

Управление делами Президента РФ

Главное медицинское управление

Федеральное государственное бюджетное учреждение  
дополнительного последиplomного образования

«Центральная государственная медицинская академия»

Федеральное государственное бюджетное учреждение

«Центральная клиническая больница с поликлиникой»



# Рациональная фармакотерапия коронавирусной инфекции: проблемы и пути их решения

Девяткин Андрей

Викторович

д.м.н., профессор курса инфекционных болезней  
кафедры семейной медицины

ФГБУ ДПО «ЦГМА» УД Президента РФ

научный руководитель по инфекционным болезням

ФГБУ «ЦКБ с поликлиникой» УД Президента РФ

**КАСПИЙСКИЙ МЕЖДУНАРОДНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ФОРУМ – 2022**

21–23 сентября 2022 г.

г. Астрахань

# Введение

Все мы стали невольными свидетелями и участниками пандемии новой коронавирусной инфекции - COVID-19, которая продолжается и увеличивает число больных, несмотря на проводимые жесткие противоэпидемические мероприятия и начавшуюся массовую вакцинопрофилактику.

Последствия этой пандемии пока еще не определены, что вызывает обоснованную тревогу как здоровых людей, которые могут заразиться коронавирусной инфекцией и заболеть, так и уже заболевших, у которых возможны различные варианты течения COVID-19 от бессимптомного носительства коронавируса до крайне тяжелого, с неблагоприятным исходом.

Многие аспекты патофизиологии, клиники и течения новой коронавирусной инфекции выходят за рамки классических представлений о гриппе и гриппоподобных заболеваниях и пока еще недостаточно изучены.

Помимо типичного для всех респираторных инфекций поражения верхних и нижних дыхательных путей при COVID-19 в отличие от них возникают мультиорганные поражения, усугубляющие клиническое течение и отдаленный прогноз.

Все это требует проведения дальнейших научных исследований с совместным участием врачей разных специальностей для разработки высокоэффективного лечения и профилактики

# Глобальная статистика случаев COVID-2019

	Количество случаев
<b>Заболевших</b>	<b>91 408 542</b>
<b>Погибших</b>	<b>1 955 682</b>
<b>Выздоровевших</b>	<b>65 426 211</b>
<b>Летальность, %</b>	<b>2,1</b>

**на 12.01.2021**

	США	Бразилия	Россия	Индия	Велико-британия	Испания	Колумбия	Швеция	Беларусь	Китай
Заражений	22 618 071	8 131 612	3 448 203	10 479 179	3 127 643	2 111 782	1 801 903	489 471	213 993	96 941
Погибло	376 280	203 580	62 804	151 327	82 096	52 275	46 451	9 433	1 526	4 793
Выздоровели	Нет данных	7 273 237	2 825 430	10 111 294	Нет данных	Нет данных	1 632 614	Нет данных	196 284	90 779
Летальность,%	1.70%	2.5%	1,8	1,4	2,6	2,4	2,6	1,9	0,7	4,9

	Количество случаев
<b>Заболевших</b>	<b>221 558 270</b>
<b>Погибших</b>	<b>4 581 978</b>
<b>Выздоровевших</b>	<b>196 345 232</b>
<b>Летальность, %</b>	<b>2,06</b>

**на 06.09.2021**

	США	Бразилия	Россия	Индия	Велико-британия	Испания	Колумбия	Швеция	Беларусь	Китай
Заражений	40 805 259	20 890 779	7 012 599	33 027 621	6 978 126	4 877 755	4 918 649	1 130 525	490 926	95 028
Погибло	666 219	583 628	187 200	440 785	133 229	84 795	125 278	14 651	3 837	4 636
Выздоровели	31 315 751	19 862 438	6 270 731	32 181 995	5 609 575	4 418 343	4 750 020	1 090 691	482 993	89 552
Летальность,%	1,63	2,8	2,67	1,33	1,9	1,73	2,55	1,30	0,78	4,88

# Глобальная статистика случаев COVID-2019

	Количество случаев
<b>Заболевших</b>	<b>91 408 542</b>
<b>Погибших</b>	<b>1 955 682</b>
<b>Выздоровевших</b>	<b>65 426 211</b>
<b>Летальность, %</b>	<b>2,1</b>

**на 12.01.2021**

	США	Браз-илия	Россия	Индия	Велико-британия	Испания	Колум-бия	Швеция	Бела-русь	Китай
Заражений	22 618 071	8 131 612	3 448 203	10 479 179	3 127 643	2 111 782	1 801 903	489 471	213 993	96 941
Погибло	376 280	203 580	62 804	151 327	82 096	52 275	46 451	9 433	1 526	4 793
Выздоровели	Нет данных	7 273 237	2 825 430	10 111 294	Нет данных	Нет данных	1 632 614	Нет данных	196 284	90 779
Летальность,%	1.70%	2.5%	1,8	1,4	2,6	2,4	2,6	1,9	0,7	4,9

	Количество случаев
<b>Заболевших</b>	<b>229 834 525</b>
<b>Погибших</b>	<b>4 713 623</b>
<b>Выздоровевших</b>	<b>204 790 237</b>
<b>Летальность, %</b>	<b>2,08</b>

**на 21.09.2021**

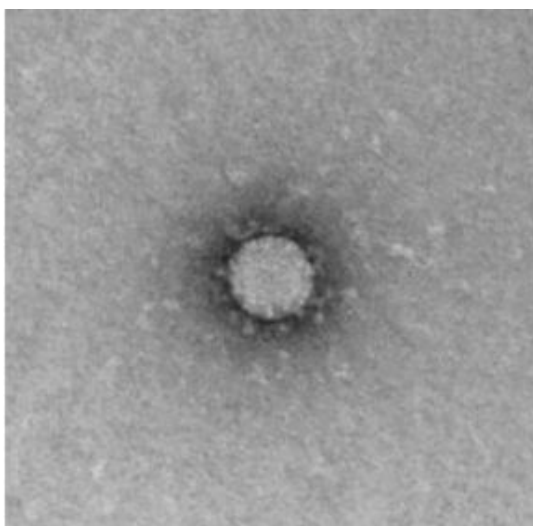
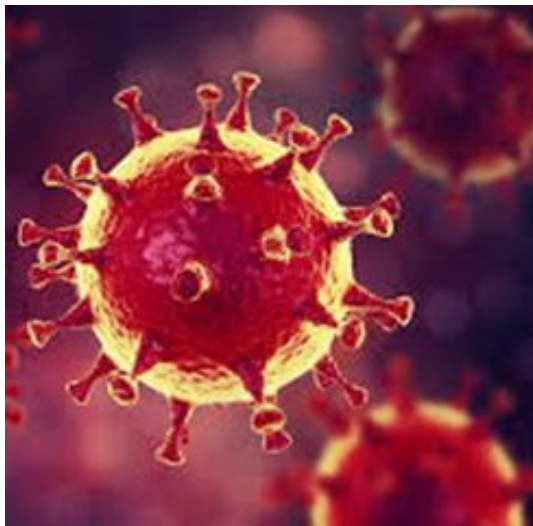
	США	Бразилия	Россия	Индия	Велико-британия	Испания	Колум-бия	Швеция	Бела-русь	Китай
Заражений	40 805 259	20 890 779	7 012 599	33 027 621	6 978 126	4 877 755	4 918 649	1 130 525	490 926	95 028
Погибло	666 219	583 628	187 200	440 785	133 229	84 795	125 278	14 651	3 837	4 636
Выздоровели	31 315 751	19 862 438	6 270 731	32 181 995	5 609 575	4 418 343	4 750 020	1 090 691	482 993	89 552
Летальность,%	1,63	2,8	2,67	1,33	1,9	1,73	2,55	1,30	0,78	4,88

# Глобальная статистика случаев заболеваний в период пандемии COVID-2019 на 07.10.2021

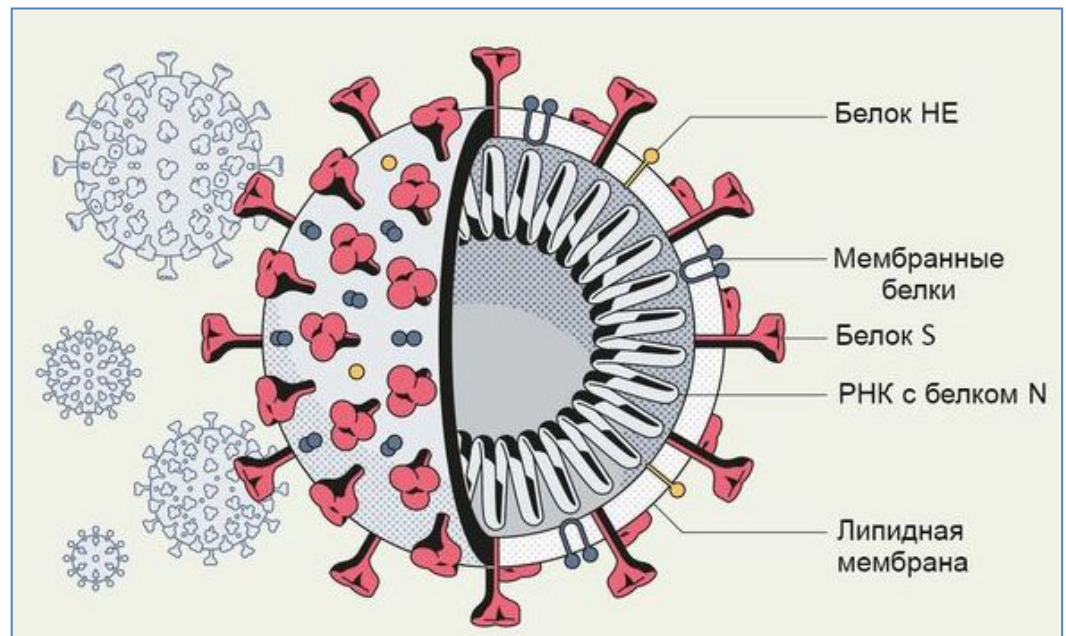
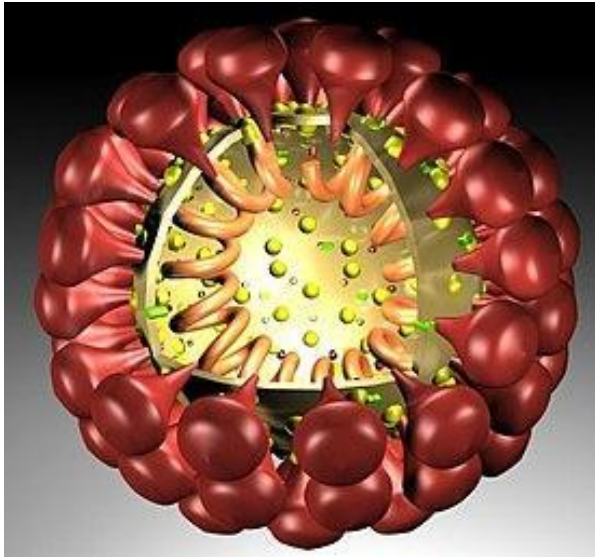
	Количество случаев
Заболевших	237 176 700
Погибших	4 842 773
Выздоровевших	212 597 706
Летальность, %	2,05

	США	Бразилия	Россия	Индия	Великобритания	Испания	Казахстан	Швеция	Беларусь	Китай
Заражений	44 918 565	21 517 514	7 690 110	33 894 312	8 006 660	4 969 503	898 225	1 156 248	549 817	96 335
Погибло	727 710	599 414	213 549	449 883	137 295	86 678	11 422	14 848	4 228	4 636
Выздоровели	34 392 326	20 554 936	6 799 230	33 200 258	6 528 673	4 794 347	838 451	14 848	526 648	90 889
Летальность,%	1,62	2,78	2,77	1,32	1,71	1,74	1,27	1,28	0,726	4,81

# КОРОНАВИРУСЫ



- Коронавирусы относятся к семейству вирусов, которые вызывают разнообразные заболевания у людей от обычного ОРЗ до тяжелого острого респираторного синдрома – диффузного альвеолярного повреждения
- Нуклеокапсид коронавирусов окружён белковой мембраной и липосодержащей внешней оболочкой, от которой отходят булавовидные шиповидные отростки, напоминающие солнечную корону, за что семейство и получило своё название.
- Назначение «короны» у коронавирусов связано с их специфическим механизмом проникновения в клетку через трансмембранные рецепторы обманным путём, благодаря схожести поверхностного белка вируса с белками макроорганизма, регулирующими нормальную работу клетки.



Коронавирус у человека был впервые выделен D. Tyrrell и M. Вуное в 1965 г. от больного острым респираторным заболеванием.

На 2021 г. известны случаи заражения человека семью видами коронавирусов.

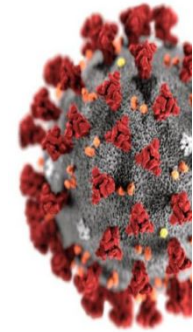
$\alpha$  –коронавирусы (NL63 и 229E) и  $\beta$ -коронавирусы (HKU1 и OC43) являются возбудителями острых респираторных заболеваний (ОРЗ) человека и не относятся к числу опасных вирусных инфекций.

