

# СТРУКТУРА УЧЕБНОГО СОДЕРЖАНИЯ

- 3.1. ЭТИОТРОПНОЕ ЛЕЧЕНИЕ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ**
- 3.2. ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ**
- 3.3. ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ СИМПТОМАТИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ**
- 3.4. АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ОСЛОЖНЕННЫХ ФОРМАХ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ**
- 3.5. ЛЕЧЕНИЕ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ, НАИБОЛЕЕ УЯЗВИМЫХ В ОТНОШЕНИИ ЖИЗНЕУГРОЖАЮЩЕГО ТЕЧЕНИЯ COVID-19**
- 3.6. ЛЕЧЕНИЕ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У БЕРЕМЕННЫХ, РОЖЕНИЦ И РОДИЛЬНИЦ**
- 3.7. ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ ТЕРАПИИ НЕОТЛОЖНЫХ СОСТОЯНИЙ**
  - 3.7.1. Терапия осложнений**
  - 3.7.2. Интенсивная терапия острой дыхательной недостаточности**
- Рекомендуемая литература**

## **3.1. ЭТИОТРОПНОЕ ЛЕЧЕНИЕ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ**

# Основные принципы лечения

Основным подходом к терапии COVID-19 - упреждающее назначение лечения до развития полного симптомокомплекса жизнеугрожающих состояний

Лечение инфекции COVID-19 в соответствии с актуальными протоколами проводится в подтвержденных и вероятных случаях заболевания

Необходим мониторинг состояния пациента для выявления признаков ухудшения его клинического состояния. Пациенты, инфицированные SARS-CoV-2, должны получать поддерживающую патогенетическую и симптоматическую терапию.

Лечение коморбидных заболеваний, состояний и осложнений осуществляется в соответствии с клиническими рекомендациями, стандартами медицинской помощи по данным заболеваниям, состояниям и осложнениям

# Особенности лечения

- Специально разработанного препарата против SARS-CoV-2 не существует
- Анализ литературных данных по клиническому опыту ведения пациентов с атипичной пневмонией, связанной с коронавирусами SARS-CoV и MERS-CoV, позволяет выделить несколько этиотропных препаратов, которые рекомендовано использовать в комбинации. Это лопинавир+ритонавир, хлорохин, гидроксихлорохин, препараты интерферонов. На стадии клинических испытаний находятся умифеновир, ремдесивир, фавипиравир
- Применение допустимо по решению врачебной комиссии в установленном порядке, в случае если потенциальная польза для пациента превысит риск применения
- Назначение лечения должно обязательно сопровождаться получением добровольного информированного согласия пациента (или его законного представителя)

# Комбинированный препарат лопинавир+ритонавир

- используется для лечения ВИЧ-инфекции
- является ингибитором протеазы вируса
- способен подавлять активность протеазы коронавируса
- применяется в лечении инфекции MERS-CoV
- сегодня используется для терапии инфекции, вызываемой новым коронавирусом SARS-CoV-2

В КНР инициировано рандомизированное контролируемое исследование эффективности и безопасности лопинавира+ритонавира у пациентов с COVID-19

# Интерферон бета-1b (ИФН-β1b)

- обладает антипролиферативной, противовирусной и иммуномодулирующей активностью
- используется в комбинации с лопинавир+ритонавир
- проявляет максимальную активность в сравнении с другими вариантами интерферонов (ИФН-α1a, ИФН-α1b и ИФН-β1a)
- за счет способности стимулировать синтез противовоспалительных цитокинов препараты ИФН-β1b может оказывать положительный патогенетический эффект

# Рекомбинантный интерферон альфа 2b (ИФН-α2b) (р-р для интраназального введения)

- обладает иммуномодулирующим, противовоспалительным и противовирусным действием
- механизм действия основан на предотвращении репликации вирусов, попадающих в организм через дыхательные пути

# Дозирование

Лопинавир/Ритонавир: 400 мг лопинавира/100 мг ритонавира назначаются каждые 12 часов в течение 14 дней

Рекомбинантный интерферон бета-1b: 0.25 мг/мл (8 млн МЕ) подкожно в течение 14 дней (всего 7 инъекций) [Бетаферон, Инфибета]

Патогенетически оправданные, но не входящие в актуальные рекомендации препараты: Триазавирин 250 мг x 3 р/д /ингавирин 90 мг/д

Комбинации противовирусных препаратов оправданы в случае среднетяжелого и тяжелого течения инфекции



# Хлорохин

- препарат для лечения малярии и некоторых других протозойных инфекций
- в связи с противовоспалительным и иммуносупрессивным эффектом применяется в лечении пациентов с системными заболеваниями соединительной ткани
- механизм действия хлорохина в отношении вирусных инфекций до конца не изучен
- Есть данные о том, что он препятствует проникновению вируса в клетку и его репликации

# Гидроксихлорохин

- схож по своей структуре и механизму действия с хлорохином
- применяется в лечении малярии и некоторых системных заболеваний соединительной ткани
- рассматривается в качестве терапии инфекции COVID-19
- в сравнении с хлорохином обладает меньшей цитотоксичностью и более выраженным противовирусным эффектом
- комбинация с азитромицином может усиливать противовирусный эффект

# Особенности применения

- Хлорохин и гидроксихлорохин обладают кардиотоксичностью
- Обязательна регистрация ЭКГ
- В случае измененной ЭКГ вопрос о назначении препаратов решается индивидуально
- Для контроля кардиотоксичности необходимо проведение инструментального и клинического мониторинга, в том числе интервала QT, у следующих групп пациентов с повышенным риском:
  - мужчины старше 55 лет
  - женщины старше 65 лет
  - лица любого возраста, имеющие в анамнезе сердечно-сосудистые заболевания

# ЭКГ-контроль

ЭКГ назначается перед началом лечения, контроль осуществляется 1 раз в 5 дней

Продолжительность интервала QT скорректированного оценивается по формуле Bazett, она не должна превышать 480 мсек. При достижении порогового значения индивидуально назначаются бета-адреноблокаторы: бисопролол, карведилол, небиволол, метопролол

При появлении жалоб на аритмию, ощущение сердцебиения, боли и дискомфорт в области сердца, эпизоды слабости и головокружения, синкопальные состояния назначается внеочередное ЭКГ

Для пациентов, не включенных в группы повышенного риска кардиотоксичности, проводится клинический мониторинг. При появлении жалоб назначается ЭКГ

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

Препарат (МНН)	Механизм действия	Схемы назначения
<b>Гидроксихлорохин</b>	Используется для лечения малярии и некоторых системных заболеваний соединительной ткани. Схож по структуре и механизму действия с хлорохином. В комбинации с азитромицином противовирусный эффект усиливается. Вероятно, обладает меньшей цитотоксичностью и более выраженным противовирусным эффектом в сравнении с хлорохином.	400 мг 2 раза в первые сутки, затем 200 мг 2 раза в сутки в течение 6 дней
<b>Хлорохин</b>	Используется для лечения малярии и некоторых системных заболеваний соединительной ткани. Схож по структуре и механизму действия с гидроксихлорохином.	500 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней
<b>Азитромицин</b>	Полусинтетический антибиотик из группы макролидов, имеются данные о повышении эффективности в отношении COVID-19 при совместном применении с гидроксихлорохином.	500 мг per os или в/в 1 раз в сутки 7 дней

В соответствии с Временными методическими рекомендациями Минздрава «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 5 (02.04.2020)

# Список возможных к назначению лекарственных средств для лечения коронавирусной инфекции у взрослых (продолжение)

Препарат (МНН)	Механизм действия	Схемы назначения
<b>Тоцилизумаб</b>	Препарат на основе моноклональных антител, ингибирует рецепторы ИЛ-6. При лечении COVID-19 предназначен для пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением: с острым респираторным дистресс-синдромом, тяжелым жизнеугрожающим синдромом высвобождения цитокинов.	400 мг внутривенно капельно медленно, при недостаточном эффекте повторить введение через 12 ч. Однократно вводить не более 800 мг.
<b>Надропарин кальция</b>	Низкомолекулярный гепарин, антикоагулянт прямого действия	4000 МЕ в день подкожно (или 100 ед на кг веса) x 2 раза в день до купирования симптомов
<b>Лопинавир + Ритонавир</b>	Лопинавир – ингибитор ВИЧ-1 и ВИЧ-2 протеазы ВИЧ. Ритонавир – ингибитор аспартилпротеаз ВИЧ-1 и ВИЧ-2	400 мг +100 мг per os каждые 12 часов в течение 14 дней. Может вводиться в виде суспензии 400 мг +100 мг (5 мл) каждые 12 часов в течение 14 дней через назогастральный зонд.

