1023 случая смерти из 44672 подтвержденных случаев).

Среди определяющих факторов риска смерти следует отметить следующие:

- **возраст:**

- летальность возрастает до 8% у пациентов в возрасте от 70 до 79 лет
- может достигать 14,8% у пациентов в возрасте ≥ 80 лет.

- **Наличие сопутствующих заболеваний:**

- летальность возрастает до 10,5% у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями,

- 7,3% у диабетиков,
- 6,3% у пациентов с хроническими респираторными заболеваниями,
- 6% у пациентов с гипертонической болезнью
- 5,6% у больных раком
- тяжесть клинической картины: смертность 49% у пациентов, обратившихся в критическом состоянии

Помимо этого, в исследовании клинико-эпидемиологических характеристик 41 пациента с COVID-19, сообщается о прогностической значимости наличия сопутствующих заболеваний (3).

Из общего числа пациентов (n = 41) 8 (20%) были диабетиками, 6 (15%) были гипертониками и 6 (15%) имели сердечно-сосудистые заболевания.

Среди них 13 пациентов (32%) проходили интенсивную терапию в связи с необходимостью искусственной вентиляции легких при гипоксемии или дыхательной недостаточности, однако до настоящего времени сохраняются неопределенности в отношении смертности от инфекции (4).

В целом, уроки, извлеченные после эпидемии атипичной пневмонии в 2003 году оказались очень полезными для борьбы с продолжающейся эпидемией COVID-19 (5).

Поддерживающие мероприятия

В целом стероидная терапия, по-видимому, не добавляет преимуществ с точки зрения клинического исхода при лечении инфекции COVID-19. Напротив, стероидная терапия может замедлить выведение вируса (6).

Однако у пациентов с подтвержденной ARDS, без инфекции COVID-19 описана польза от низких доз дексаметазона в течение ограниченного периода (10 дней) в значительном снижении смертности (7).

Хотя это косвенное доказательство, представляется целесообразным рассмотреть применение дексаметазона только у пациентов с подтвержденным ARDS по показаниям интенсивности.

Существуют убедительные доказательства того, что применение NIV при лечении пневмонии, вызванную Covid19 связано с ухудшением исхода

На этом основании ВОЗ рекомендует, где это возможно, избегать использования НИВ и принимать раннюю интубацию. Если требуется НИВ, его следует использовать в отделении интенсивной терапии (8).

Показания к началу противовирусного лечения

Исследования *in vitro* показали, что раннее начало антивирусной терапии (как Lopinavir/ritonavir (LPV/R или с Remdesivir) и уменьшает серьезные осложнения заболевания (особенно развитие острой дыхательной недостаточности) (6).

Лечение показано пациентам с установлен вирусологическим диагнозом COVID-19 в случаях:

- Легких симптомов, но с наличием сопутствующей патологии или повышенным риском смертности (см. выше).
- Клинических проявлений среднего или тяжелого течения заболевания.

Фармакологическое лечение

Хлорохин

Клинические исследования продемонстрировали его активность *in vitro* на модели хлорохинфосфата у животных в качестве антивирусного средства против вируса атипичной пневмонии (9, 10) и птичьего гриппа (11).

Фактически, кажется, что хлорохин может проявлять свою противовирусную эффективность, увеличивая эндосомальный pH, необходимый для слияния вируса и клетки-хозяина.

Кроме того, хлорохин, по-видимому, препятствует гликозилированию рецепторов клеток SARS COV 10. Хлорохин также обладает иммуномодулирующей активностью, которая может усиливать противовирусную активность *in vivo*. Препарат хорошо проникает в ткани даже после перорального приема в дозировке 500 мг.

В феврале 2020 года группа экспертов в Китае подвела итоги использования хлорохина в лечении острой Covid-19 инфекции, предполагая, что использование препарата связано с улучшением частоты клинических успехов, уменьшением госпитализации и улучшением результатов лечения пациентов.

Комиссия рекомендовала использовать препарат **в дозе 500 мг два раза в день в течение 10 дней** (12).

В качестве альтернативы, если хлорохин недоступен, **гидроксихлорохин 200 мг два раза в день**.

Лопинавир / Ритонавир (LPV / R).