В XXI веке появились новые  $\beta$ -коронавирусы, которые вызвали вспышку атипичной пневмонии в Китае в 2002-2003 гг. – тяжелый острый респираторный синдром – ТОРС (SARS)

С 2012 г. - ближневосточный респираторный синдром - БВРС (MERS).  
В конце декабря 2019 в Китае началась новая эпидемия атипичной пневмонии, которая приобрела глобальное распространение – пандемия COVID-19



# Новая коронавирусная инфекция COVID-19



**Коронавирусы** (*Coronaviridae*) – это большое семейство РНК-содержащих вирусов, способных инфицировать человека и некоторых животных

## **Коронавирус SARS-CoV-2**

Представляет собой одноцепочечный РНК-содержащий вирус, относится к линии Beta-CoV В семейства *Coronaviridae*; отнесен к II группе патогенности (как SARS-CoV и MERS-CoV)

- Входные ворота возбудителя – эпителий верхних дыхательных путей и, возможно, эпителиоциты желудка и кишечника;
- Данные о длительности и напряженности иммунитета в отношении SARS-CoV-2 в настоящее время отсутствуют;
- Иммунитет при инфекциях, вызванных другими представителями семейства коронавирусов, не стойкий и возможно повторное заражение.

## **Пути передачи**

- Воздушно-капельный (при кашле, чихании, разговоре);
- Воздушно-пылевой;
- Контактный;
- Фекально-оральный

## **Факторы передачи**

- Воздух, вирусом
- Пищевые продукты и предметы обихода, контаминированные вирусом



# ТИПЫ КОРОНАВИРУСОВ ЧЕЛОВЕКА

## Сезонные коронавирусы человека :

- 229E ( $\alpha$ -коронавирус) - впервые выявлен 1965 г.
- NL63 ( $\alpha$ -коронавирус) - выявлен в Нидерландах в 2004 г.
- OC43 ( $\beta$ -коронавирус) - выявлен в 1967 г.
- HKU1 ( $\beta$ -коронавирус) - обнаружен в Гонконге в 2005 г

## Новые опасные для человека $\beta$ -коронавирусы XXI века:

- SARS-CoV - вызвал тяжелый острый респираторный синдром, или SARS, атипичную пневмонию в 2002-2003 гг. в КНР и ряде других стран
- MERS-CoV - вызывает Ближневосточный респираторный синдром, или MERS) – с 2012 г. на Аравийском полуострове и в некоторых странах
- SARS-CoV-2 - возбудитель COVID-19 (аббревиатура от англ. **CO**rona**V**irus **D**isease **2019**), с декабря 2019 г. впервые выявлен в КНР, г. Ухань, провинция Хубэй, затем распространился по странам планеты, с 11.03.2020 г. объявлена пандемия, которая продолжается по настоящее время

Источник: <https://www.cdc.gov/coronavirus/types.html>

Page last reviewed: February 15, 2020

Content source: National Center for Immunization and Respiratory Diseases (NCIRD), Division of Viral Diseases

# Научные факты о SARS-CoV-2 инфекции

- Новый коронавирус SARS-CoV-2 представляет собой одноцепочечный РНК-содержащий зооантропонозный вирус, относится к семейству *Coronaviridae*, к линии  $\beta$  - коронавирусов
  - Вирус определен ко II группе патогенности. Изначально вирус циркулировал среди летучих мышей, затем передался человеку от пока еще неизвестного промежуточного животного.
  - РНК+ цепь коронавируса COVID-19 состоит из почти 30 000 нуклеотидов, подвержена мутациям и постоянно изменяется, вследствие чего регулярно появляются и исчезают новые варианты. Количество вариантов SARS-CoV-2 в настоящее время превышает 1000 различных генетических линий, большинство из которых пока не имеют серьезного клинико-эпидемиологического значения.
- Среди основных мутационных линий SARS-CoV-2 выделяют проблемные, «вызывающие обеспокоенность ВОЗ» генетические варианты - variant of concern ( VOC):**
- $\alpha$  - Великобритания, 09.2020,  $\beta$  - ЮАР, 05.2020,  $\gamma$  - Бразилия, 11.2020,  $\lambda$  – Перу, 08.2020,  $\delta$  - Индия, 10.2020, включая  $\delta+$ - новый штамм AY.4.2, обладающий большей контагиозностью,  $\mu$  - Колумбия, 01.2021,  $\omicron$  (Омикрон-штамм SARS-CoV-2) - Ботсвана-ЮАР, 11.2021, «Кентавр» (BA.2.75. подтип штамма Омикрон), Индия, 05.2022 г.

## Панголин может быть наиболее вероятным промежуточным хозяином нового коронавируса

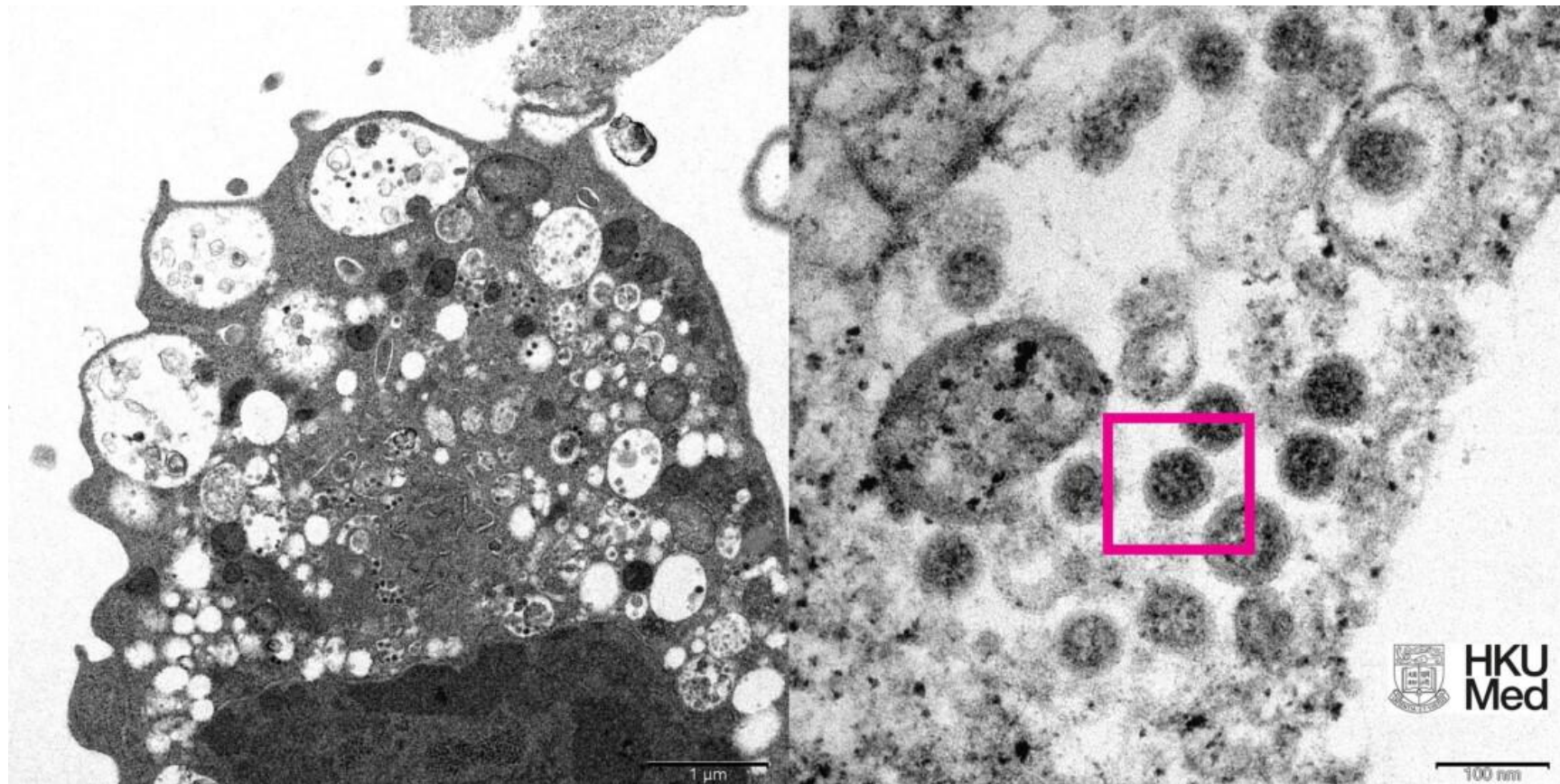
- Интерфакс, 7.02.2020: Группа ученых их Китая установила, что вероятным промежуточным хозяином нового типа коронавируса является животное панголин
- Геном коронавируса, выделенного от панголинов, на 99% идентичен геному нового типа коронавируса у заболевших людей
- Панголины – млекопитающие, покрытые крупной чешуей. Живут в Африке и Азии. Чешуя пользуется большим спросом в Китайской медицине, мясо является деликатесом в Китае и Вьетнаме.



Название панголина происходит от малайского *pengguling* – «сворачивающийся в шар».

При комнатной температуре (20-25 °C) SARS-CoV-2 способен сохранять жизнеспособность на различных объектах окружающей среды в высушенном виде до 3 суток, в жидкой среде – до 7 суток. Вирус остается стабильным в широком диапазоне значений pH (до 6 дней при значении pH от 5 до 9 и до 2 дней при pH4 и pH11). При температуре +4 °C стабильность вируса сохраняется более 14 дней. При нагревании до 37 °C полная инактивация вируса происходит в течение 1 дня, при 56 °C – в течение 45 мин., при 70 °C – в течение 5 мин.

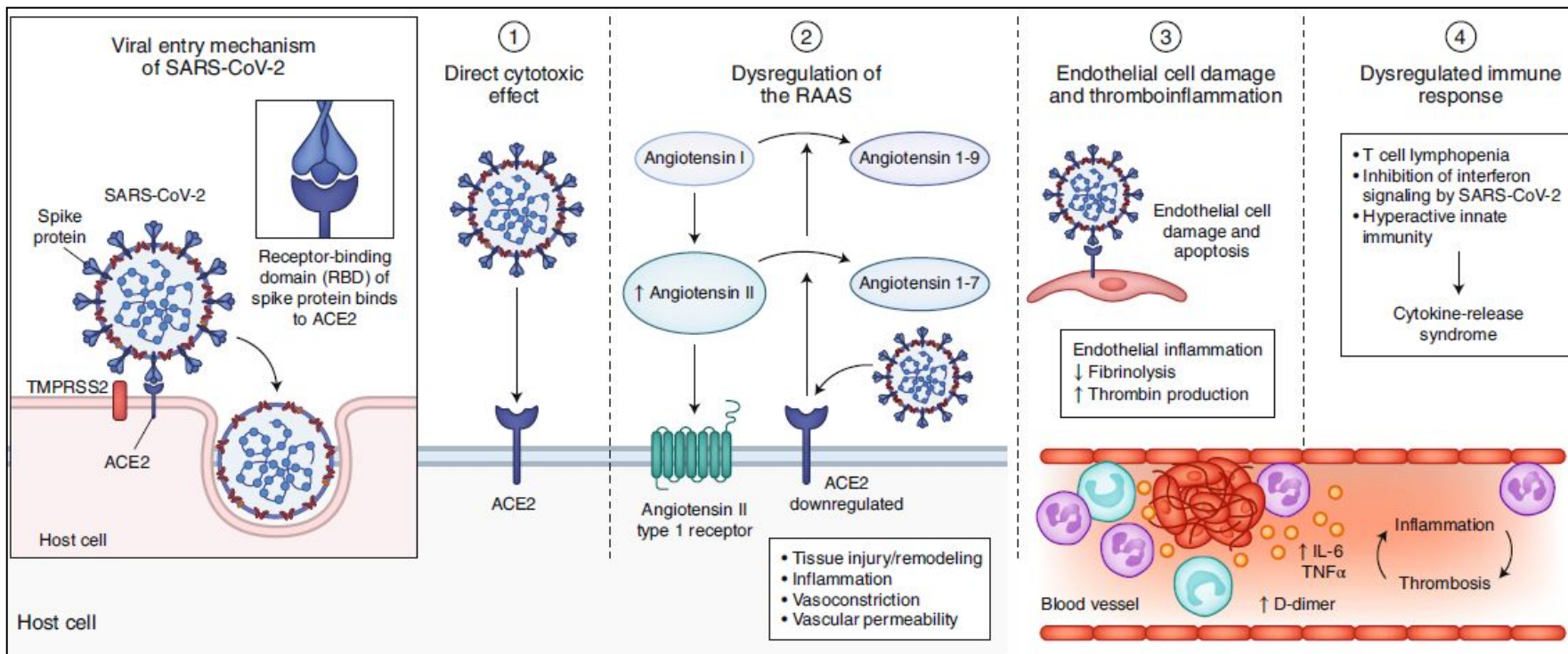
# Микрофотография штамма Covid-19 «Омикрон»



Электронная микроскопия при большом и малом разрешении. Клетки (Vero E6) почки обезьяны после заражения Covid-19. Сайт университета Гонконга, февраль 2022 г.