В соответствии с Временными методическими рекомендациями Минздрава «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 5 (02.04.2020)

## Список возможных к назначению лекарственных средств для лечения коронавирусной инфекции у взрослых (продолжение)

Препарат (МНН)	Механизм действия	Схемы назначения
<b>Рекомбинантный интерферон бета-1b</b>	Применяется для лечения рассеянного склероза, обладает противовирусным и иммуномодулирующим эффектом.	0.25 мг/мл (8 млн МЕ) подкожно в течение 14 дней (всего 7 инъекций)
<b>Рекомбинантный интерферон альфа</b>	Обладает местным иммуномодулирующим, противовоспалительным и противовирусным действием.	По 3 капли в каждый носовой ход (3000 МЕ) 5 раз в день в течение 5 дней

В соответствии с Временными методическими рекомендациями Минздрава «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 5 (02.04.2020)

# Рекомендованные схемы лечения в зависимости от тяжести заболевания

Форма заболевания	Возможные варианты схем лечения
Легкие формы	Схема 1: гидроксихлорохин или Схема 2: хлорохин
Средне-тяжелые формы (пневмония без дыхательной недостаточности) у пациентов младше 60 лет без сопутствующих хронических заболеваний	Схема 1: гидроксихлорохин или Схема 2: хлорохин
Средне-тяжелые формы (пневмония без дыхательной недостаточности) у пациентов старше 60 лет или пациентов с сопутствующими хроническими заболеваниями	Схема 1: Гидроксихлорохин + азитромицин или Схема 2: Лопинарвир/ритонавир + рекомбинантный интерферон бета-1b
Тяжелые формы (пневмония с развитием дыхательной недостаточности, ОРДС, сепсис)	Схема 1: Гидроксихлорохин+азитромицин +/- тоцилизумаб или Схема 2: Лопинавир/ритонавир + рекомбинантный интерферон бета-1b;

В соответствии с Временными методическими рекомендациями Минздрава «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 5 (02.04.2020)



# Важнейшие лекарственные взаимодействия с препаратами для этиотропной терапии

	ремдесивир	гидроксихлорохин	лопинавир/ритонавир
<b>Ингибиторы АПФ</b>			
каптоприл	↔	↔	↔
эналаприл	↔	↔	↔
фозиноприл	↔	↔	↑
лизиноприл	↔	↔	↔
периндоприл	↔	↔	↔
<b>Блокаторы рецепторов к ангиотензину</b>			
лозартан	↔	↔	↓
валсартан	↔	↔	↑
<b>Диуретики</b>			
фуросемид	↔	↔	↔
гидрохлоротиазид	↔	↔	↔
индапамид	↔	↔	↑
торасемид	↔	↔	↓

- ↔ - отсутствие значимых взаимодействий;  
 ↑ - повышение концентрации взаимодействующего ЛП;  
 ↓ - снижение концентрации взаимодействующего ЛП;  
 ↑ - повышение концентрации ЛП для этиотропной терапии;  
 ↓ - снижение концентрации ЛП для этиотропной терапии

	<b>Не следует совместно применять лекарства</b>
	Потенциальное взаимодействие, которое может потребовать снижения дозы или тщательного мониторинга
	Потенциальное взаимодействие слабой интенсивности. Дополнительные действия/мониторинг или изменение дозы, вероятно, не требуются.
	Не ожидается значимого клинического взаимодействия

# Важнейшие лекарственные взаимодействия с препаратами для этиотропной терапии

	ремдесивир	гидроксихлорохин	лопинавир/ритонавир
<b>Бета-блокаторы</b>			
атенолол	↔	↔	↔ пролонгация QT
бисопролол	↔	↔	↑ пролонгация QT
карведилол	↔	↔	↑↓ пролонгация QT
метопролол	↔	↔ пролонгация QT	↑ пролонгация QT
небиволол	↔	↔ пролонгация QT	↑ пролонгация QT
окспренолол	↔	↔	↓ пролонгация QT
пиндолол	↔	↔	↑ пролонгация QT
пропранолол	↔	↔ пролонгация QT	↑ пролонгация QT
тимолол	↔	↔ пролонгация QT	↑ пролонгация QT

↔ - отсутствие значимых взаимодействий;

↑ - повышение концентрации взаимодействующего ЛП;

↓ - снижение повышение концентрации взаимодействующего ЛП;

↑ - повышение концентрации ЛП для этиотропной терапии;

↓ - снижение концентрации ЛП для этиотропной терапии

	<b>Не следует совместно применять лекарства</b>
	Потенциальное взаимодействие, которое может потребовать снижения дозы или тщательного мониторинга
	Потенциальное взаимодействие слабой интенсивности. Дополнительные действия/мониторинг или изменение дозы, вероятно, не требуются.
	Не ожидается значимого клинического взаимодействия

# Важнейшие лекарственные взаимодействия с препаратами для этиотропной терапии

	ремдесивир	гидроксихлорохин	лопинавир/ритонавир
клонидин	↔	↔	↔
дигоксин	↔	↑	↑ пролонгация QT
допамин	↔	↔	↔
доксазозин	↔	↔	↑
эплеренон	↔	↔	↑
изосорбида динитрат	↔	↔	↑
ивабрадин	↔	↔ пролонгация QT	↑
лерканидипин	↔	↔	↑
метилдопа	↔	↔	↔
моксонидин	↔	↔	↔
празозин	↔	↔	↑
спиронолактон	↔	↔	↔

- ↔ - отсутствие значимых взаимодействий;  
 ↑ - повышение концентрации взаимодействующего ЛП;  
 ↓ - снижение концентрации взаимодействующего ЛП;  
 ↑↑ - повышение концентрации ЛП для этиотропной терапии;  
 ↓↓ - снижение концентрации ЛП для этиотропной терапии

	Не следует совместно применять лекарства
	Потенциальное взаимодействие, которое может потребовать снижения дозы или тщательного мониторинга
	Потенциальное взаимодействие слабой интенсивности. Дополнительные действия/мониторинг или изменение дозы, вероятно, не требуются.
	Не ожидается значимого клинического взаимодействия

# Важнейшие лекарственные взаимодействия с препаратами для этиотропной терапии

	ремдесивир	гидроксихлорохин	лопинавир/ритонавир
<b>Антикоагулянты, антиагреганты, фибринолитики</b>			
варфарин	↔	↔	↓
аценокумарол	↔	↔	↓
дабигатран	↔	↑	↔ или ↓
ривароксабан	↔	↑	↑
апиксабан	↔	↑	↑
фондапаринукс	↔	↔	↔
эноксапарин	↔	↔	↔
дальтепарин	↔	↔	↔
гепарин	↔	↔	↔
ацетилсалициловая к-та	↔	↔	↔
клопидогрел	↔	↔	↓
тикагрелор	↔	↔	↑
прасугрел	↔	↔	↔
стрептокиназа	↔	↔	↔

↔ - отсутствие значимых взаимодействий;

↑ - повышение концентрации взаимодействующего ЛП;

↓ - снижение концентрации взаимодействующего ЛП;

↑ - повышение концентрации ЛП для этиотропной терапии;

↓ - снижение концентрации ЛП для этиотропной терапии;

	<b>Не следует совместно применять лекарства</b>
	Потенциальное взаимодействие, которое может потребовать снижения дозы или тщательного мониторинга
	Потенциальное взаимодействие слабой интенсивности. Дополнительные действия/мониторинг или изменение дозы, вероятно, не требуются.
	Не ожидается значимого клинического взаимодействия

# Нормативные документы

Согласно рекомендациям ВОЗ, возможно назначение препаратов с предполагаемой этиотропной эффективностью off-label, при этом их применение должно соответствовать этическим нормам, рекомендованным ВОЗ, и осуществляться на основании Федерального закона от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», Федерального закона от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ "Об обращении лекарственных средств", Национального стандарта Российской Федерации ГОСТ Р ИСО 14155-2014 «Надлежащая клиническая практика», приказа Министерства здравоохранения Российской Федерации от 1 апреля 2016 г. № 200н "Об утверждении правил надлежащей клинической практики" (зарегистрирован Министерством юстиции Российской Федерации 23 августа 2016 г., регистрационный № 43357), Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (ВМА) об этических принципах проведения исследований с участием человека в качестве субъекта, декларированных на 64-ой Генеральной ассамблее ВМА, Форталеза, Бразилия, 2013 г.