Лопинавир является известным антиретровирусным препаратом второго поколения, который ингибирует вирусную протеазу ВИЧ. В сочетании с ритонавиром (противовирусным препаратом, вводимым в низкой дозе для единственного потенцирующего эффекта лопинавира) он дал важные результаты в снижении заболеваемости и смертности у пациентов с ВИЧ / СПИДом.

LPV / R считается многообещающим вариантом лечения для инфекций COVID-19, на основании продемонстрированной эффективности против SARS COV (в комбинации с рибавирином) (13).

Однако клинические данные, хотя в последние месяцы они увеличивались, остаются ограниченными.

Клиническая эффективность LPV / R подтверждается собранными случаями (14).

Аналогичным образом, случайно собранные данные показывают, что введение LPV / R способно очень быстро снизить вирусную нагрузку COVID-19 (15).

В настоящее время проводится рандомизированное контролируемое клиническое исследование (испытание MIRACLE), целью которого является проверка терапевтической эффективности LPV / RTV + IFN β (* интерферон бета 1 / b) у пациентов с инфекцией MERS-CoV (16).

Ремдесивир (GS-5734)

Ремдесивир является нуклеотидным аналогом, который включается в зарождающуюся вирусную РНК-цепь, что приводит к его преждевременному прекращению. Этот механизм лежит в основе его возможной эффективности в отношении респираторных коронавирусов.

Ремдесивир активен при проводимых доклинических исследованиях инфекций SARS-CoV и MERS-CoV, действуя над вирусную полимеразу коронавирусов (17).

В моделях животных, зараженных коронавирусом MERS, Ремдесивир, по-видимому, обладает большей эффективностью, чем лечение лопинавиром / ритонавиром + интерфероном бета 1 / b.

Недавно на экспериментальной модели инфекции MERS у мышей североамериканская исследовательская группа показала, что профилактическое использование LPV / RTV-IFN β снижает вирусную нагрузку, но мало влияет на параметры заболевания, кроме того, применение терапии при улучшении функции легких не снижало репликацию вируса или развитие тяжелой болезни легких (18). В том же исследовании было показано, что профилактическое и терапевтическое использование remdesiver является активным как в снижении вирусной нагрузки, так и в улучшении параметров функции легких (18). Другое исследование, проведенное с использованием модели инфекции MERS-CoV у макак, подтвердило профилактическую и терапевтическую активность RDV (19). На модели *in vitro* истинные клетки, инфицированные штаммом nCoV-2019BetaCoV / Wuhan / WIV / 04/2019, показали, что как RDV, так и лаклорохин способны блокировать инфекцию при низких концентрациях (20).

В настоящее время в Китае проводятся два клинических испытания по эффективности ремдесивира на COVID-19:

- для инфекций COVID 19 средней степени тяжести (NCT04252664 –A Phase 3 Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Remdesivir in Hospitalized Adult Patients With Mild and Moderate 2019-nCoV Respiratory Disease.)

-для тяжелых форм (NCT04257656 -A Phase 3 Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Remdesivir in Hospitalized Adult Patients With Severe 2019-nCoVRespiratory Disease.)



SIMIT
Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali
SEZIONE REGIONE LOMBARDIA

PROTOCOLLO TERAPEUTICO

Пациент положительный на COVID-19: бессимптомный или с легкими симптомами: (Лихорадка $> 37,5^{\circ}\text{C}$), кашель, симптомы простуды без одышки), возраст <70 лет, без факторов риска (ХОБЛ, диабет и болезни сердца) при отрицательной Rx грудной клетки

Клиническое наблюдение, поддерживающая терапия

Пациент положительной на COVID-19 с легкими респираторными симптомами, но в возрасте > 70 лет и /или с факторами риска (ХОБЛ, диабет и болезни сердца или с симптомами или с легкими симптомами (лихорадка $> 37,5^{\circ}\text{C}$), кашель, одышка от легкой до умеренной) Rx грудной клетки с признаками пневмонии

лопинавир / ритонавир капсул. 400/100 мг, 2 x 2 / день,
+ хлорохин 500 мг, 1 x 2 / день или гидроксихлорохин ср 200 мг, 1 x 2 / день.
Терапия: не менее 5-7 дней, длительность определяется в соответствии с
клинической эволюцией

В случае необходимости кислородной терапии или быстрого клинического ухудшения, применяется Ремдесивир. Во время его применения приостановите LPV / RTV и продолжайте: ампулы Ремдесивира амп. 150 мг: 1 день 200 мг внутривенно в течение 30 минут, затем 100 мг в / в в течение еще 9 дней в сочетании с хлорохином 500 мг: 1 x 2 / день или гидроксихлорохином 200 мг, 1 x 2 / день (продолжительность лечения от 5 до 20 дней в зависимости от клинической эволюции).