# Патофизиология COVID-19



SARS-CoV-2 проникает в клетки-хозяева посредством взаимодействия его спайкового белка с рецептором входа ACE2 в присутствии клеточной трансмембранной сериновой протеазы 2 типа (TMPRSS2).

**Патофизиологические механизмы COVID-19 включают**

- 1) прямое вирусное повреждение клеток;
- 2) нарушение регуляции ренин-ангиотензин-альдостероновой системы
- 3) повреждение эндотелиальных клеток и тромбоваскулит
- 4) нарушение регуляции иммунного ответа и гипериммунное воспаление

# Иммунитет при SARS-CoV-2 инфекции

- Коронавирус SARS-CoV-2 вызывает ингибирование синтеза интерферонов, истощение клеточных компонентов иммунитета, подавление специфического антительного ответа и стимулирует выработку провоспалительных цитокинов
- Возникает массивная неконтролируемая активация иммунной системы, вызванной коронавирусной инфекцией, в основе которой лежит гиперцитокинемия (цитокиновый «шторм» или «буря»)
- Антитела вырабатываются у всех пациентов, заболевших Ковидом
- Чем тяжелее протекает болезнь, тем более выражена лимфопения, снижение Т-лимфоцитов, в периоде реконвалесценции - выше уровень специфических антител класса IgG.
- Количество антител после выздоровления постепенно снижается
- Специфичные для SARS-CoV-2 Т-лимфоциты обнаруживаются у 70% людей, переболевших COVID-19
- В-лимфоциты памяти, распознающие S- и N-белки коронавируса, сохраняются на протяжении 8 месяцев.

[https://medaboutme.ru/articles/immunitet\\_k\\_koronavirusu\\_sars\\_cov\\_2\\_est\\_ili\\_net/](https://medaboutme.ru/articles/immunitet_k_koronavirusu_sars_cov_2_est_ili_net/)

# **Цитокиновый «шторм», цитокиновая «буря», гиперцитокинемия**

- **Патологическая активация врожденного и приобретенного иммунитета, характеризуемая быстрой пролиферацией и повышенной активностью Т-клеток, макрофагов и естественных киллеров с высвобождением различных воспалительных цитокинов и химических медиаторов воспаления.**
- **Возникающий порочный круг активации цитокинового каскада вызывает разрушение тканей в очаге воспаления, активируется процесс пироптоза - провоспалительной запрограммированной гибели клеток. Одновременно этот процесс некротического лизиса клеток распространяется на соседние непораженные ткани и в дальнейшем приобретает системный характер, охватывая весь организм в целом.**
- **Синдром «цитокинового шторма» включает различные патологические состояния со схожим клиническим фенотипом системного воспаления: постоянная лихорадка, сплено- и гепатомегалия, лимфаденопатия, коагулопатия, цитопения, кожные сыпи и неврологические симптомы, возможно развитие острого респираторного дистресс-синдрома и полиорганной недостаточности**
- **Исторически типичным представителем синдрома цитокинового шторма был сепсис**

# Лабораторные показатели цитокинового «шторма» (гиперцитокинемии):

- **Лейкопения**, выраженная **лимфопения**, **анэозинофилия** и **эозинопения**, снижение числа моноцитов и базофилов крови; тромбоцитопения
- **Снижение количества Т- и В-лимфоцитов**
- **Повышение уровня С-реактивного белка** более 75 мг/л,
- Высокие уровни **интерлейкина-6** (> 40 пг/мл), **ферритина**, **АЛТ**, **АСТ**, **ЛДГ** сыворотки крови,
- Значительное повышение **уровня D-димеров** (в 4 раза и более по сравнению с референсным значением) или его быстрое нарастание, повышение уровня продуктов деградации фибрина и гиперфибриногенемия



# Патогенетические варианты синдрома цитокиновой «бури»

- **Синдром высвобождения цитокинов, СВЦ**  
(*Cytokine release syndrome, CRS*)
- **Гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз, или гемофагоцитарный синдром, ГФС** (*Hemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH*) первичный и вторичный
- **Синдром активации макрофагов, САМ** (*Macrophage activation syndrome, MAS*) как вариант вторичного ГФС
- **Мультисистемный воспалительный синдром** (МВС) у взрослых (*Multisystem Inflammatory Syndrome in Adults (MIS-A)*)
- **Гипервоспалительный синдром (ГВС)**

# Клиника COVID 2019

Инкубационный период до начала циркуляции штамма «Омикрон» составлял – 2-14 дней, в среднем - 5-7 суток.

Новая коронавирусная инфекция COVID-19, вызванная вариантом Омикрон, характеризуется более коротким инкубационным периодом (2-7 суток, в среднем 3-4- суток).

## Наиболее характерные симптомы:

- Повышение t тела - более 90% больных;
- Кашель (сухой или с небольшим количеством мокроты) - 80% больных
- Одышка – 30% больных
- Повышенная утомляемость - 40% больных
- Ощущение заложенности в грудной клетке - более 20% больных
- Внезапная потеря обоняния и/или вкуса – у 60-80% больных (характерно для ранее циркулирующих геновариантов SARS-CoV-2)

**Первыми симптомами COVID-2019** могут также быть миалгия, спутанность сознания, головные боли, кровохарканье, диарея, тошнота и рвота, сердцебиение. В дебюте болезни они могут наблюдаться и **при нормальной температуре тела.**

# Возможные проявления новой коронавирусной инфекции

- Заложенность носа или умеренная ринорея – 5% больных
- Конъюнктивит или покраснение глаз - 1-2% больных
- Боль в горле – 14% больных
- Озноб - 11-13% больных
- Головные боли, головокружение - 8-14% случаев. Сразу по завершении инкубационного периода могут быть приступы мигрени различной степени выраженности
- Боли в суставах и мышцах - 11-15% больных
- Высыпания на коже – 8-20% больных
- Диарея, тошнота, рвота - 1-35% больных

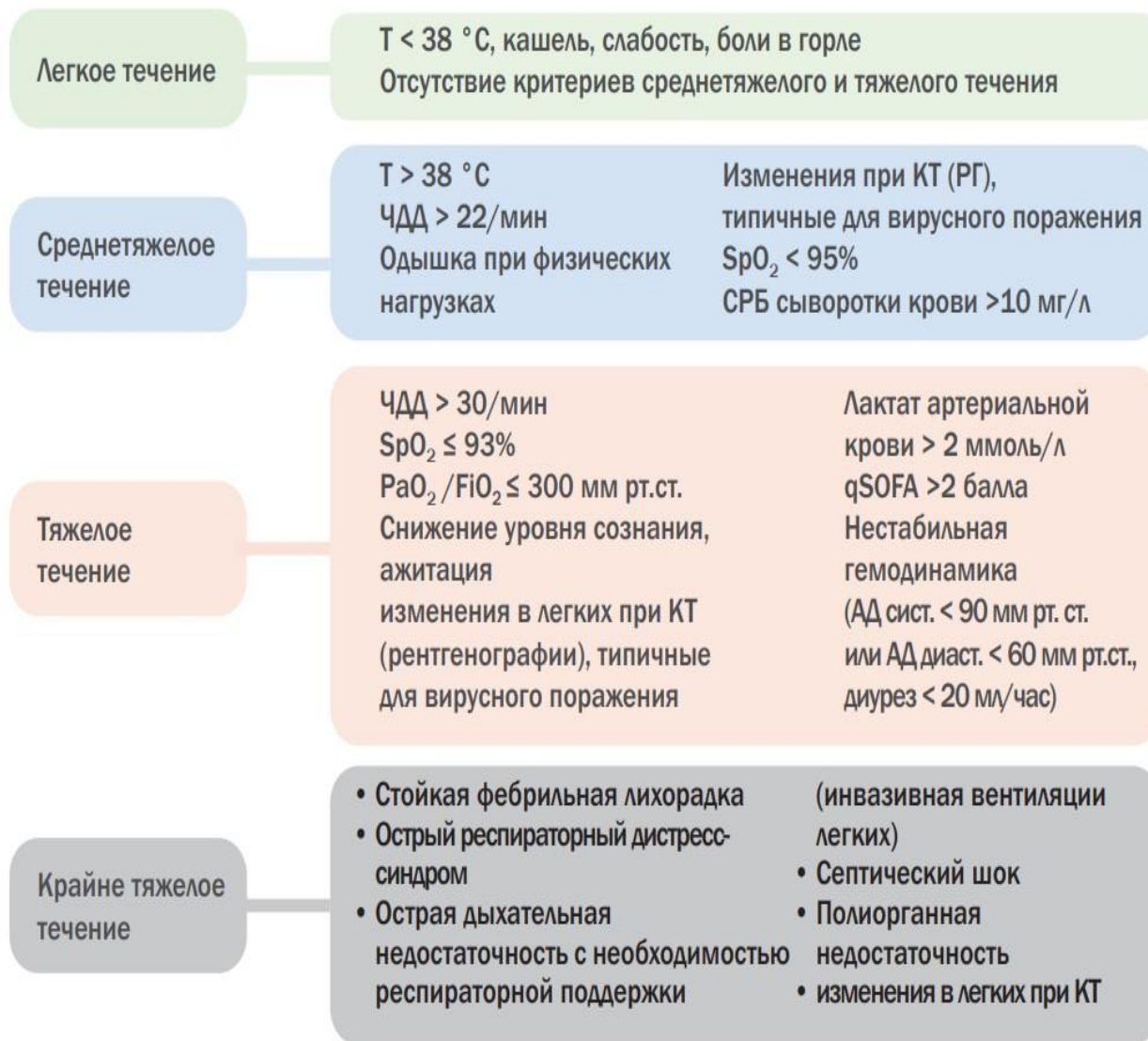
**Ухудшение состояния, поражение легких, кровеносных сосудов и других органов обычно развивается после 6-8 дня от начала болезни**

- Поражения легких – самые частые и типичные для COVID-19
- Внелегочные (экстрапульмональные) поражения – кожных покровов, сердечно-сосудистой системы, почек, печени, поджелудочной железы, желудочно-кишечного тракта, нервной и эндокринной систем, нарушения психики.
- Постковидный синдром (**Post-COVID-19 syndrome** или **Long Covid**)

# Классификация COVID-19 по степени тяжести

Госпитализация

я



# Лечение SARS-CoV-2 инфекции

- По данным ВОЗ, в настоящее время отсутствует какая-либо общепризнанная специфичная схема лечения
- В основном пациенты получают симптоматическую и патогенетическую терапию. В тяжёлых случаях лечение направлено на поддержание жизненно важных функций органов
- При этом клинические рекомендации различных стран отличаются друг от друга. В некоторых национальных рекомендациях, включены спорные методы лечения, такие как применение кортикостероидов, антицитокиновых таргетных препаратов, цитостатиков, антибиотиков и недостаточно изученных противовирусных средств.

# Противовирусная химиотерапия COVID-19

## I. Ингибиторы эндоцитоза:

- блокаторы JAK1 и JAK2
- хлорохин, гидроксихлорохин
- умефеновир
- интерферон-α

## II. Ингибиторы слияния мембран:

- пиперин
- умефеновир?