# Характеристика лекарственных препаратов для лечения covid-19

Препарат	Статус	Механизм действия	Дозирование	Основное побочное действие
аторвастатин	off-label	кардиопротективное; иммуномодулирующее	40-80 мг перорально 1 раз в день	
правастатин	off-label	кардиопротективное; иммуномодулирующее	80 мг пероральной 1 раз в день	
ремдесивир	исследуемый	ингибитор РНК полимеразы	200 мг в/в 1 раз в день, затем 100 мг в/в 1 раз в день до 10 дней	тошнота, рвота, повышение АЛТ
гидроксихлорохин (Плаквенил)	off-label	множественное действие: блокирует рецепторы АПФ2, увеличивают рН эндосом и лизосом, способствуя их протективному действию	400 мг 2 раза в день в течение 2 дней, затем по 200 мг 2 раза в день в течение 5 дней	удлинение интервала QT
лопинавир/ритонавир (Калетра)	off-label	ингибитор 3CLpro	400/100 мг 2 раза в день до 10 дней	удлинение интервала QT, повышение АЛТ
интерферон бета-1b (Бетасерон)	off-label	иммуномодулирующее, повышение врожденного и адаптивного вирусного иммунитета	дозирование при прогрессировании COVID-19 в настоящее время не определено	депрессия, местные реакции, гриппоподобный синдром
тоцилизумаб (Актемра)	off-label	моноклональное антитело к рецептору IL6, лечение синдрома высвобождения цитокинов	дозирование COVID-19 в настоящее время не определено	повышение АЛТ

## **3.2. ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ**

# При нетяжелом течении инфекции

Достаточное количество жидкости (2,5-3,5 литра в сутки и более):

- если нет противопоказаний по соматической патологии

Энтеросорбенты (диоксид кремния коллоидный, полиметилсилоксанаполигидрат и др.):

- при выраженной интоксикации
- при дискомфорте в животе, тошноте и/или рвоте



# При тяжелом течении инфекции

- Инфузионная терапия под обязательным контролем состояния пациента, включая артериальное давление, аускультативную картину легких, гематокрит (не ниже 0,35%), диурез. Объем инфузионной терапии должен составлять 10-15 мл/кг/сут.
- Избыточная трансфузии жидкостей может усилить отечность паренхиматозных органов, снизить эффективность искусственной вентиляции легких, усугубить проявления острого респираторного дистресс-синдрома
- С целью профилактики отека головного мозга и отека легких пациентам целесообразно проводить инфузионную терапию на фоне форсированного диуреза (фуросемид 1% 2–4 мл в/м или в/в болюсно)

### **3.3. ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ СИМПТОМАТИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ**

# Симптоматическое лечение включает:

- купирование лихорадки (жаропонижающие препараты – предпочтение необходимо отдать парацетамолу (препарат первого выбора в качестве жаропонижающего средства), а не нестероидным противовоспалительным препаратам (НПВП) (ибупрофен и др.); НПВП необходимо рассматривать как препараты резерва и их необходимо избегать у тяжелых пациентов)
- комплексную терапию ринита и/или ринофарингита (увлажняющие/ элиминационные препараты, назальные деконгестанты)
- комплексную терапию бронхита (мукоактивные, бронхолитические и прочие средства).

Жаропонижающие назначают при температуре выше 38,0-38,5°C. При плохой переносимости лихорадочного синдрома, головных болях, повышении артериального давления и выраженной тахикардии жаропонижающие препараты используют и при более низких цифрах. Наиболее безопасным препаратом является парацетамол- препарат первого выбора.

Для местного лечения ринита, фарингита, при заложенности и/или выделениях из носа назначают солевые средства для местного применения на основе морской воды (изотонических, а при заложенности – гипертонических), назальные деконгестанты. При неэффективности или выраженных симптомах могут быть использованы различные растворы с антисептическим действием

# Симптоматическая терапия

- С целью улучшения отхождения мокроты при продуктивном кашле назначают мукоактивные препараты (ацетилцистеин, амброксол, карбоцистеин)
- При наличии бронхообструктивного синдрома целесообразна бронхолитическая ингаляционная терапия (с использованием небулайзера) с назначением сальбутамола, фенотерола, с применением комбинированных средств (ипратропия бромид+фенотерол)

## **3.4. АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ОСЛОЖНЕННЫХ ФОРМАХ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ**

# Показания и выбор антибактериальных препаратов (1)

Выбор антибиотиков и способ их введения осуществляется на основании тяжести состояния пациента, анализе факторов риска встречи с резистентными микроорганизмами (наличие сопутствующих заболеваний, предшествующий прием антибиотиков и др.), результатов микробиологической диагностики

# Показания и выбор антибактериальных препаратов (2)

У пациентов в тяжелом состоянии (ОРИТ) рекомендована комбинированная терапия: защищенные аминопенициллины (амоксциллин/клавуланат, амоксициллин/сульбактам), цефалоспорины 3 поколения (цефтриаксон, цефотаксим, цефтаролина фосамил,) в/в в комбинации с азитромицином или кларитромицином. Альтернативой является применение цефалоспоринов 3 поколения (цефтриаксон, цефототаксим) в/в в комбинации с респираторным фторхинолоном (левофлоксацин, моксифлоксацин) в/в

# Показания и выбор антибактериальных препаратов (3)

У отдельных категорий пациентов (недавно перенесенные оперативные вмешательства, госпитализации или пребывание в доме престарелых, наличие постоянного внутривенного катетера, диализ) целесообразно эмпирическое назначение препаратов, обладающих антистафилококковой активностью (цефтаролина фосамил, линезолид, ванкомицин) в комбинации с азитромицином в/в или респираторным фторхинолоном в/в



# Показания и выбор антибактериальных препаратов (4)

У пациентов с факторами риска инфицирования *P. aeruginosa* (длительная терапия системными ГКС, муковисцидоз, вторичные бронхоэктазы, недавний прием системных антибиотиков) рекомендованы - комбинация  $\beta$ -лактамного антибиотика с антисинегнойной активностью (пиперациллин/тазобактам, меропенем, имипенем/циластатин, дорипенем) с цiproфлоксацином или левофлоксацином; альтернатива - комбинация  $\beta$ -лактамного препарата с антисинегнойной активностью с аминогликозидами II-III поколения и макролидами, либо респираторным фторхинолоном

# Показания и выбор антибактериальных препаратов (5)

В случае клинической неэффективности, развитии нозокомиальных осложнений, выбор антимикробного препарата осуществлять на основании факторов риска резистентных возбудителей, предшествующей терапии, результатов микробиологической диагностики (пиперациллин/тазобактам, цефепим/сульбактам, меропенем, дорипенем, имипенем/циластатин, цефтолозан/тазобактам, цефтазидим/авибактам, тигециклин, азтреонам, амикацин и др.)