Пациент позитивный на COVID-19 с тяжелой пневмонией, ARDS или глобальной дыхательной недостаточностью, гемодинамики нестабильный, с полиорганной недостаточностью, нуждающийся в искусственной вентиляции легких (или неинвазивной подаче O2)

Ремдесивир 1 день 200 мг в / в в качестве массивной дозы, затем 100 мг / день в / в (дни 2-10) + хлорохин 500 мг, 1 x 2 / день или гидроксихлорохин 200 мг x 2 через носо-желудочный зонд (продолжительность лечения от 5-20 дней в зависимости от клинической эволюции)

До получения Ремдесивира проводить терапию LPV / RTV 5 мл x 2 / день с помощью зонда+ гидроксихлорохин 200 мг x 2 с помощью зонда.

Поддерживающая противонфекционную терапию

Добавить антибиотикотерапию (эмпирическую или целевую) и / или противовирусные (осельтамивир) по клиническим показаниям, согласно рекомендациям и протоколам использования

Доступ к лекарствам

Для решения вопроса об использовании вне показаний зарегистрированных лекарств (лопинавир / ритонавир и хлорохин или гидроксихлорохин), достаточно заполнить форму применения off-label препарата и дать пациенту подписать информированное согласие (за исключением случаев необходимости)/

Для использования ремдесивира, поскольку препарат не зарегистрирован в Италии, необходимо запросить исключительное применение препарата, заполнив специальную форму у Gilead Sciences inc. и получить разрешение на использование Комитетом по этике



SCHEMA TERAPEUTICO SEMPLIFICATO

Упрощенная терапевтическая схема

Типология пациента	Клиническая картина	Поддерживающая терапия	Противовирусная терапия	Примечания
-Бессимптомный пациент		Только наблюдение	нет	
-Пациент с легкими респираторными симптомами	Лихорадка >37,5° кашель, диспноэ от легкого до среднего	Симптоматическое лечение	нет	
-Пациент с легкими респираторными симптомами, НО > 70 лет и/или имеет сопутствующие заболевания или риск, увеличивающий смертность -Пациент с средними респираторными симптомами и/или Rx гр. кл с признаками пневмонии	Лихорадка >37,5° кашель, диспноэ от среднего до тяжелого	Симптоматическое лечение, O2 терапия	Лопинавир/Ритонавир 200/50 мг капс.х 2 р/д длительность зависит от клинического течения + Хлорохин 500 мг х 2 р/д 20 дней ИЛИ Гидроксихлорохин 200 мг х 2 р/д (длительность от 5 до 20 дней в зависимости от клиники)	При необходимости O2 терапии отправить запрос на Ремдесивир
-Пациент с тяжелыми симптомами	ARDS или глобальная дых. Недостаточность, гемодинамическая недостаточность	Нужна оценка реаниматолога и перевод в ОПИТ Пациент с ARDS после 24 часов после диагноза Дексаметазон 20 мг/д 5 дней, по 10 мг/день еще 5 дней	Ремдесивир, при наличии 200 мг/ вв 1 день 100 мг/ вв с 2 по 10 день + Хлорохинин или Гидроксихлорохин (см. выше) или Лопинавир/Ритонавир + Хлорохинин или Гидроксихлорохин (см. выше)	

Библиография:

1. (Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team. Vital surveillances: the epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19)—China, 2020. China CDC Weekly. Accessed February 20, 2020.
<http://weekly.chinacdc.cn/en/article/id/e53946e2-c6c4-41e9-9a9b-fea8db1a8f51>)
2. (WuZ, McGoogan JM.Characteristics of and Important Lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China -Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. JAMA. Published online February 24, 2020).
3. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al; Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China.Lancet. 2020 Feb 15;395(10223):497-506.
4. Battegay M, Kuehl R, Tschudin-Sutter S, Hirsch HH, Widmer AF, Neher RA. 2019-Novel coronavirus (2019-nCoV): estimating the case fatality rate: a word of caution. Swiss Med Wkly. 2020;150:w20203.
5. McCloskey B, Heymann DL. SARS to novel coronavirus: old lessons and new lessons. Epidemiol Infect. 2020;148:e22.
6. World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection when Novel coronavirus (2019-nCoV) infection is suspected: Interim Guidance. 28 January 2020. WHO/nCoV/Clinical/2020.3).
7. Villar J, Ferrando C, Martínez D, Ambrós A, Muñoz T, Soler JA,et al.; Dexamethasone treatment for the acute respiratory distress syndrome: a multicentre, randomised controlled trial. Lancet Respir Med. 2020 Feb 7.
8. World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection when Novel coronavirus (2019-nCoV) infection is suspected: Interim Guidance. 28 January 2020. WHO/nCoV/Clinical/2020.3).
9. Savarino A., Di Trani L., Donatelli I., Cauda R. CassoneA. New insights into the antiviral effects of chloroquine.Lancet Infect. Dis. 2006; 6:67–69.
10. Vincent MJ, Bergeron E, Benjannet S, Erickson BR, Rollin PE, KsiazekTG, et al. Virol. Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread J. 2005; 2, 69.
11. Yan Y, Zou Z, Sun Y, Li X, Xu KF, Wei Y, Jin N, Jiang C. Anti-malaria drug chloroquine is highly effective in treating avian influenza A H5N1 virus infection in an animal model.Cell Res. 2013 Feb;23(2):300-2.
12. Multicenter collaboration group of Department of Science and Technology of Guangdong Province and Health Commission of Guangdong Province for chloroquine in the treatment of novel coronavirus pneumonia.Expert consensus on chloroquine phosphate for the treatment of novel coronavirus pneumonia. Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi. 2020 Feb 20;43(0):E019
13. Chu CM, Cheng VC, Hung IF, Wong MM, Chan KH, Chan KS, etal.HKU/UCH SARS Study Group. Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings. Thorax. 2004 Mar;59(3):252-6.
14. Han W, Quan B, Guo Y, Zhang J, Lu Y, Feng G, et al.. The course of clinical diagnosis and

- treatment of a case infected with coronavirus disease 2019. *J Med Virol.* 2020 Feb 19.
15. Lim J, Jeon S, Shin HY, Kim MJ, Seong YM, Lee WJ, et al.. Case of the Index Patient Who Caused Tertiary Transmission of COVID-19 Infection in Korea: the Application of Lopinavir/Ritonavir for the Treatment of COVID-19 Infected Pneumonia Monitored by Quantitative RT-PCR. *J Korean Med Sci.* 2020 Feb 17;35(6):e79
 16. .Arabi YM, Asiri AY, Assiri AM, Aziz Jokhdar HA, Allothman A, Balkhy HH, et al.; and the Saudi Critica Care Trials group Treatment of Middle East respiratory syndrome with a combination of lopinavir/ritonavir and interferon- β 1b (MIRACLE trial): statistical analysis plan for a recursive two-stage group sequential randomized controlled trial. *Trials.* 2020 Jan 3;21(1):8.
 17. Agostini ML, Andres EL, Sims AC, Graham RL, Sheahan TP, Lu X, Smith EC, et al. Coronavirus susceptibility to the antiviral remdesivir (GS-5734) is mediated by the viral polymerase and the proofreading exoribonuclease. *mBio* 2018;9:e00221-18
 18. Sheahan TP,Sims AC, Leist SR, Schäfer A, Won J, Brown AJ,et al. Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV. *Nat Commun* 2020;11:222.
 19. de Wit E, Feldmann F, Cronin J, Jordan R, Okumura A, Thomas T, et al. Prophylactic and therapeutic remdesivir (GS-5734) treatment in the rhesus macaque model of MERS-CoV infection. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2020 Feb 13. pii: 201922083.
 20. Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res.* 2020 Feb 4

Перевод с итальянского для группы Фб «Внимание! Covid19”:

врач Людмила Кадацкая, Пескара, Италия

15.03.2020