## III. Ингибиторы вирусных протеаз

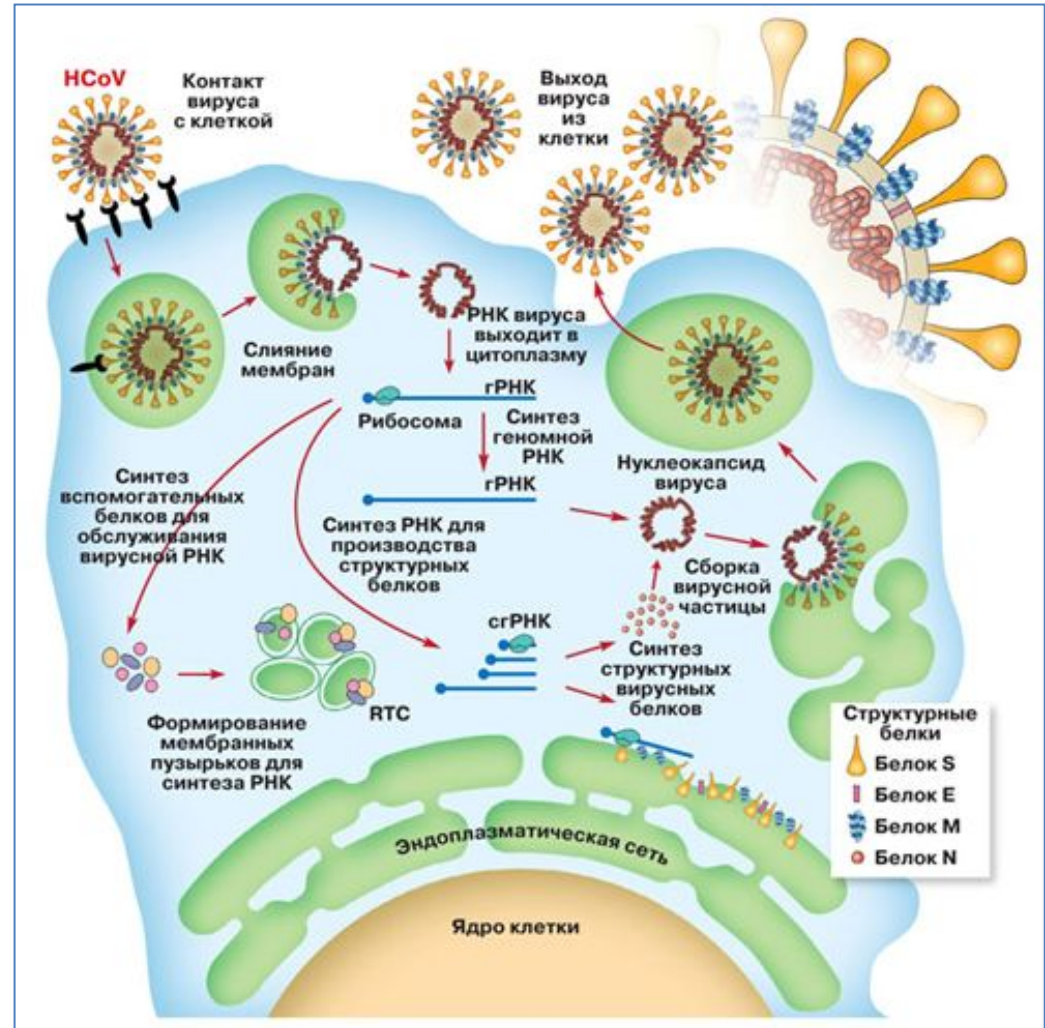
- калетра
- паксловид

## IV. Ингибиторы вирусной РНК-зависимой РНК полимеразы

- ремдесивир
- фавипиравир
- молнупиравир

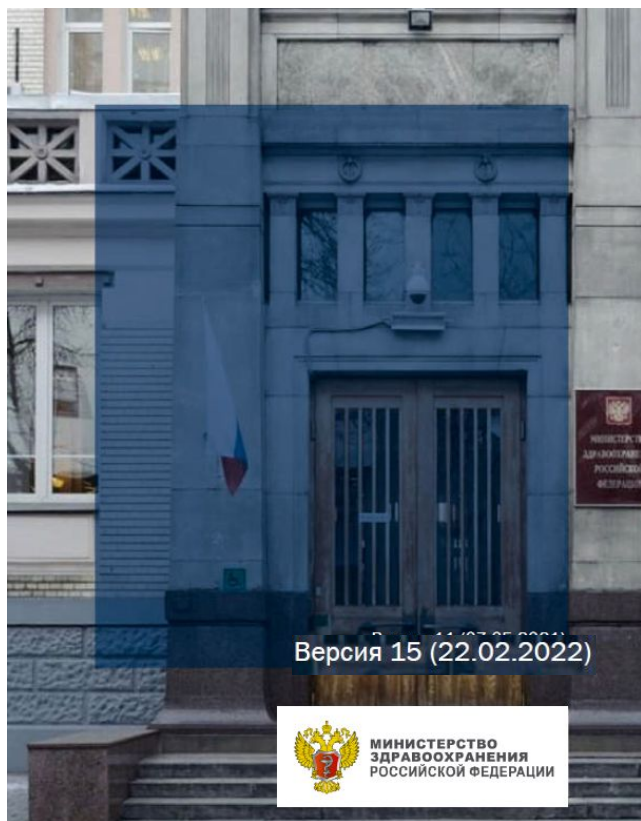
## V. Ингибиторы почкования вирусов

- рудотиниб





# ЛЕЧЕНИЕ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ



Основным подходом к терапии COVID-19 должно быть **упреждающее назначение лечения** до развития полного

симптомокомплекса жизнеугрожающих состояний - пневмонии, ОРДС, сепсиса.

Лечение COVID-19 в соответствии с протоколами настоящих рекомендаций проводится в **подтвержденных и вероятных случаях** заболевания

## **Этиотропная противовирусная терапия**

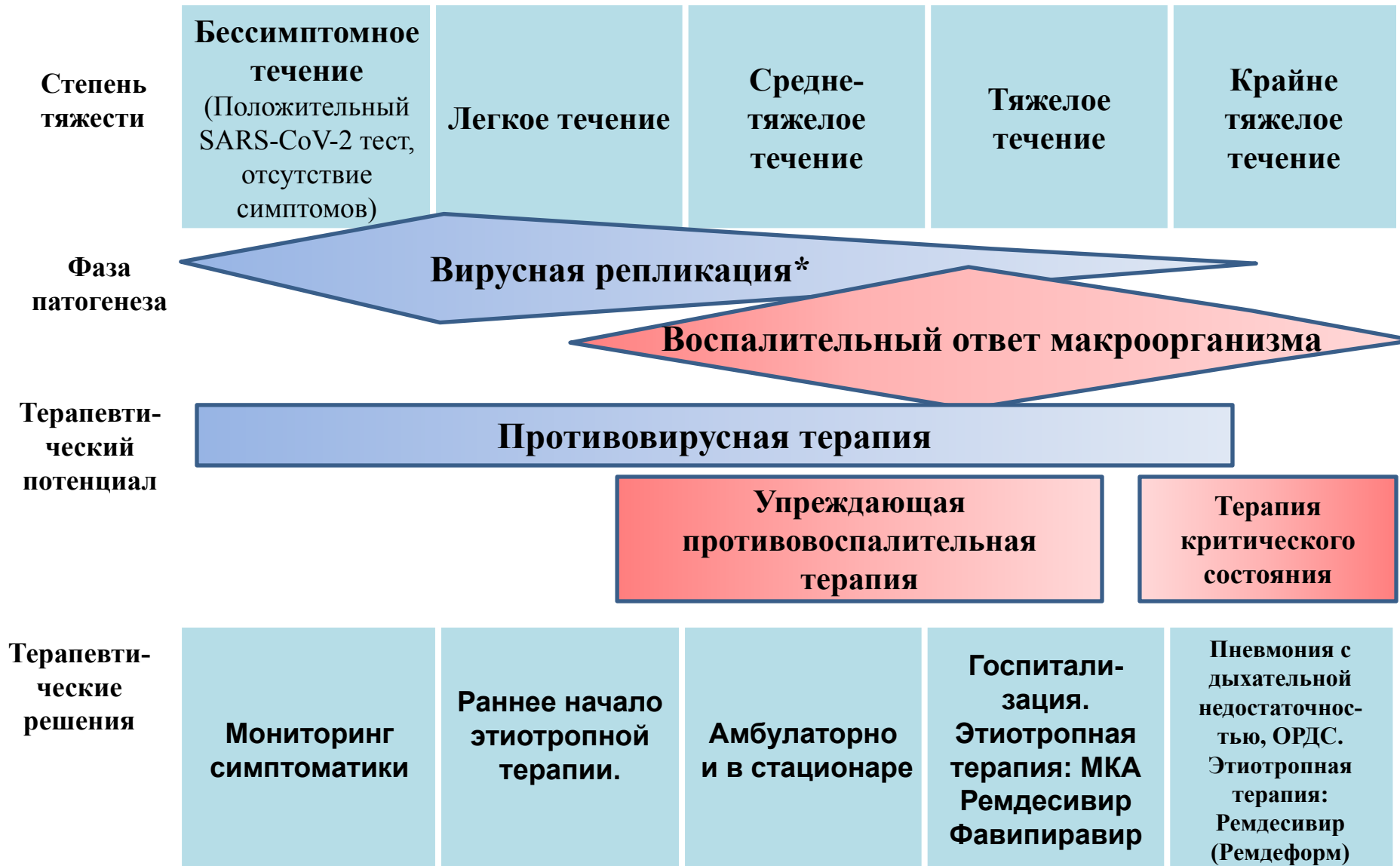
В настоящее время можно выделить несколько этиотропных препаратов, которые могут быть использованы при лечении COVID-19:  
**фавипиравир, молнупиравир, нирматрелвир+ритонавир, ремдесивир, синтетическая малая интерферирующая РНК (миРНК) [двухцепочечная], умифеновир , интерферон-альфа**

Временные методические рекомендации Минздрава России,  
версия 16 (18.08.22)





# Тактика лечения COVID-19. «Терапевтическое окно» для противовирусной терапии



\* - фаза вирусного ответа на этиотропную терапию

# Список возможных к назначению противовирусных лекарственных средств для лечения коронавирусной инфекции у взрослых

Препарат (МНН)	Механизм действия	Формы выпуска	Схемы назначения	Противопоказания, особые указания, побочные эффекты
<b>Фавипиравир</b>	Ингибирует РНК-зависимую РНК-полимеразу вируса SARS-CoV-2	Таблетки	<p>С массой &lt;75 кг: по 1600 мг 2 р/сут в 1-й день и далее по 600 мг 2 р/сут в 2-10-й дни.</p> <p>С массой тела 75 кг и более: по 1800 мг 2 раза/сут в 1-й день, далее по 800 мг 2 раза/сут со 2 по 10 день.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Повышенная чувствительность к фавипиравису;</li> <li>•Тяжелая печеночная недостаточность;</li> <li>•СКФ &lt; 30 мл/мин;</li> <li>•Беременность или планирование беременности во время приема препарата и в течение 7 дней после его окончания (женщинам и мужчинам необходимо использовать наиболее эффективные методы контрацепции при половых контактах, например, презерватив со спермицидом);</li> <li>•Период грудного вскармливания;</li> <li>•Детский возраст до 18 лет.</li> </ul> <p>С осторожностью: У пациентов с подагрой и гиперурикемией в анамнезе, у пожилых пациентов, пациентов с печеночной недостаточностью легкой и средней степени тяжести, пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести (СКФ &lt; 60 мл/мин и <math>\geq</math> 30 мл/мин). Может применяться как в амбулаторной практике, так и в стационаре.</p>
<b>Ремдесивир</b>	Активный метаболит выступает в качестве аналога аденозинтрифосфата (АТФ) и конкурирует с природным АТФ-субстратом за включение в формирующиеся РНК-цепи с помощью РНК-зависимой РНК-полимеразы SARS-CoV-2	Лиофилизат	<p>Лиофилизат разбавляют в 0,9 % растворе натрия хлорида (до общего объема 100 или 250 мл) и вводят в/в в течение 30-120 мин.</p> <p>1-й день: 200 мг однократно в/в.</p> <p>Со 2-го дня: 100 мг в/в 1 р/сут.</p> <p>Общий курс не более 10 дней.</p>	<p>Противопоказан:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• детям (до 18 лет);</li> <li>• пациентам с СКФ &lt; 30 мл/мин;</li> <li>• при АЛТ <math>\geq</math> 5 ВГН;</li> <li>• при беременности и грудном вскармливании.</li> </ul> <p>Запрещено вводить внутримышечно.</p>

Временные методические рекомендации Минздрава России, версии 9-16 (21.09.2021)

# Список возможных к назначению противовирусных лекарственных средств для лечения коронавирусной инфекции у взрослых

<p><b>Молнупиравир</b></p>	<p>Активный метаболит трифосфата N-гидроксицитидина встраивается в формирующиеся РНК цепи вируса с помощью РНК-зависимой РНК-полимеразы, вызывая мутацию в геноме с последующим ингибированием репликации вируса SARS-CoV-2.</p>	<p>Капсулы</p>	<p>Рекомендуемая доза 800 мг (четыре капсулы по 200 мг или две капсулы по 400 мг)) перорально каждые 12 часов.</p> <p>Прием следует начать как можно раньше после подтверждения диагноза COVID-19 и в течение 5 дней с момента появления симптомов.</p> <p>Общий курс не более 5 дней.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Повышенная чувствительность к препарату;</li> <li>• Беременность или планирование беременности во время приема препарата и в течение 4 дней после его окончания (женщинам и мужчинам необходимо использовать наиболее эффективные методы контрацепции при половых контактах, например, презерватив со спермицидом);</li> <li>• Период грудного вскармливания.</li> </ul>
<p><b>Нирматрелвир+ритонавир</b></p>	<p>Нирматрелвир является пептидомиметическим ингибитором основной протеазы SARS-CoV-2 (Mpro или 3CLpro) Ингибирование Mpro SARS-CoV-2 приводит к предотвращению вирусной репликации. Ритонавир выступает в качестве фармакокинетического бустера, помогает замедлить метаболизм или распад нирматрелвира с целью сохранения его активности в течение</p>	<p>Таблетки</p>	<p>Рекомендуемая доза составляет 300 мг нирматрелвира + 100 мг ритонавира (1 таблетка перорально каждые 12 часов). Суточная доза составляет 600 мг нирматрелвира + 200 мг ритонавира. Продолжительность курса лечения - 5 суток.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Гиперчувствительность к нирматрелвиру, ритонавиру или любому другому компоненту лекарственного препарата</li> <li>• Непереносимость лактозы, дефицит лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция</li> <li>• Тяжелая степень печеночной недостаточности (класс C по классификации Чайлд-Пью)</li> <li>• Тяжелая степень почечной недостаточности (pСКФ &lt; 30 мл/мин)</li> <li>• Средняя степень почечной недостаточности (pСКФ от 30 до 60 мл/мин), при невозможности коррекции дозы нирматрелвира</li> <li>• Беременность или планирование беременности</li> <li>• Период грудного вскармливания</li> <li>• Детский возраст до 18 лет</li> <li>• Лекарственные средства, клиренс которых сильно зависит от CYP3A и для которых повышенные концентрации связаны с серьезными и/или опасными для жизни реакциями</li> <li>• Лекарственные средства, являющиеся мощными индукторами CYP3A, которые значительно снижают концентрации нирматрелвира/ритонавира в плазме крови, что может приводить к потере вирусологического ответа и возможному развитию резистентности</li> </ul>