# Антибактериальная терапия для больных, госпитализированных с диагнозом тяжелая пневмония

Клиническая ситуация	Препараты выбора
Больные без факторов риска синегнойной инфекции	ИЗП + макролид ВВ ЦП + макролид ВВ ИЗЛ или ЦП + левофлоксацин
Больные с факторами риска синегнойной инфекции	β-лактамый АБ с антисинегнойной активностью + левофлоксацин или ципрофлоксацин
Больные, у которых ранее в дыхательных путях выделялся <i>S. aureus</i>	+ ванкомицин или линезалид

ИЗП – ингибитор-защищенные пенициллины

ЦП – цефалоспорины

АБ – антибиотик

по Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (2019-nCoV)» 2020;  
Клинические рекомендации «Внебольничная пневмония» 2018;

# Антибиотики для терапии пневмонии

Группа	Препарат	Режим дозирования	Примечания
Ингибитор-защищенные пенициллины	Ко-амоксциллин	1.2 г каждые 6-8 часов ВВ	Возможны аллергические реакции. Нет клинически значимых взаимодействий с препаратами для терапии COVID-19.
Цефалоспорины	Цефотаксим	1,0-2,0 г каждые 6-8 часов ВВ	Нет клинически значимых взаимодействий с препаратами для терапии COVID-19.
	Цефтриаксон	2,0 г каждые 12-24 часов ВВ	

# Антибиотики для терапии пневмонии

Группа	Препарат	Режим дозирования	Примечания
Макролиды	Кларитромицин	0,5 г каждые 12 часов В/В	Препарат удлиняет интервал QT, риск развития нарушений ритма. В США препарат имеет ограничения из-за повышения риска нежелательных сердечно-сосудистых явлений. При одновременном назначении с гидроксихлорохином увеличивается риск нарушения сердечного ритма. Кларитромицин ингибирует CYP3A4, при этом усиливается эффект лопинавира, но также может увеличиваться риск нарушений ритма. Также кларитромицин может нарушать элиминацию лопинавира / ритонавира (через MDR1 транспортер).
	Эритромицин	0.5 каждые 6 часов	то же, что у кларитромицина

# Антибиотики для терапии пневмонии

Группа	Препарат	Режим дозирования	Примечания
Респираторный ФХ	Левифлоксацин	0,5 г каждые 12 часов ВВ	<p>В тяжелых случаях не следует назначать внутрь – риск образования хелатных комплексов с двух- и трехвалентными катионами (например кальций в составе молочных продуктов), которые не всасываются в ЖКТ.</p> <p>Препарат способен удлинять интервал QT – риск нарушений ритма при одновременном приеме макролидов и антигистаминных препаратов. При одновременном назначении с гидроксихлорохином увеличивается риск нарушения сердечного ритма. При приеме могут возникать фотосенсибилизация (не актуально при терапии в стационаре) и повреждение соединительной ткани. Редко – нежелательные эффекты со стороны ЦНС.</p> <p>Серьезный риск нежелательного взаимодействия с варфарином: ФХ увеличивают концентрацию и усиливают эффект варфарина.</p>
Карбапенем	Эртапенем	1,0 г каждые 24 часа ВВ	Нет клинически значимых взаимодействий с препаратами для терапии COVID-19.

# Антибиотики для терапии пневмонии

Группа	Препарат	Режим дозирования	Примечания
Препараты, активные в отношении метициллин-устойчивых <i>S. aureus</i>	Ванкомицин	15-20 мг/кг каждые 12 часов ВВ	Препарат отличается дозозависимой нефротоксичностью. У больных ХПН необходим пересчет дозы. Для терапии тяжелых инфекций, вызванных чувствительными к мелициллину штаммами <i>S. aureus</i> , ванкомицин менее предпочтителен по сравнению с обычными $\beta$ -лактамами. У больных с увеличенным объемом распределения (отеки, асцит, ожоги) требуется мониторинг концентрации. Нет клинически значимых взаимодействий с препаратами для терапии COVID-19.
	Линезолид	0,6 г каждые 12 часов ВВ	Не обладает нефротоксическим действием, при ХПН не требуется пересчет дозы линезолида. Нет клинически значимых взаимодействий с препаратами для терапии COVID-19. Препарат не следует сочетать с ингибиторами обратного захвата серотонина (серотониновый синдром).
	Цефтаролин	0,6 г каждые 12 часов ВВ	Нет клинически значимых взаимодействий с препаратами для терапии COVID-19.

# Антибиотики для терапии пневмонии

Группа	Препарат	Режим дозирования	Примечания
Препараты, активные в отношении <i>P. aeruginosae</i>	Ципрофлоксацин	0,6 г каждые 12 часов или 0,4 г каждые 8 часов ВВ	Лекарственные взаимодействия - см. левофлоксацин. Длительная терапия ципрофлоксацином увеличивает риск псевдомембранозного колита. Серьезный риск нежелательного взаимодействия с варфарином: ФХ увеличивают концентрацию и усиливают эффект варфарина. Необходим терапевтический мониторинг концентрации или назначение альтернативных препаратов.
	Пиперациллин/тазобактам	4,5 г каждые 6-8 часов ВВ	Нет клинически значимых взаимодействий с препаратами для терапии COVID-19.
	Цефепим	2,0 г каждые 8 часов ВВ	Нет клинически значимых взаимодействий с препаратами для терапии COVID-19.
	Цефтазидим	2,0 г в/в каждые 8 ч	



# Особенности дозирования антибактериальных средств при сепсисе

Препарат	Особенности фармакокинетики у больных сепсисом	Рекомендации
Амикацин Гентамицин	В максимальных терапевтических дозах, одобренных в РФ (15 мг/кг и 5 мг/кг, соответственно) эти препараты не обеспечивают эффективные концентрации в дыхательных путях. <sup>1</sup>	Назначение препаратов других групп.
Цефепим	При назначении цефепима в дозе 2 г каждые 12 часов, условие 70% T > МИК выполняется менее чем у половины больных сепсисом. <sup>2</sup>	Препарат следует применять по 2 г каждые 8 часов.
Цефтазидим	У большинства больных сепсисом (с нормальной функцией почек) концентрация препарата падает ниже МИК уже через несколько часов после инъекции. <sup>3</sup>	Препарат следует назначать в виде суточной инфузии (6 г/сут.).

1. Rea RS, et al. Ther Drug Monit 2008;30:674–681.
2. Ambrose PG, Owens Jr RC, Garvey MJ, et al. Pharmacodynamic considerations in the treatment of moderate to severe pseudomonal infections with cefepime. J Antimicrob Chemother. 2002;49:445–5.
3. Lipman J, Gomersall CD, Gin T, et al. Continuous infusion ceftazidime in intensive care: a randomized controlled trial. J Antimicrob Chemother. 1999;43:309–11.

# Особенности дозирования антибактериальных средств при сепсисе

Препарат	Особенности фармакокинетики у больных сепсисом	Рекомендации
Пиперациллин	У больных сепсисом назначение в дозе 4,5 г каждые 6-8 часов ВВ не позволяет создать целевую концентрацию в тканях. <sup>1</sup>	Показано назначение препарата в виде постоянной инфузии 16 г/сут.
Мероменем	Целый ряд исследований у пациентов в критическом состоянии показал адекватные концентрации препарата. <sup>2</sup>	Назначение в дозе 1-2 г каждые 8 часов.

1 - Roberts JA, et al. First-dose and steady-state population pharmacokinetics and pharmacodynamics of piperacillin by continuous or intermittent dosing in critically ill patients with sepsis. Int J Antimicrob Agents 2010, 35:156–163.

2 - Kitzes-Cohen R, Farin D, Piva G, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of meropenem in critically ill patients. Int J Antimicrob Agents. 2002;19:105–10.

# ГКС у больных с тяжелой вирусной инфекцией

Инфекция	Эффект ГКС	Комментарии
MERS-CoV	Задержка с удалением вирусной РНК из респираторного тракта	HR 0.4 (95% CI 0.2–0.7)
SARS-CoV	Задержка с удалением вирусной РНК из крови больных	Существенная разница, но размер эффекта не определен количественно
SARS-CoV	Осложнения: психозы	Частота психозов связана с дозой ГКС
SARS-CoV	Осложнения: диабет	У 33 (35%) из 95 пациентов, лечившихся кортикостероидами, развили сахарный диабет, вызванный кортикостероидами.
SARS-CoV	Осложнения: некроз головки бедра	Среди 40 пациентов, выживших после SARS - 12 (30%) имели некроз головки бедра, а 30 (75%) - остеопороз.
Грипп	Увеличение числа летальных исходов	RR 1.75 (95% ДИ 1.3-2.4) при мета-анализе 6548 пациентов из десяти исследований.
RSV	Нет клинического эффекта у детей	Нет эффекта в самом крупном рандомизированном контролируемом исследовании 600 детей, из которых 305 (51%) лечились кортикостероидами.

**3.5. ЛЕЧЕНИЕ КОРОНАВИРУСНОЙ  
ИНФЕКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ,  
НАИБОЛЕЕ УЯЗВИМЫХ В ОТНОШЕНИИ  
ЖИЗНЕУГРОЖАЮЩЕГО ТЕЧЕНИЯ  
COVID-19**

# Факторы риска тяжелого течения и смерти

- возраст > 60 лет
- артериальная гипертензия
- сахарный диабет
- заболевания сердца и сосудов
- хронические заболевания легких
- онкологические заболевания

# Лечение пациентов в тяжелом или критическом состоянии (принцип «четырех концентраций»)

Концентрация:

- пациентов,
- медицинских экспертов
- ресурсов
- лечения в специальных центрах

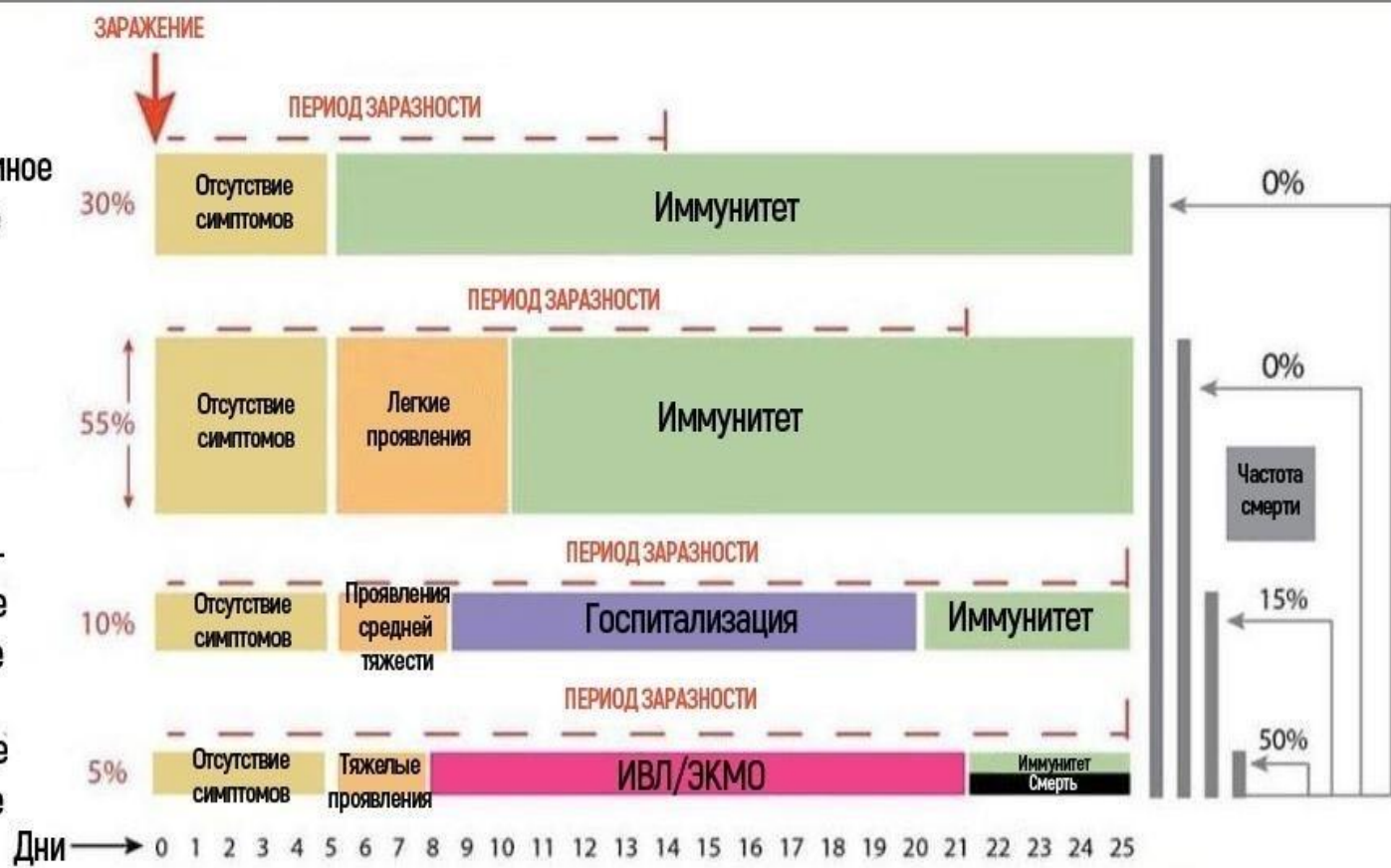
Все города и районы трансформируют больницы, увеличивают количество перепрофилированных больниц, направляют медицинский персонал, определяют экспертные группы консультантов, для снижения летальности тяжелых пациентов

Пример: медицинские ресурсы всего Китая были мобилизованы для лечения пациентов в Ухане

# COVID-19

100% популяции

Бессимптомное течение  
Легкое течение  
Средне-тяжелое течение  
Тяжелое течение



## Источники:

1. The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. Lauer SA et al. Ann Intern Med. 2020 Mar 10.
2. Impact of non-pharmaceutical interventions (NPIs) to reduce COVID19 mortality and healthcare demand. Neil M Ferguson et al. Imperial College COVID-19 Response Team. 16 March 2020.
3. Viral dynamics in mild and severe cases of Covid-19. Yang Liu et al. The Lancet, March 19, 2020.

# Связь между повреждением миокарда и смертностью при COVID-19

JAMA Network™

JAMA Cardiology

Original Investigation

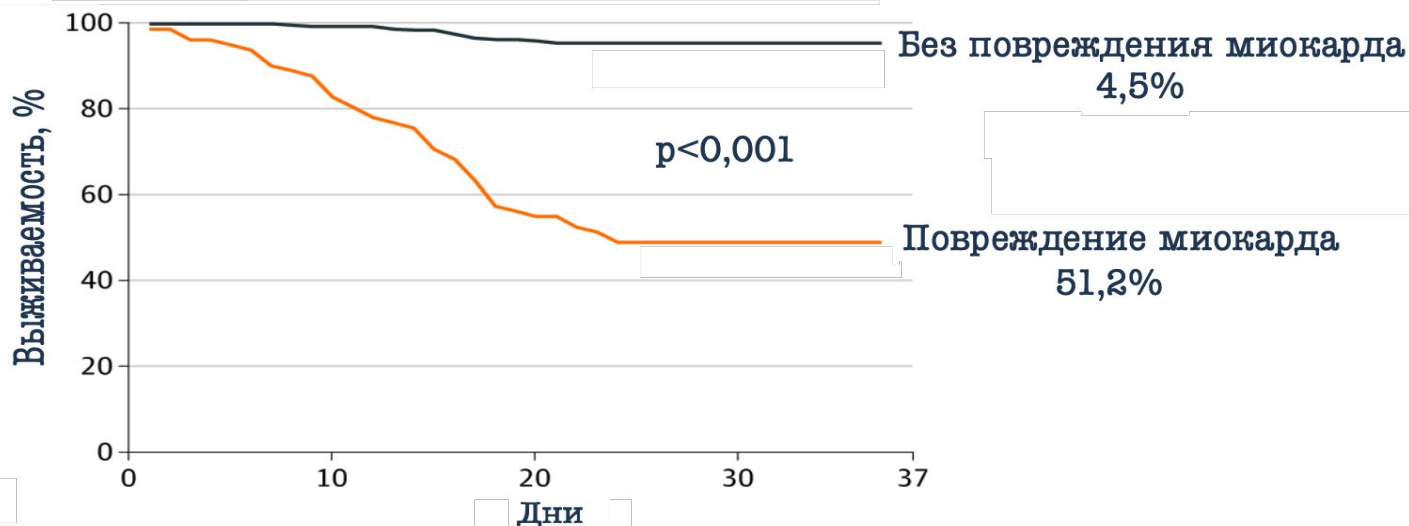
ONLINE FIRST FREE

March 25, 2020

**Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China**



## Выживаемость при COVID-19 в зависимости от повреждения миокарда



Число больных

Группа	0	10	20	30	37
Повреждение миокарда	82	68	46	40	40
Без повреждения миокарда	334	329	323	320	319





AMERICAN  
COLLEGE of  
CARDIOLOGY

## Is There a Role For Statin Therapy in Acute Viral Infections?

Mar 18, 2020

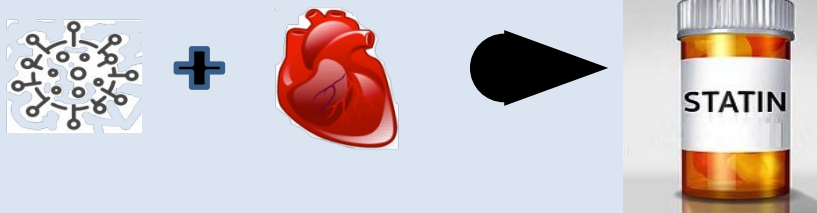
Cardiology Magazine

American College of Cardiology

- Улучшаются ли исходы ССЗ и других заболеваний у пациентов, которые уже принимают статины?
- Приведет ли начало приема статинов к предупреждению развития осложнений вирусных заболеваний, включая COVID-19?
- Оказывает ли прием статинов какой-либо вред при острых вирусных заболеваниях?