# Список возможных к назначению противовирусных средств для лечения коронавирусной инфекции у взрослых, продолжение

<b>Иммуноглобулин человека против COVID-19</b>	Противовирусное действие обусловлено связыванием вируса специфическими антителами к SARS-CoV-2 класса IgG	Раствор для инфузий	Внутривенно капельно в дозе 4 мл/кг массы тела. Начальная скорость введения – от 0,01 до 0,02 мл/кг массы тела в минуту в течение 30 минут. Если препарат хорошо переносится, скорость введения можно постепенно увеличивать максимально до 0,12 мл/кг массы тела в минуту.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Повышенная чувствительность к иммуноглобулину человека, особенно в редко встречающихся случаях дефицита в крови иммуноглобулина класса А (IgA) и наличия антител против IgA;</li> <li>• Повышенная чувствительность к компонентам препарата;</li> <li>• Наличие в анамнезе аллергических реакций на препараты крови человека;</li> <li>• Возраст до 18 лет и старше 60 лет (в связи с отсутствием данных об эффективности и безопасности);</li> <li>• Беременность и период грудного вскармливания;</li> <li>• Аутоиммунные заболевания.</li> </ul>
<b>ИФН <math>\alpha</math></b>	Обладает местным иммуномодулирующим, противовоспалительным и противовирусным действием.	Интраназальные формы: спрей, капли, раствор, лиофилизат для приготовления раствора, гель или мазь	В соответствии с инструкцией по применению препарата	Беременным назначают только рекомбинантный ИФН- $\alpha$ 2b
<b>Умифеновир</b>	Относится к ингибиторам слияния (фузии), взаимодействует с гемагглютинином вируса и препятствует слиянию липидной оболочки вируса и клеточных мембран.	Капсулы	по 200 мг 4 р/сут в течение 5-7 дней	Противопоказан при беременности.

Временные методические рекомендации Минздрава России, версии 3-16 (18.08.2022)

# Перспективные противовирусные препараты для лечения новой коронавирусной инфекции

- **Молнупиравир** («Логеврио», Merck & Co) – противовирусный препарат на основе синтетического нуклеозидного производного N4-гидроксицитидина, ингибитор вирусной РНК-полимеразы, нарушает сборку вирусной РНК за счёт внесения ошибок копирования во время ее репликации, с 4.11.2021 разрешен для лечения COVID-19 в Великобритании, **Эсперавир** (ООО «ПРОМОМЕД РУС», Россия), внутрь 800 мг каждые 12 часов в течение 5 дней.
- **Паксловид** («Paxlovid», Пфайзер) – двухкомпонентный препарат, состоящий из ритоновира и ингибитора основной протеазы SARS-CoV-2 - нирматрелвира. Миробивир (АО «ФАРМАСИНТЕЗ», Россия) - нирматрелвир (nirmatrelvir) 300 mg + ритонвир 100 раза в день в течение 5 дней
- **Иммуноглобулин человека против COVID-19** – специфические антитела к SARS CoV2 в высоком титре (зарегистрирован в РФ в апреле 2021 г.)
- **Рекомбинантные (генно-инженерные) моноклональные антитела человека класса IgG** к эпитопам рецептор-связывающего домена S-белка SARS-CoV-2 (21.11.2020 разрешены FDA к применению в США). Применяются однокомпонентные (sotrovimab от GSK и Vir, regdanvimab от Celltrion) или комбинированные (bamlanivimab+etesevimab от Eli Lilly; casirivimab+imdevimab, REGN-COV от Regeneron или Ронаприв от Roche.
- **МИР 19** («малые интерферирующие РНК») - блокирование участка генома вируса с целью подавления синтеза вирусных белков - механизм РНК-интерференции (Институт иммунологии ФМБА России). Применяется ингаляционно 1,85 мг 2 раза в день 14 дней

# Генно-инженерные биологические препараты (моноклональные антитела) для лечения коронавирусной инфекции у взрослых

<b>Касиривимаб и имдевимаб</b>	Моноклональные антитела против шиповидного белка вируса SARS-CoV-2 с вируснейтрализующей активностью	Концентрат для приготовления раствора для инфузий	Внутривенно в виде инфузии в суммарной дозе 1200 мг (600 мг касиривимаба и 600 мг имдевимаба), разбавляют в 0,9 % растворе натрия хлорида (от 50 до 250 мл), вводят однократно, в течение 20-30 минут	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Повышенная чувствительность к компонентам препарата</li> <li>• Препарат применяют у больных 12 лет и старше</li> </ul> Возможно применение при беременности/грудном вскармливании, если потенциальная польза оправдывает потенциальный риск для матери и плода/младенца
<b>Бамланивимаб + этесевимаб</b>	Нейтрализующие моноклональные антитела к спайковому (S) белку SARS-CoV-2; связываются с S-белком и блокируют его прикрепление к рецептору АПФ2	Раствор во флаконах для внутривенной инфузии после разбавления	700 мг бамланивимаба (1 флакон) и 1400 мг этесевимаба (2 флакона) следует разбавлять и вводить вместе в виде однократной внутривенной инфузии	Противопоказания отсутствуют Необходим контроль клинического состояния пациентов во время введения и наблюдение за ними в течение не менее 1 часа после завершения инфузии
<b>Сотровимаб</b>	Рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело IgG1 которое обладает высокой аффинностью к высококонсервативному эпитопу на рецептор-связывающем домене спайкового (S) белка SARS-CoV-2 и связывается с ним (константа диссоциации $K_d = 0,21$ нМ)	Концентрат для приготовления раствора для инфузий	В возрасте 12 лет и старше с массой тела не менее 40 кг, которым не требуется кислородная поддержка	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Гиперчувствительность к действующему веществу или любому другому вспомогательному веществу</li> <li>• Анафилактические реакции на препараты на основе моноклональных антител в анамнезе.</li> </ul> Возможно применение при беременности/грудном вскармливании, если потенциальная польза оправдывает потенциальный риск для матери и плода/младенца
<b>Регданвимаб</b>	Нейтрализующее моноклональное антитело к спайковому (S) белку SARS-CoV-2; связывается с S-белком и блокируют его прикрепление к рецептору АПФ2	Концентрат для приготовления раствора для инфузий	В возрасте 18 лет и старше по 40 мг на кг массы тела однократно внутривенно капельно в течение 60 минут	Противопоказан: детям до 18 лет



# Препараты с вероятной противовирусной активностью в отношении SARS-CoV-2

- **Триазавирин (риамиловир)** - синтетический аналог оснований пуриновых нуклеозидов (гуанина), 250 мг 1 капс. 3 раза в день в течение 5 - 7 дней
- **Фамотидин** - блокатор гистаминовых H<sub>2</sub>-рецепторов, по 20 мг 2 раза в сутки или по 40 мг 1 раз в сутки на ночь. .
- **Ивермектин** в табл. внутрь из расчета 150-200 мкг на 1 кг массы тела
- **Проксалутамид** - нестероидный антиандроген (NSAA) - антагонист рецептора андрогена (AR). Так как ген TMPRSS2 человека имеет ответный андрогенный элемент, снижение андрогена может уменьшить экспрессию мРНК TMPRSS2 – снизить проникновение вируса в клетки
- **Мефлохин** (Временные рекомендации МЗ РФ, 5-7 версии)
- Дипиридамол или **Курантил** (протокол лечения Медцентра МГУ им. М.В.Ломоносова)
- **Опаганиб** - селективный ингибитор сфингозинкиназы-2 (SK2) с противоопухолевой, противовоспалительной и противовирусной активностью (Израиль)

- 
- **При неэффективности лечения в 2020 г. «как терапия отчаяния» практиковалось сочетанное применение ранее рекомендованных противовирусных препаратов: интерферон бета-1 подкожно + комбинация лопинавира/ритонавира + рибавирин внутрь**

**Клинический комитет ДЗМ:**

Хрипун А. И. (Председатель), Андиферов М. Б., Белевский А. С., Буланов А. Ю., Васильева Е. Ю., Журавлева М. В., Загребнева А. И., Зайратьянц О. В., Лысенко М. А., Мазус А. И., Морозов С. П., Петриков С. С., Плавунин Н. Ф., Проценко Д. Н., Сметанина С. В., Токарев А. С., Тяжелников А. А., Урожаева Ю. В., Фомина Д. С., Цибин А. Н., Цыганова Е. В., Чурадзе Б. Т.

## КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ (COVID-19),

находящихся на стационарном лечении  
в медицинских организациях государственной  
системы здравоохранения города Москвы

МОСКВА  
2 0 2 1


### Тактика лечения пациентов в зависимости от тяжести состояния и времени начала заболевания

Тяжесть состояния пациента	3–7-е сутки	8–14-е сутки	15 и более суток
Легкая	<p><b>Рекомендовано:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• фавипиравир/риамиловир, гидроксихлорохин<sup>1</sup>;</li> <li>• антикоагулянтная терапия (профилактические дозы).</li> </ul> <p><b>Опционально:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• а/б терапия (только по показаниям)*.</li> </ul>	<p><b>Рекомендовано:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• фавипиравир/риамиловир;</li> <li>• антикоагулянтная терапия (профилактические дозы).</li> </ul> <p><b>Опционально:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• а/б терапия (только по показаниям)*.</li> </ul>	<p><b>Рекомендовано:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• антикоагулянтная терапия (профилактические дозы).</li> </ul> <p><b>Опционально:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• а/б терапия (только по показаниям)*.</li> </ul>
Средней тяжести	<p><b>Рекомендовано:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• фавипиравир/риамиловир/ремдесивир<sup>2</sup>/гидроксихлорохин<sup>1</sup>/дексаметазон;</li> <li>• антикоагулянтная терапия (лечебные дозы);</li> </ul> <p><b>Опционально:</b> (по отдельным показаниям см. ниже)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• коррекция гипериммунной реакции (ингибиторы цитокинов, JAK-киназы);</li> <li>• рСЗП;</li> <li>• прон-позиция;</li> <li>• респираторная терапия;</li> <li>• а/б терапия (только по показаниям)*.</li> </ul>	<p><b>Рекомендовано:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• фавипиравир/риамиловир/ремдесивир<sup>2</sup>/гидроксихлорохин<sup>1</sup>/дексаметазон;</li> <li>• антикоагулянтная терапия (лечебные дозы);</li> </ul> <p><b>Опционально:</b> (по отдельным показаниям см. ниже)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• коррекция гипериммунной реакции (ингибиторы цитокинов, JAK-киназы, глюкокортикостероиды);</li> <li>• рСЗП;</li> <li>• прон-позиция;</li> <li>• респираторная терапия;</li> <li>• плазмообмен;</li> <li>• а/б терапия (только по показаниям)*.</li> </ul>	<p><b>Рекомендовано:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• антикоагулянтная терапия (лечебные дозы).</li> </ul> <p><b>Опционально:</b> (по отдельным показаниям см. ниже)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• коррекция гипериммунной реакции (ингибиторы цитокинов, глюкокортикостероиды);</li> <li>• рСЗП;</li> <li>• прон-позиция;</li> <li>• респираторная терапия;</li> <li>• плазмообмен;</li> <li>• а/б терапия (только по показаниям)*.</li> </ul>

# РЕКОМЕНДАЦИИ ВОЗ

Therapeutics and COVID-19: living guideline • World Health Organization (WHO)

**Therapeutics and COVID-19**  
 LIVING GUIDELINE  
 22 APRIL 2022




## Population

This recommendation applies only to people with these characteristics:



## Interventions

**Strong recommendations in favour**

**Weak or conditional recommendations in favour**

For those with highest risk of hospital admission

Use the interactive multiple comparison tool to compare and choose treatments  
**MATCH-IT**

### Disease severity

Non-severe    Severe    Critical

Absence of signs of severe or critical disease	Oxygen saturation <90% on room air Signs of pneumonia Signs of severe respiratory distress	Requires life sustaining treatment Acute respiratory distress syndrome Sepsis Septic shock
--	--	---

**Corticosteroids**

**IL-6 receptor blockers**  
 or  
**Baricitinib**

Depending on availability as well as clinical and contextual factors

**Nirmatrelvir and ritonavir**

**Molnupiravir**  
 Mitigation strategies to reduce potential harms should be implemented

**Sotrovimab**

**Remdesivir**

**Casirivimab and imdevimab**

**Casirivimab and imdevimab**

Evidence of limited efficacy against Omicron BA1 variant

For those with seronegative status for SARS-CoV-2 antibodies

New

# Упреждающая патогенетическая терапия

Профилактика и лечение тромботических осложнений

Пероральные антикоагулянты

Препараты гепарина

Назначение антикоагулянтов, как минимум, в профилактических дозах показано ВСЕМ госпитализированным пациентам и должно продолжаться как минимум до выписки.

Цитостатики

Противовоспалительная (антицитокиновая) терапия

Иммуносупрессивная терапия

Жаропонижающие препараты

Кортикостероиды

Ингибиторы янус-киназ

Генно-инженерные моноклональные антитела - ингибиторы интерлейкинов и/или блокаторы их рецепторов

# ЭВОЛЮЦИЯ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ COVID-19

согласно 1-16 версиям Временных методических рекомендаций МЗ РФ

2020								2021						2022			
Дата и № версии																	
29.01. 1	03.02 2	03.03 3	27.03 4	8.04. 5	28.04 6	3.06. 7	3.09. 8	26.10 9	8.02. 10	7.05. 11	21.09. 12	14.10. 13	27.12. 14	22.02. 15	18.08. 16		
Апротинин		Парацетамол						Парацетамол 1-2 табл. (500-1000 мг) 2-3 р/сут, не более 4 г в сутки (при температуре тела > 38,0 °С)									
АМБК			Тоцилизумаб 400 – 800 мг в/в капельно 4-8 мг/кг в сочетании с ГКС, вводить не более 800 мг														
			Сарилумаб 200 мг или 400 мг в/в капельно														
							Левелимаб 324 п/к	648 мг - п/к, в/в	648 мг в/в	324мг п/к, в/в -648 мг в/в							
							Олокизумаб 160 мг/мл – 0,8 мл (2 флакона) п/к	или 360 мг/мл в/в	64 п/к, в/в -128 - 256 мг в/в					64 -128 мг в/в, не ≥256 мг			
			Канакинумаб 4-8 мг/кг в/в														
									Нетакимаб 120 мг п/к в нед.								
									Анакинра 200-400 мг в/в кап.								
Рутозид			Нефракционированный или низкомолекулярные гепарины: надропарин кальция, эноксапарин натрия, фондапаринукс натрия														
Вит. С							Пероральные антикоагулянты -ривароксабан (ксарелто), аписабан (эликвис), дабигатрана этексилат (продакса)									+ Сулодексид	
			Барicitиниб 4 мг 1 р/сут., Тофацитиниб 10 мг 2 раза в сут., упадацитиниб 15 мг 1 р/сут - в течение 7-14 дней														
Гидрокортизон в/в 200-300 мг							Гидрокортизон в/в 50-100 мг, 200 мг при надпочечниковой нед-ти					Будесонид 800 мг 2 р/д в ингаляциях					
			Метилпреднизолон в/в														
			0,5 мг/кг 2 р.	0.5-1 мг/кг/с	1 мг/кг в/в каждые 12 ч, или 120 мг в/в		внутри 6-12 мг – 1р.		125 мг в/в 2-4 раза	125 -250 мг в сутки			125 мг 32 раза в/в или 250 мг 1 раз в/в, апм срчетиании см ГИБП 60 мг 4 раза в день				
			Дексаметазон в/в														
			12 мг	20 мг/сутки			8-20 мг/сутки			16-24 мг/сутки			6-20 мг/сутки				



# Профилактика и лечение тромботических осложнений

## Антикоагулянты для лечения COVID-18 у взрослых

Препарат	Профилактическая доза	Промежуточная доза <sup>2</sup>	Лечебная доза
<b>Антикоагулянты для парентерального введения</b>			
<b>Нефракционированный гепарин</b>			
Нефракционированный гепарин	Подкожно 5000 ЕД 2-3 раза/сут	Подкожно 7500 ЕД 2-3 раза/сут	В/в инфузия оптимально под контролем анти-Ха активности (АЧТВ может повышаться при COVID-19, поэтому может быть ненадежным). Начальная доза при венозных тромбозомболических осложнениях – внутривенно болюсом 80 ЕД/кг (максимально 5000 ЕД) и инфузия с начальной скоростью 18 ЕД/кг/ч.
<b>Низкомолекулярные гепарины</b>			
Далтепарин натрия <sup>1</sup> «Дальтеп», «Фрагмин»	Подкожно 5000 анти-Ха МЕ 1 раз/сут.	Подкожно 5000 анти-Ха МЕ 2 раза/сут	Подкожно 100 анти-Ха МЕ/кг 2 раза/сут
Надропарин кальция <sup>1</sup> «Фраксипарин»	Подкожно 3800 анти-Ха МЕ (0,4 мл) 1 раз/сут при массе тела ≤70 кг или 5700 анти-Ха МЕ (0,6 мл) 1 раз/сут при массе тела >70 кг	Подкожно 5700 анти-Ха МЕ (0,6 мл) 2 раза/сут	Подкожно 86 анти-Ха МЕ/кг 2 раза/сут
Эноксапарин натрия <sup>1</sup> «Клексан»	Подкожно 4000 анти-Ха МЕ (40 мг) 1 раз/сут	Подкожно 4000 анти-Ха МЕ (40 мг) 2 раза/сут; возможно увеличение до 50 МЕ (0,5 мг)/кг 2 раза/сут	Подкожно 100 анти-Ха МЕ (1 мг)/кг 2 раза/сут, при клиренсе креатинина 15-30 мл/мин 100 анти-Ха МЕ (1 мг)/кг 1 раз/сут
Парнапарин натрия <sup>1</sup> «Флюксум»	Подкожно 0,3 мл (3200 анти-Ха МЕ) или 0,4 мг (4250 анти-Ха МЕ) 1 раз/сут	Подкожно 0,3 мл (3200 анти-Ха МЕ) 2 раза/сут	Подкожно 0,6 мл (6400 анти-Ха МЕ) 2 раза/сут
Бемипарин натрия <sup>1</sup> «Цибор»	Подкожно 2500 анти-Ха МЕ 1 раз/сут	Подкожно 3500 анти-Ха МЕ 1 раз/сут	
<b>Синтетические антикоагулянты</b>			
Фондапаринукс натрия <sup>1</sup> «Арикстра»	Подкожно 2,5 мг 1 раз/сут. При клиренсе креатинина 20-50 мл/мин – 1,5 мг 1 раз/сут		Лечение ТГВ/ТЭЛА: 5 мг 1 раз/сут при массе тела до 50 кг; 7,5 мг 1 раз/сут при массе тела 50-100 кг; 10 мг 1 раз/сут при массе тела выше 100 кг

Примечания: 1 – при выраженной почечной недостаточности противопоказаны (см. инструкцию к препаратам)

# Пероральные антикоагулянты

Пероральные антикоагулянты <sup>3</sup>			
Ривароксабан «Ксарелто»	10 мг 1 раз /сут		Лечение ТГВ/ТЭЛА: 15 мг 2 раза/сут 21 сутки, затем 20 мг 1 раз/сут не менее 3 месяцев
Апиксабан «Эликвис»	2,5 мг 2 раза/сут		Лечение ТГВ/ТЭЛА: 10 мг 2 раза/сут 7 суток, затем 5 мг 2 раза/сут как минимум 3 месяца
Дабигатрана этексилат <sup>4</sup> «Прадакса»	110 мг 2 раза/сут; 75 мг 2 раза/сут у больных с клиренсом креатинина 30-49 мл/мин		Лечение ТГВ/ТЭЛА: после как минимум 5 суток введения лечебных доз парентеральных антикоагулянтов 150 мг 2 раза/сут не менее 3 месяцев

#### Примечания:

1 — при выраженной почечной недостаточности противопоказаны (см. инструкцию к препаратам);

2 — единого определения промежуточных доз антикоагулянтов нет;

3 — при отсутствии антикоагулянтов для парентерального введения;

4 — эффективность дабигатрана этексилата в профилактике ТГВ/ТЭЛА изучена только при крупных ортопедических вмешательствах.

Рутинное мониторирование анти-Ха активности в крови при подкожном введении антикоагулянтов не требуется. Однако, если возможно, его целесообразно использовать для подбора дозы у больных с очень низкой или высокой массой тела, выраженным нарушением функции почек, высоким риском кровотечений, при беременности. Целевые значения для профилактического применения 0,2-0,6 анти-Ха ЕД/мл, для лечебных доз 0,6-1,0 анти-Ха ЕД/мл. При применении НМГ кровь для определения анти-Ха активности берется через 4-6 ч после введения препарата (оптимально после 3-4-х инъекций), при подкожном введении промежуточных доз НФГ – посередине между инъекциями, при внутривенной инфузии НФГ – через 6 часов после каждого изменения дозы.



# Противовоспалительное лечение

**Цель - подавление гиперактивации иммунной системы при COVID-19 вследствие развития синдрома гиперцитокинемии («цитокинового шторма», «цитокиновой бури»**

**Глюкокортикостероиды (ГКС) являются препаратами первого выбора для лечения больных с цитокиновым штормом (первичным гемофагоцитарным лимфогистоцитозом (ГЛГ) и вторичным синдромом активации макрофагов САМ/ГЛГ**

**Не рекомендовано использовать ГКС для перорального и внутривенного введения для лечения легких форм COVID-19, в том числе в амбулаторно-поликлинических и стационарных условиях.**

**Антагонисты рецептора ИЛ-6 (тоцилизумаб, сарилумаб, левилимаб), блокаторы ИЛ-6 (олокизумаб) и ИЛ-1 (канакинумаб, анакинра) у пациентов со среднетяжелым, тяжелым и критическим течением COVID-19 назначаются в сочетании с ГКС**

# Альтернативные схемы назначения антицитокиновых препаратов в стационаре

Критерии	Схема 1	Схема 2	Схема 3
Тяжесть течения	Легкая /среднетяжелое	Среднетяжелая	Тяжелая
КТ	1-2, или пневмония среднетяжелой степени, вовлечение паренхимы легкого ≤ 50%	1-2, или пневмония среднетяжелой степени вовлечение паренхимы ≤ 50%	КТ1-4, или пневмония среднетяжелой - вовлечение паренхимы легкого ≤ 50% или тяжелой степени - сливные затемнения. вовлечение паренхимы легкого ≥ 50%
+ дополнительно	в сочетании с двумя и более нижеуказанными признаками		
SpO2	97 % и выше, без признаков одышки	94-97%, одышка при физической нагрузке	SpO2 ≤ 93%, одышка в покое/прогрессирующая одышка в течение 2-3 дней
Температура тела	37,5-37,9 °С в течение 3-5 дней	38°С в течение 3-5 дней	> 38 °С в течение 2-3 дней
Число лейкоцитов	– 3,5-4,0×10 <sup>9</sup> /л	3,0-3,5×10 <sup>9</sup> /л	< 3,0×10 <sup>9</sup> /л
Абс. число лимфоцитов	– 1,5-2,0×10 <sup>9</sup> /л	1,0-1,5×10 <sup>9</sup> /л	< 1,0×10 <sup>9</sup> /л
Уровень СРБ	≥3N, < 6	≥6N, < 9N, или 6-9 норм	≥ 9N или рост в 3 раза на 3-5 дни заболевания
Уровень ферритина			≥ 2 норм на 3-5 дни заболевания
Уровень ЛДГ			≥ 1,5 норм на 3-5 дни заболевания
Уровень ИЛ-6			> 40 пк/мл
Рекомендованы:	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ барицитиниб</li> <li>▪ тофацитиниб</li> <li>▪ упатацитиниб</li> <li>▪ левилимаб</li> <li>▪ олокизумаб</li> <li>▪ анакинра</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• барицитиниб или тофацитиниб</li> <li>• тоцилизумаб</li> <li>• сарилумаб</li> <li>• левилимаб</li> <li>• олокизумаб</li> <li>• анакинра</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ тоцилизумаб</li> <li>▪ сарилумаб</li> <li>▪ левилимаба</li> <li>▪ канакинумаб</li> <li>▪ анакинра</li> <li>▪ олокизумаб</li> <li>▪ барицитиниб, тофацитиниб, упатацитиниб</li> </ul>

# Препараты упреждающей противовоспалительной терапии COVID-19 у взрослых- глюкокортикостероиды (I)

Препарат (МНН)	Механизм действия	Формы выпуска	Схемы назначения	Противопоказания
Будесонид	Относится к глюкокортикостероидам, обладает противовоспалительным действием. Влияет на все фазы воспаления.	Порошок для ингаляций дозированный	По 800 мкг 2 раза в сутки до выздоровления, но не более 14 суток**	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Детский возраст до 6 лет;</li> <li>• Повышенная чувствительность к будесониду.</li> </ul> <p>С осторожностью: (требуется более тщательное наблюдение за больными) следует назначать препарат пациентам с активной формой туберкулеза легких, грибковыми, бактериальными инфекциями органов дыхания, циррозом печени. При назначении следует принимать во внимание возможное проявление системного действия ГКС.</p>

# Препараты упреждающей противовоспалительной терапии COVID-19 у взрослых- глюкокортикостероиды (II)

Препарат (МНН)	Механизм действия	Формы выпуска	Схемы назначения	Противопоказания
Метилпреднизолон	Относятся к глюкокортикостероидам, обладают иммуновоспалительным, иммунодепрессивным, противошоковым фармакологическим действием. Влияют на все фазы воспаления.	Раствор	<p>При среднетяжелом течении: - без анатагонистов рецептора ИЛ-6 или блокаторов ИЛ-6 - в дозе 125 мг/введение внутривенно каждые 12 ч. ИЛИ - 250 мг/введение внутривенно один раз в сутки.</p> <p>При среднетяжелом течении с дыхательной недостаточностью, в сочетании с блокаторами рецептора ИЛ-6 или ИЛ-6 – в дозе 60 мг/введение/внутривенно каждые 8 ч.</p> <p>При тяжелом течении: - без анатагонистов рецептора ИЛ-6 или блокаторов ИЛ-6, или ИЛ-1<math>\beta</math> - в дозе 125 мг/введение внутривенно каждые 6-8 ч.</p>	<p><b>Применять с осторожностью при:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Сахарном диабете,</li> <li>• Гипертонической болезни,</li> <li>• Язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки,</li> <li>• Ожирении,</li> <li>• Признаках активной бактериальной инфекции,</li> <li>• Тромботических нарушениях.</li> </ul>
			<p>ИЛИ</p> <p>- 250 мг/введение внутривенно однократно.</p> <p>При тяжелом течении: - в сочетании с анатагонистами рецептора ИЛ-6 или блокаторами ИЛ-6, или ИЛ-1<math>\beta</math> – в дозе 60 мг/введение/внутривенно каждые 6-8 ч.</p> <p>Максимальная доза. Метилпреднизолона применяется в течение 3-4 суток. Доза метилпреднизолона снижается на 20-25% на введение каждые 1-2 суток, далее на 50% каждые 1-2 суток до полной отмены.</p> <p>Снижение дозы начинается при условии стабильного (в течение 3-4 суток) купирования лихорадки, снижения уровня СРБ и уровня ферритина сыворотки крови не менее чем на 15%.</p>	
		Таблетки	6-12 мг – однократно утром, после приема пищи, за 12 ч до начала снижения дозы метилпреднизолона для в/в введения, в течение 7 дней, с 8 дня постепенное снижение дозы на 2 мг в сутки.	