# COVID-19 и применение статинов

- Результаты некоторых, но не всех, обсервационных исследований свидетельствовали о снижении риска развития осложнений ССЗ и возможно смертности пациентов, госпитализированных с гриппом и/или пневмонией.
- Следовательно, у госпитализированных пациентов с вирусной респираторной инфекцией, включая COVID-19, может быть полезно продолжение терапии статинами.
- Ни в одном из исследований не отмечалось отрицательного влияния приема статинов.
- При высоком риске рабдомиолиза — перерыв в приеме статинов.



# Терапия антибиотиками – отменять или не отменять статины на это время?



# Кларитромицин, эритромицин и статины

Annals of Internal Medicine

ORIGINAL RESEARCH

## Statin Toxicity From Macrolide Antibiotic Coprescription

A Population-Based Cohort Study

Amit M. Patel, MD; Salmah Shariff, PhD; David G. Bailey, BScPhm, PhD; David N. Juurlink, MD, PhD; Sonja Gandhi, BSc; Muhammad Mamdani, PharmD, MPH; Tara Gomes, MHS; Jamie Fleet, BSc; Y. Joseph Hwang, BMSc; and Amit X. Garg, MD, PhD

- Кларитромицин
- Эритромицин



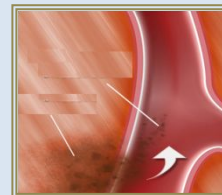
- Аторвастатин
- Симвастатин
- Ловастатин

СУРЗА4

- vs Азитромицин

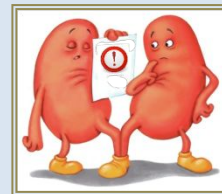
### Рабдомиолиз:

- ↑ с 0,01% до 0,02%
- ОР = 2,17 (95% ДИ 1,04–4,53)



### Острое повреждение почек:

- ↑ с 1,26% до 1,78%
- ОР = 1,56 (95% ДИ 1,36–1,80)



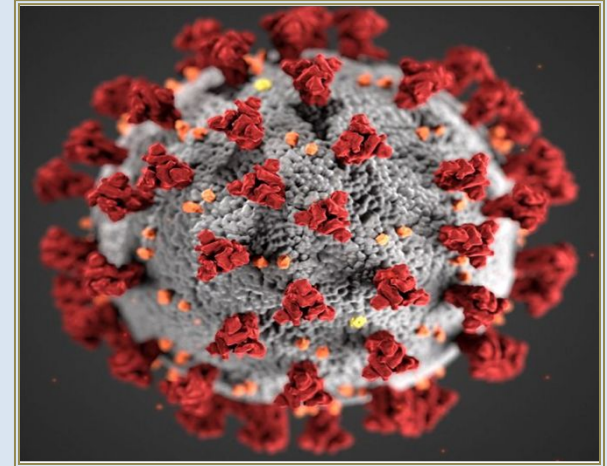
Для эзетимиба нет данных о лекарственных взаимодействиях с антибиотиками

**March 13**

European Society of Cardiology

**March 17**

- American Heart Association
- Heart Failure Society of America
- American College of Cardiology



**Позиция экспертов по поводу применения ингибиторов АПФ или БРА для лечения артериальной гипертонии у пациентов с COVID-19.**

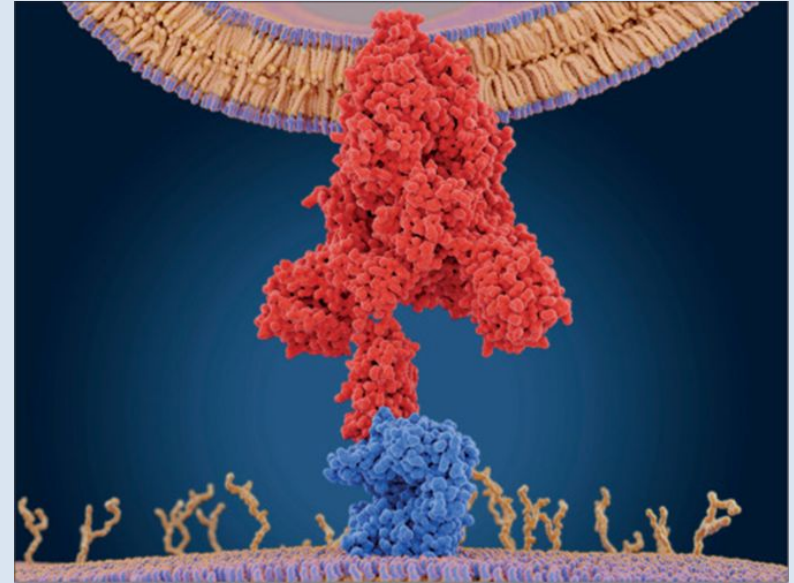
# Коронавирус и ангиотензин-превращающий фермент 2 типа (ACE2)

ACE2 (angiotensin converting enzyme 2) – аминокпептидаза, находящаяся на мембране клеток. Больше всего ACE2 синтезируется эпителиальными клетками легких, сосудов, почек и кишечника

ACE2 – является функциональным рецептором для коронавирусов<sup>1</sup>. Посредством ACE2 вирус проникает в клетку

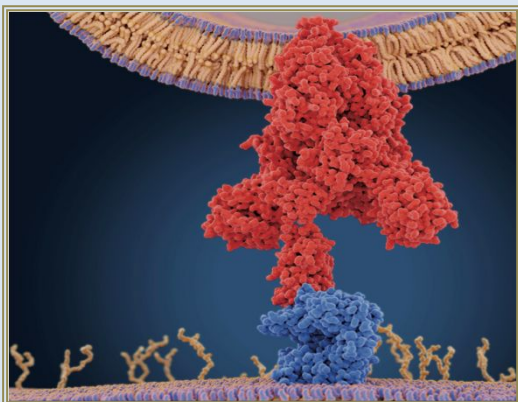
Повышенная экспрессия ACE2

- У пациентов с гипертензией, с СД 1 и 2 типа, получающих терапию иАПФ или БРА (сартанами)
- При приеме тиазолидиндионов (глитазонов)
- При приеме ибупрофена



*Turner, A. J., Hiscox, J. A. & Hooper, N. M. ACE2: from vasopeptidase to SARS virus receptor. Trends Pharmacol. Sci. 25, 291–294 (2004).*

# Обсуждение гипотезы о роли ИАПФ и БРА при COVID-19



Повышен ли риск развития инфекции COVID-19 у пациентов с артериальной гипертензией и сахарным диабетом

Correspondence

**Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection?**

inhibitors and ARBs, which results in an upregulation of ACE2.<sup>5</sup> ACE2 can also be increased by thiazolidinediones and ibuprofen. These data suggest that ACE2 expression is increased in diabetes and treatment with ACE inhibitors and ARBs increases

suitable alternative treatment in these patients.

We declare no competing interests.

Lei Fang, George Karakiulakis,  
\*Michael Roth  
michael.roth@usb.ch



**Lancet Respir Med 2020**

Published Online

March 11, 2020

<https://doi.org/10.1016/P11>

Роль ↑  
ACE2



# Позиция европейских экспертов от 13 марта 2020 г.

«На основании сообщений китайских авторов и последующих данных о том, что АГ может быть связана с увеличением риска смерти у лиц, инфицированных COVID-19, выдвигалась гипотез о возможной отрицательной роли приема ингибиторов АПФ или БРА»

«Выдвигалась гипотеза, в основном в средствах массовой информации, что такие часто применяемые средства могут увеличивать риск инфекции и ее тяжесть SARS-CoV-2»

Это мнение было основано на данных о том, что вирус, вызывающий SARS (тяжелый острый респираторный синдром или атипичная пневмония), как и вирус COVID-19, связывается со специфичным ферментом ACE2 для защиты клеток, а уровень ACE2 повышается после лечения ингибиторами АПФ или БРА

Такие сообщения, распространявшиеся в средствах массовой информации, привели к тому, что некоторые пациенты прекращали прием антагонистов РААС.