# Препараты упреждающей противовоспалительной терапии COVID-19 у взрослых- глюкокортикостероиды (III)

Препарат (МНН)	Механизм действия	Формы выпуска	Схемы назначения	Противопоказания
Дексаметазон		Раствор	<p>При среднетяжелом течении: - без анатагонистов рецептора ИЛ-6 или блокаторов ИЛ-6 – в дозе 16-20 мг/сутки внутривенно в зависимости от тяжести состояния пациента за 2 введения.</p> <p>При среднетяжелом течении с дыхательной недостаточностью: - в сочетании с анатагонистами рецептора ИЛ-6 или блокаторами ИЛ-6 – в дозе 16-24 мг/сутки внутривенно в зависимости от тяжести состояния пациента за 2 введения.</p> <p>При тяжелом течении: - в сочетании с анатагонистами рецептора ИЛ-6 или блокаторами ИЛ-6 или ИЛ-1<math>\beta</math></p>	
			<p>– в дозе 16-24 мг/сутки внутривенно в зависимости от тяжести состояния пациента за 2 введения.</p> <p>- без блокаторов рецептора ИЛ-6 или блокаторов ИЛ-6, или ИЛ-1<math>\beta</math> – в дозе 24 мг/сутки/внутривенно за 2 введения.</p> <p>Максимальная доза дексаметазона применяется в течение 3-4 суток. Доза Дексаметазона снижается на 20-25% на введение каждые 1-2 суток, далее на 50% каждые 1-2 суток до полной отмены.</p> <p>Снижение дозы начинается при условии стабильного (в течение 3-4 суток) купирования лихорадки, снижения уровня СРБ и уровня ферритина сыворотки крови не менее чем на 15%.</p>	
Гидрокортизон		Раствор	<p>Внутривенное (болюсное) введение в дозе 50-100 мг, с последующим медленным, внутривенным введением в течение часа в дозе 200 мг в сутки только при развитии надпочечниковой недостаточности</p>	

# Препараты упреждающей противовоспалительной терапии COVID-19 у взрослых, блокаторы янус-киназ и моноклональные антитела к интерлейкинам (I)

Препарат (МНН)	Механизм действия	Формы выпуска	Схемы назначения	Противопоказания
Барicitиниб	Селективные ингибиторы янус киназ (JAK1 и JAK2).	Таблетки	4 мг 1 р/сут в течение 7-14 дней	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Сепсис, подтвержденный патогенами, отличными от COVID-19</li> <li>• Лимфопения <math>&lt;0,5 \cdot 10^9/\text{л}</math>,</li> <li>• Нейтропения <math>&lt;1 \cdot 10^9/\text{л}</math>,</li> <li>• Гемоглобин <math>&lt;8</math> г/дл,</li> <li>• Клиренс креатинина <math>&lt;30</math> мл/мин,</li> <li>• Тяжелая печеночная недостаточность/если есть подозрение на лекарственное повреждение печени,</li> <li>• Активный гепатит В и/или С,</li> <li>• Активный туберкулез,</li> <li>• ТВГ/ТЭЛА в анамнезе</li> </ul> С осторожностью: возраст старше 75 лет, прием ЦОГ-2 ингибиторов
Тофацитиниб		Таблетки	10 мг 2 р/сут в течение 7-14 дней	
Нетакимаб	Рекомбинантные гуманизированные моноклональные антитела, ингибирующие интерлейкин-17А (ИЛ-17А)	Раствор для подкожного введения	120 мг в виде двух подкожных инъекций по 1 мл (60 мг) препарата каждая.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Гиперчувствительность к нетакимабу, а также к любому из вспомогательных веществ препарата.</li> <li>• Клинически значимые инфекционные заболевания в острой фазе, включая туберкулез.</li> <li>• Детский и подростковый возраст до 18 лет.</li> </ul> Беременность, грудное вскармливание.



# Препараты упреждающей противовоспалительной терапии COVID-19 у взрослых- моноклональные антитела к интерлейкинам (II)

Препарат (МНН)	Механизм действия	Формы выпуска	Схемы назначения	Противопоказания
Олокизумаб	Гуманизированные моноклональные антитела изотипа иммуноглобулина G4/каппа, разработанные в качестве антагониста ИЛ-6	Раствор для подкожного введения	<p>64 мг (один флакон 160 мг/мл 0,4 мл) подкожно или внутривенно. При недостаточном эффекте повторить введение внутривенно через 24 часа. Суммарно вводить не более 256 мг.</p> <p>128 мг (два флакона по 160 мг/мл 0,4 мл) разводят в 100 мл 0,9% раствора NaCl, вводят внутривенно капельно в течение 60 минут. При недостаточном эффекте повторить введение через 12 ч. Суммарно вводить не более 256 мг.</p> <p>256 мг (четыре флакона по 160 мг/мл 0,4 мл) разводят в 100 мл 0,9% раствора NaCl, вводят однократно внутривенно капельно в течение 60 минут.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Сепсис, подтвержденный патогенами, отличными от COVID-19;</li> <li>• Гиперчувствительность к любому компоненту препарата;</li> <li>• Вирусный гепатит В;</li> <li>• Сопутствующие заболевания, связанные с неблагоприятным прогнозом;</li> <li>• Иммуносупрессивная терапия при трансплантации органов;</li> <li>• Нейтропения составляет <math>&lt;0,5 \cdot 10^9/\text{л}</math>;</li> <li>• Повышение активности АСТ или АЛТ более чем в 5 раз ;</li> <li>• Тромбоцитопения <math>&lt;50 \cdot 10^9/\text{л}</math>.</li> </ul> <p>При беременности и лактации нежелательны.</p>
Левилимаб	Моноклональные антитела, ингибируют рецепторы ИЛ-6.	Раствор для подкожного введения	<p>324 мг (два преднаполненных шприца по 162 мг/0,9 мл) подкожно или внутривенно однократно. При недостаточном эффекте повторить введение через 24 часа.</p> <p>648 мг (четыре преднаполненных шприца по 162 мг/0,9 мл) разводят в 100 мл 0,9% раствора NaCl, вводят внутривенно капельно в течение 60 минут в сочетании с ГКС.</p>	
Тоцилизумаб		Концентрат для приготовления раствора для инфузий	<p>4-8 мг/кг/введение в сочетании с ГКС. 400 мг разводят в 100 мл 0,9% раствора NaCl, вводят внутривенно капельно в течение 60 минут. Вводить не более 800 мг. При недостаточном эффекте повторить введение через 12 ч*.</p>	

# Препараты упреждающей противовоспалительной терапии COVID-19 у взрослых, моноклональные антитела к интерлейкинам (III)

Препарат (МНН)	Механизм действия	Формы выпуска	Схемы назначения	Противопоказания
Сарилумаб		Раствор в шприц-ручке	200 мг или 400 мг в сочетании с ГКС. Предварительно заполненную шприц-ручку в дозировке 200 мг (1 или 2 шприца в зависимости от дозы)) разводят в 100 мл 0,9% раствора NaCl, вводят в/в капельно в течение 60 минут. При недостаточном эффекте повторить введение через 12 ч.	
Канакинумаб	Моноклональные антитела, ингибируют рецепторы ИЛ-1 $\beta$ .	Лиофилизат	Канакинумаб 4-8 мг/кг в/в в сочетании с ГКС. Назначается при невозможности использования или неэффективности тоцилизумаба или сарилумаба. 150 мг лиофилизата растворяют в 1 мл воды для инъекций. Приготовленный концентрат вводят во флакон с 250 мл 5% раствора глюкозы. Не встряхивают. Доза канакинумаба (объем концентрата для приготовления раствора (150 мг/мл) 300 мг – 2 мл 150 мг – 1 мл	
Авакира	Ингибиторы интерлейкина, является ключевым провоспалительным цитокином	Раствор для подкожного введения	200 – 400 мг/сут, в течение 10 дней внутривенно капельно	

<b>МНН</b>	<b>Барицитиниб</b>	<b>Тофацитиниб</b>	<b>Нетакимаб</b>
<b>Торговое название</b>	<b>Олумиант («Лилли С.А.»,Испания, "Фармстандарт», Россия</b>	<b>Ксельянз (Индия) Яквинус («Пфайзер», США, «Полисан», Россия)</b>	<b>Эфлейра («БИОКАД», Россия,</b>
<b>Характеристика действующего вещества</b>	Является селективным и обратимым ингибитором янус-киназы 1 и 2 (JAK1 и JAK2), которые трансдуцируют внутриклеточные сигналы от клеточных рецепторов ряда цитокинов и факторов роста, участвующих в процессах гемопозза, воспаления и иммунного ответа.	Ингибирует янус-киназы 1, 2, 3 и в меньшей степени - тирозин-киназу-2 Ингибирование янус-киназы-1 и янус-киназы-3 под действием тофацитиниба блокирует передачу сигнала посредством общих рецепторов, содержащих гамма-цепи, в отношении нескольких цитокинов, включая ИЛ-2,-4,-7,-9,-15, -21	Рекомбинантные гуманизированные моноклональные антитела, связывающие ИЛ-17А, гиперпродукция которого стимулирует Т-клеточный ответ и выброс других медиаторов воспаления: ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО-α; факторов роста (Г-КСФ, ГМ-КСФ) и различных хемокинов
<b>Лекарственная форма</b>	1 таблетка содержит: действующее вещество - барицитиниб 4 мг	1 таблетка, содержит: действующее вещество: тофацитиниба цитрат 8.078 мг, что соответствует содержанию тофацитиниба 5 мг	раствор для подкожного введения , 1 мл раствора содержит: Действующее вещество: нетакимаб – 60 мг;
<b>Показания</b>	Лечение активного ревматоидного артрита умеренной или тяжелой степени у взрослых	Умеренный или тяжелый активный ревматоидный и псориатический артрит, язвнный колит у взрослых	Лечение бляшечного псориаза среднетяжелой и тяжелой степени, псориатического артрита и активного анкилозирующего спондилита у взрослых
<b>Способ применения и дозы</b>	4 мг один раз в сутки	5 мг 2 раза в сутки	120 мг в виде двух подкожных инъекций по 1 мл препарата с концентрацией 60 мг/мл
<b>Цена в интернет-аптеках</b>	Табл. 4 мг 28 штук от 24000 руб	Таблетки покpыт. плен. об. 5 мг, 56 шт. от 16 100 руб.	От 20 000 руб.

<b>МНН</b>	<b>Тоцилизумаб</b>	<b>Сарилимаб</b>	<b>Левилимаб</b>	<b>Олокизумаб</b>
<b>Торговое название</b>	<b>Актемра («Хоффманн-Ля Рош», Япония/Швейцария)</b>	<b>Кевзара («Санофи», Франция)</b>	<b>Илсира («БИОКАД», Россия)</b>	<b>Артлегиа («Р-Фарм», Россия)</b>
<b>Характеристика действующего вещества</b>	рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело к человеческому рецептору интерлейкина-6 (ИЛ-6) из подкласса IgG1	Человеческое моноклональное антитело (подтип IgG1) к рецептору ИЛ-6.	Рекомбинантное человеческое моноклональное антитело к рецепторам ИЛ-6.	Гуманизированное (с присоединенным гипервариабельным участком) моноклональное антитело, относящееся к изотипу IgG4 <sub>к</sub> , ингибирующее ИЛ-6
<b>Лекарственная форма</b>	Флаконы объемом 4/10/20 мл. В 1 мл концентрата, рассчитанного для приготовления инфузионных растворов, содержится 20 мг тоцилизумаба и вспомогательные соединения	раствор для подкожного введения 131,6 мг/мл 1,14 мл шприц-ручка, 2 шт.	Раствор для подкожного введения 180 мг/мл.	Раствор для подкожного введения 160 мг/мл
<b>Показания</b>	Ревматоидный артрит со средней или высокой степенью активности у взрослых как в виде монотерапии, так и в комбинации с метотрексатом и/или с другими базисными противовоспалительными препаратами. В 2017 году FDA одобрило тоцилизумаб <b>для лечения синдрома высвобождения цитокинов</b>	Лечение ревматоидного артрита умеренной или высокой степени активности у взрослых пациентов	<b>Угрожающий жизни ОРДС</b>	Терапия ревматоидного артрита у пациентов старше 18 лет <b>Используется для экстренной экспериментальной терапии цитокинового шторма при COVID-19</b>
<b>Способ применения и дозы</b>	Дозу 8 мг/кг растворить в 100 мл стерильного 0,9% р-ра NaCl, вводить в/в капельно в течение 60 мин, не чаще чем 1 раз в четыре недели.	Подкожные инъекции в область бедра или живота один раз в сутки в количестве 200 мг 1 раз в 2 нед.	324 мг однократно в виде двух подкожных инъекций по 162 мг каждая	П/к, в область бедра или передней брюшной стенки, 0,4 мл раствора - 64 мг разово
<b>Цена в интернет-аптеках</b>	Цена за 400 мг 48 900 - 99 000 руб.	От 66 300 руб. по рецепту	От 59 303 руб.	От 40 500 руб.

МНН	Канакинумаб	Анакинра	Экулизумаб
Торговое название	Иларис («Новартис», Швейцария)	Кинерет (Швеция)	Солирис, Элизария («Alexion Pharmaceuticals», Швейцария)
Характеристика действующего вещества	Антитела моноклональные IgG1/каппа изотипа к интерлейкину-1β, которые при связывании с человеческим ИЛ-1β, конкурентно ингибируют активацию генов под действием интерлейкина-1β и продукцию медиаторов воспаления - интерлейкина-6 и ЦОГ-2.	Рекомбинантная версия антагониста рецептора интерлейкина-1 (IL-1ra) человека, блокирует биологическую активность интерлейкина-1α (ИЛ-1α) и интерлейкина-1β (ИЛ-1β) путем конкурентного ингибирования их связей с рецептором интерлейкина-1 типа I..	Является рекомбинантным гуманизированным моноклональным антителом – каппа-иммуноглобулином (IgG2/4k), который связывается с белком C5 комплемента человека и подавляет активацию комплемент-опосредованного лизиса клеток.
Лекарственная форма	1 флакон лиофилизата для приготовления раствора для подкожного введения содержит: действующее вещество: канакинумаб 150 мг	раствор для подкожного введения, в 0,67 мл раствора в одном предварительно заполненном шприце содержится: действующее вещество: анакинра – 100 мг	Концентрат для приготовления раствора для инфузии, 1 мл препарата содержит: <i>активное вещество</i> : экулизумаб 10,0 мг
Показания	Острый подагрический артрит, болезнь Стилла, криопирин-ассоциированный периодический синдром у взрослых и детей старше 2 лет, системный ювенильный идиопатический артрит у детей старше 2 лет	Показан для лечения ревматоидного артрита и криопирин-ассоциированных периодических синдромов (CAPS). Применение в качестве патогенетической терапии «цитокинового шторма» при тяжёлом течении COVID-19 носит экспериментальный характер и не может быть рекомендовано для рутинного применения вне клинического исследования.	Показан для лечения больных с Пароксизмальной ночной гемоглобинурией (ПНГ), Атипичным гемолитико-уремическим синдромом (аГУС)
Способ применения и дозы	Подкожно взрослым 150 мг, повторное введение через 12 недель	Подкожно взрослым 1-2 мг/кг/сутки	Внутривенно капельно в течение 25-45 минут для взрослых <i>Начальный цикл</i> : 600 -900 мг 1 раз в неделю в течение 4 недель
Цена в интернет-аптеках	От 72 000 руб./фл.	1 упаковка 100 мг №7 – 53 710 руб.	10 мг/мл - 30 мл (1 фл.) – 284 445 руб.

# Дискуссионные вопросы и проблемы тактики ведения больных COVID-19

- Препарат выбора противовирусной терапии, время назначения, схема применения, критерии ее продолжения или отмены ?
- Антикоагулянты - профилактические или лечебные дозы, длительность применения ?
- Проведение «упреждающей» противовоспалительной иммуносупрессивной терапии – время начала лечения, выбор препарата, максимально допустимые дозы и схемы введения ?
- Повторное проведение таргетной иммуносупрессивной терапии или экстракорпоральная детоксикация (гемосорбция, плазмаферез) при прогрессировании диффузного альвеолярного повреждения легких ?
- Назначение антибактериальной терапии - только при наличии убедительных признаков присоединения бактериального компонента ?



# Рекомендованные схемы медикаментозной профилактики COVID-19

Группа	Рекомендованная схема*
Здоровые лица и лица из группы риска (старше 60 лет или с сопутствующими хроническими заболеваниями)	<b>ИФН-α (интраназальные формы) **</b> в соответствии с инструкцией по применению препарата (спрей, капли, раствор, лиофилизат для приготовления раствора, гель или мазь)  ИЛИ  <b>Умифеновир</b> по 200 мг 2 раза в неделю в течение 3 недель
Постконтактная профилактика у лиц при единичном контакте с подтвержденным случаем COVID-19, включая медицинских работников	<b>ИФН-α (интраназальные формы) **</b> в соответствии с инструкцией по применению препарата (спрей, капли, раствор, лиофилизат для приготовления раствора, гель или мазь) + <b>Умифеновир</b> по 200 мг 1 раз в день в течение 10-14 дней

\* При необходимости профилактические курсы повторяют

\*\* Беременным назначают только рекомбинантный ИФН-α2b

Временные методические рекомендации Минздрава России,  
версии 9-13.1

# Список возможных к назначению лекарственных средств для профилактики COVID-19

Препарат (МНН)	Механизм действия	Формы выпуска	Схемы назначения	Противопоказания, особые указания, побочные эффекты
Тиксагевимаб+Цилгавимаб	Два рекомбинантных моноклональных антитела человеческого IgG1κ, имеющие аминокислотные замены для увеличения периода полувыведения, которые могут одновременно связываться с неперекрывающимися областями рецептор-связывающего домена (RBD) шиповидного белка SARS-CoV-2, блокируя его взаимодействие с рецептором ангиотензинпревращающего фермента 2 (ACE2) человека.	Раствор для инъекций: <ul style="list-style-type: none"> <li>150 мг тиксагевимаба в 1,5 мл раствора (100 мг/мл) в однодозовом флаконе.</li> <li>150 мг цилгавимаба в 1,5 мл раствора (100 мг/мл) в однодозовом флаконе.</li> </ul>	Доза препарата для взрослых и детей (в возрасте от 12 лет и старше и массой тела не менее 40 кг) составляет 300 мг для тиксагевимаба и 300 мг для цилгавимаба, которые необходимо вводить в виде двух отдельных последовательных внутримышечных инъекций.	Противопоказан лицам с наблюдавшимися ранее тяжелыми реакциями гиперчувствительности, включая анафилактические реакции, на любой из компонентов препарата

Временные методические рекомендации Минздрава России, версия 16

Препарат «Эвушелд» (Evusheld) разработан британо-шведской транснациональной фармацевтической и биотехнологической компанией AstraZeneca для **доконтактной профилактики COVID-19**

Одобен FDA в декабре 2021 г., в январе 2022 г. Минздравом России разрешено обращение на территории РФ в период пандемии

## ПРИМЕНЕНИЕ ВИРУСНЕЙТРАЛИЗУЮЩИХ МОНОКЛОНАЛЬНЫХ АНТИТЕЛ К SARS-COV-2

ПРЕПАРАТ	РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ
Бамланивимаб+ Этесевимаб <sup>1*</sup>	700мг/20мл - внутривенно однократно и 700мг/20мл (1400/40мл 2 флакона) внутривенно однократно в одном растворе Дети <ul style="list-style-type: none"> <li>• От 0 до 12 кг включительно – бамланивимаб 12 мг/кг + этесевимаб 24 мг/кг</li> <li>• Более 12 кг до 20 кг включительно - бамланивимаб 175 мг + этесевимаб 350 мг</li> <li>• Более 20 кг до 40 кг включительно – бамланивимаб 350 мг + этесевимаб 700 мг</li> <li>• Более 40 кг – бамланивимаб – 700мг/20мл + этесевимаб 700мг/20мл (1400/40мл 2 флакона)</li> </ul>
или	
Сотровимаб <sup>1 *</sup>	500 мг внутривенно однократно
или	
Касиривимаб+ имдевиимаб <sup>1 *</sup>	600 мг касиривимаб и 600 мг имдевиимаба одновременно внутривенно однократно в одном растворе. Для пациентов, нуждающихся в кислородной поддержке, - 1200 мг касиривимаб и 1200 мг имдевиимаба одновременно внутривенно однократно в одном растворе.
или	
Регданвимаб <sup>1 **</sup>	40 мг на кг массы тела однократно внутривенно капельно в течение 60 минут
или	
Тиксагевимаб + Цилгавимаб <sup>1 *</sup>	Доза препарата для взрослых и детей (в возрасте от 12 лет и старше и массой тела не менее 40 кг) составляет 300 мг для тиксагевимаба и 300 мг для цилгавимаба, которые необходимо вводить в виде двух отдельных последовательных внутримышечных инъекций.

1 – Препарат не зарегистрирован в Российской Федерации, в связи с чем его назначение возможно при наличии разрешения на временное обращение (постановление Правительства Российской Федерации от 3 апреля 2020 г. № 441), решения врачебной комиссии и наличии препарата в субъекте Российской Федерации. Перед назначением препарата необходимо получить информированное добровольное согласие пациента (у детей от 12 до 15 лет – согласие родителей или законных представителей) на проведение терапии препаратами вируснейтрализующих моноклональных антител.

\* Назначается при всех вариантах течения COVID-19 (см. приложение 8.2. ВМР) в сочетании или без сочетания с противовирусными препаратами пациентам с высоким риском тяжелого течения заболевания (дети старше 12 лет или с массой тела > 40 кг, взрослые – возраст старше 65 лет, при наличии сопутствующих заболеваний (первичный иммунодефицит, вторичный иммунодефицит у пациентов с аутоиммунными заболеваниями, развившийся на фоне применения иммунодепрессантов и/или генно-инженерных биологических препаратов, трансплантированные органы, сахарный диабет, ожирение, хронические заболевания сердечно-сосудистой системы) в течение первых 7 дней болезни или при положительном результате лабораторного обследования на РНК SARS-CoV-2 и/или

# Вакцины против COVID-19

## Вирусные (цельновирионные) вакцины

Инактивированные  
(на основе убитых  
вирусов)

«КовиВак», Россия  
«Sinovac», Sinovac Biotech, CanSino  
Biologics KHP,  
Bharat Biotech, Индия

Аттенуированные  
(на основе  
ослабленных вирусов)

Рекомбинантные  
белковые вакцины  
(на основе искусственно  
воспроизведенных вирусных  
белков)

«ЭпиВакКорона» и «Аврора КоВ» («Aurora-CoV»), Россия  
«Sanofi Pasteur», Франция,  
«GlaxoSmithKline», Великобритания,  
«Novavax», США, Anhui Zhifei Longcom Bio, KHP

## Векторные вакцины

Нереплицирующиеся

«Гам-Ковид-Вак» («Sputnik V», «Sputnik  
Light»), Россия,  
Комбинированная интраназальная  
векторная вакцина «Салнавак»  
«AstraZeneca», Великобритания  
Вакцина Johnson & Johnson, США/Бельгия

Реплицирующиеся

Инактивированные

РНК вакцины

«Moderna», США;  
«Pfizer/BioNTech», США/Германия/KHP,  
CureVac, Германия

ДНК вакцины

Субъединичная рекомбинантная  
вакцина на основе RBD-домена  
S белка SARS-CoV-2

«Конвасел», Россия



# COVID-19: предстоящие проблемы и пути их решения

Проблемы	Пути решения
1. Высокая мутагенность вирусного генома - новые геноварианты SARS-2 коронавируса	Антиковидная вакцинация и ревакцинация с учетом циркулирующих штаммов
2. Неконтролируемый цитокиновый «шторм»	Антицитокиновая терапия в зависимости от ведущего варианта гиперцитокинемии
3. Прогрессирующее поражение легких	Рациональная противовирусная и своевременная целенаправленная иммуносупрессивная терапия, комплексная эфферентная терапия
4. Внелегочные поражения	Персонализированный подход к назначению терапии с минимизацией побочных эффектов лечения
5. Лонг-ковид и/или постковидный синдром	Диспансерное наблюдение и реабилитация реконвалесцентов
6. Вероятность новой эпидемической волны COVID-19	Контроль и коррекция популяционного иммунитета