# Позиция европейских экспертов от 13 марта 2020 г.

- «Такие сомнения в безопасности приема ингибиторов АПФ или БРА в условиях инфекции COVID-19 не имеют научных оснований или подтверждений»
- «Результаты исследований на животных, напротив, позволяют предположить о **защитном эффекте** препаратов, относящихся к таким классам, для профилактики осложнений, обусловленных поражением легких у пациентов с COVID-19, но на сегодняшний день такие не получены у человека»
- «Группа специалистов по лечению АГ **строго рекомендует** пациентам продолжать лечение обычными антигипертензивными препаратами, так как отсутствуют клинические или научные данные, которые позволяли бы предположить о том, что лечение ингибиторами АПФ или БРА следует прекратить в связи с инфекцией COVID-19»

# Позиция американских экспертов от 17 марта 2020 г.

American Heart Association, Heart Failure Society of America , American College of Cardiology

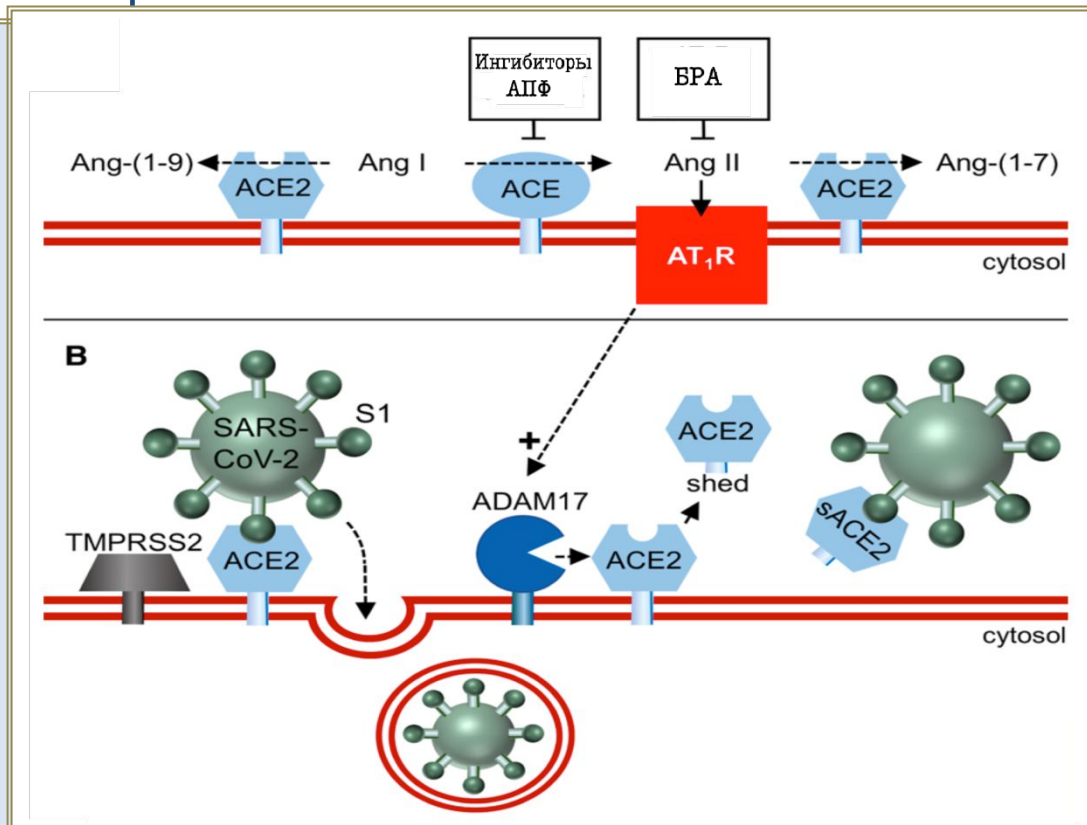


- У пациентов с COVID-19 имеется намного более высокий риск тяжелых осложнений, включая смертельные.
- Причем и осложнений, обусловленных ССЗ.

- Эксперты выполнили обзор последних исследований и пришли к выводу о том, что имеющиеся данные **не подтверждают необходимость прекращать прием ингибиторов АПФ или БРА**, и они строго рекомендуют всем врачам учитывать индивидуальные потребности каждого пациентов до принятия решения о любых изменениях терапии ингибиторами АПФ или БРА.

# Возможная положительная роль сартанов при COVID-19

Результаты экспериментальных исследований на животных позволяют предположить о положительном влиянии повышенной экспрессии АПФ2 при COVID-19



## **3.6. ЛЕЧЕНИЕ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У БЕРЕМЕННЫХ, РОЖЕНИЦ И РОДИЛЬНИЦ**

# Особенности

Этиотропное лечение COVID-19 женщин в период беременности и кормления грудью в настоящее время не разработано

Рекомбинантный интерферон бета-1b противопоказан к применению во время беременности

В качестве этиотропной терапии возможно назначение противовирусных препаратов с учетом их эффективности против нового коронавируса по жизненным показаниям

Назначение препаратов лопинавир+ритонавир возможно, в случае если предполагаемая польза для матери превосходит потенциальный риск для плода: 400 мг лопинавира + 100 мг ритонавира назначаются каждые 12 часов течение 14 дней в таблетированной форме

В случае невозможности перорального приема эти препараты (400 мг лопинавира + 100 мг ритонавира) вводятся через назогастральный зонд в виде суспензии (5 мл) каждые 12 часов в течение 14 дней

Противовирусные препараты беременным с тяжелым или прогрессирующим течением заболевания необходимо назначать и в более поздние сроки от начала заболевания

При назначении противовирусных препаратов кормящим женщинам решение вопроса о продолжении грудного вскармливания зависит от тяжести состояния матери

# Патогенетическое и симптоматическое лечение

- Жаропонижающим препаратом первого выбора является парацетамол, который назначается по 500-1000 мг до 4 раз в день (не более 4 г в сутки). В первом и втором триместрах беременности может быть назначен целекоксиб (по 100-200 мг 2 раза в день в течение 3-5 дней; максимальная суточная доза при длительном приеме – 400 мг). В третьем триместре беременности целекоксиб противопоказан.
- Во время беременности (II и III триместры), в послеродовом и постабортном периоде возможно применение муколитических средств с помощью mesh-небулайзера (амброксол 4 мл с изотоническим раствором 2 мл 3 раза в день) и бронходилататоров (ипратропия бромид + фенотерол по 20 капель в 2– 4 мл изотонического раствора 3-4 раза в день). Во время беременности (I, II и III триместры), в послеродовом и постабортном периоде в качестве бронходилататора также может применяться сальбутамол с помощью mesh-небулайзера (2,5 мг 3-4 раза в день).
- Необходимым компонентом комплексной терапии является адекватная респираторная поддержка. Показатели сатурации кислорода должны определяться у всех беременных с клиникой острого респираторного заболевания и/или с пневмонией.
- Показаниями для перевода ОРИТ при коронавирусной инфекции являются быстро прогрессирующая ОДН (ЧД > 25 в 1 мин, SpO2 < 92%, а также другая органная недостаточность (2 и более балла по шкале SOFA)

# Особенности антибактериальной терапии

При осложненных формах инфекции антибактериальная терапия должна быть назначена в течение первых 2-3 часов после госпитализации. При тяжелом течении заболевания антибактериальные препараты вводятся внутривенно

При вторичной вирусно-бактериальной пневмонии (*Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* и *Haemophilus influenzae*) предпочтительно использовать:

- цефалоспорины III поколения ± макролид
- защищенный аминопенициллин ± макролид

При третичной бактериальной пневмонии (метициллинрезистентные штаммы *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*) обосновано назначение препаратов в различных комбинациях:

- цефалоспорины IV поколения ± макролид
- карбапенемы
- ванкомицин
- линезолид

К антибактериальным лекарственным средствам противопоказанным при беременности относятся тетрациклины, фторхинолоны, сульфаниламиды

# Акушерская тактика при COVID-19 (1)

Акушерская тактика определяется тяжестью состояния пациентки, состоянием плода, сроком гестации

При средней степени тяжести и тяжелом течении заболевания до 12 нед. гестации в связи с высоким риском перинатальных осложнений возможно прерывание беременности после излечения инфекционного процесса. При отказе пациентки от прерывания беременности необходима биопсия ворсин хориона или плаценты до 12-14 недель или амниоцентез с 16 недель гестации для выявления хромосомных аномалий плода

Прерывание беременности и родоразрешение в разгар заболевания сопряжено с увеличением показателя материнской летальности и большим числом осложнений (утяжеление основного заболевания и вызванных им осложнений, развитие и прогрессирование дыхательной недостаточности, возникновение акушерских кровотечений, интранатальная гибель плода, послеродовые гнойно-септические осложнения)

При невозможности устранения гипоксии на фоне ИВЛ или при прогрессировании ДН, развитии альвеолярного отека легких, при рефрактерном септическом шоке по жизненным показаниям показано экстренное абдоминальное родоразрешение (Кесарево сечение)



# Акушерская тактика при COVID-19 (2)

В сроке беременности до 20 недель экстренное Кесарево сечение можно не проводить, так как беременная матка в этом сроке не влияет на сердечный выброс

В сроке беременности 20-23 недели экстренное Кесарево сечение проводится для сохранения жизни матери, но не плода, а в сроке более 24 недель – для спасения жизни матери и плода

В случае развития спонтанной родовой деятельности в разгар заболевания (пневмонии) роды предпочтительно вести через естественные родовые пути под мониторным контролем состояния матери и плода

Предпочтительным методом обезболивания является регионарная аналгезия при отсутствии противопоказаний

Противовирусная, антибактериальная, детоксикационная терапия, респираторная поддержка проводятся по показаниям

Во втором периоде для профилактики развития дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточности ограничить потуги. При необходимости быстрого окончания родов следует применить вакуум-экстракцию или акушерские щипцы

# Акушерская тактика при COVID-19 (3)

Кесарево сечение выполняется при наличии абсолютных акушерских показаний, а также в случае непредотвратимости/неизбежности летального исхода матери с целью попытки сохранения жизни плода

Анестезиологическое обеспечение операции кесарева сечения при тяжелом течении заболевания: в отсутствии признаков выраженной полиорганной недостаточности (до 2 баллов по шкале SOFA) возможно применение регионарных методов обезболивания на фоне респираторной поддержки, при выраженной полиорганной недостаточности – тотальная внутривенная анестезия с ИВЛ

Всем пациенткам, независимо от срока беременности, показана профилактика кровотечения

Во всех случаях вопрос о времени и методе родоразрешения решается индивидуально

# Критерии выписки из стационара

Клиническими критериями выписки из стационара беременных и родильниц являются:

- нормальная температура тела в течение 3-х дней
- отсутствие симптомов поражения респираторного тракта
- восстановление нарушенных лабораторных показателей
- отсутствие акушерских осложнений (беременности, послеродового периода)

Выписка из стационара проводится после двукратного отрицательного результата лабораторного исследования на наличие РНК SARS-CoV-2 методом ПЦР с интервалом не менее 1 дня

Прогноз для матери и плода зависит от триместра гестации, в котором возникло заболевание, наличия преморбидного фона (курение, ожирение, фоновые заболевания органов дыхательной системы и ЛОР-органов, сахарный диабет, ВИЧ-инфекция), степени тяжести инфекционного процесса, наличия осложнений и своевременности начала противовирусной терапии

## **3.7. ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ ТЕРАПИИ НЕОТЛОЖНЫХ СОСТОЯНИЙ**

# Показания для перевода в ОРИТ взрослых

- ЧДД более 30/мин
  - SpO<sub>2</sub> ≤ 93%
  - PaO<sub>2</sub> /FiO<sub>2</sub> ≤ 300 мм рт.ст.
  - прогрессирование пневмонии (нарастание площади инфильтративных изменений более чем на 50% через 24-48 часов)
  - снижение уровня сознания
  - необходимость респираторной поддержки (неинвазивной и инвазивной вентиляции легких)
  - нестабильная гемодинамика (систолическое АД менее 90 мм рт.ст. или диастолическое АД менее 60 мм рт.ст., потребность в вазопрессорных препаратах, диурез менее 20 мл/час)
  - синдром полиорганной недостаточности
  - qSOFA > 2 балла
  - лактат артериальной крови > 2 ммоль
- (достаточно одного из критериев)*

# Интенсивная терапия острой дыхательной недостаточности (1)

Необходимо обеспечить достаточное количество жидкости при отсутствии противопоказаний и снижении диуреза (5-6 мл/кг/ч)

У пациентов в тяжелом состоянии при наличии показаний инфузионная терапия проводится исходя из расчетов 5-6-8 мл/кг/ч с обязательным контролем диуреза и оценкой распределения жидкости

Растворы для инфузионной терапии:

- кристаллоидные препараты (растворы электролитов) изотонические (раствор Рингера, изотонический раствор)
- растворы углеводов (10% растворы декстрозы)
- при снижении уровня альбумина – 10% раствор альбумина до 10 мл/кг/сутки

Для профилактики отека головного мозга при снижении диуреза и задержке жидкости, целесообразно разовое назначение фуросемида 0,5-1 мг/кг болюсно внутримышечно или внутривенно, маннитол 0,5-1,0 г на 1 кг внутривенно. По показаниям – переливание 20% р-ра альбумина, ИВЛ, локальная гипотермия. Необходим контроль и коррекция  $PaO_2/FiO_2$  (в крайнем случае -  $SatO_2$ ) и  $PaCO_2$  (35-45 мм рт. ст.),  $Na^+$  (145-150 ммоль/л), осмолярности (310-320 мОсм/кг), альбумина ( $\geq 40$  г/л) в крови и диуреза ( $60 \geq$  мл/час). Желателен контроль внутричерепного давления на уровне  $\leq 20$  мм рт. ст.

# Интенсивная терапия острой дыхательной недостаточности (2)

Развитие острой дыхательной недостаточности является одним из наиболее частых осложнений тяжелой вирусной пневмонии

Алгоритм оказания помощи при развитии дыхательной недостаточности строится на основании общих принципов респираторной терапии, которые включают в себя простые методы (оксигенотерапия через маску, носовые канюли), в случае если дыхательная недостаточность протекает в компенсированной форме

При усилении симптомов острой дыхательной недостаточности используются методы респираторной терапии, которые можно отнести к более сложным (высокопоточная оксигенация при отсутствии воспалительных изменений в носоглотке)

В том случае, если респираторная терапия не имеет видимого успеха и не позволяет обеспечить газообмен (остаётся снижение  $SaO_2$  ниже 90%, сохраняется или нарастает одышка с сохранением цианоза, отмечается снижение  $PaO_2$  несмотря на использование гипероксических смесей), переходят к ИВЛ. Первоначально выполняется интубация трахеи и обеспечиваются начальные режимы вентиляции, которые меняются исходя из получаемых постоянно показателей вентиляции и газообмена

# Интенсивная терапия острой дыхательной недостаточности (3)

При развитии первых признаков ОДН начать оксигенотерапию через маску или носовые катетеры. Оптимальным уровнем эффективности кислородотерапии является повышение сатурации кислорода выше 90%, или наличие эффекта заметного и стойкого роста этого показателя. При этом нижний порог  $P_{aO_2}$  не должен быть ниже 55-60 мм.рт.ст.

При отсутствии эффекта от первичной респираторной терапии – оксигенотерапии – целесообразно решить вопрос о применении ИВЛ. При выборе ИВЛ начальной тактикой допустимо использовать неинвазивную вентиляцию легких по общепринятым правилам и методикам

Возможно начало респираторной поддержки у пациентов с ОРДС при помощи неинвазивной вентиляции при сохранении сознания, контакта с пациентом

При низкой эффективности и/или плохой переносимости НИВЛ, альтернативной НИВЛ также может служить высокоскоростной назальный поток



# Выбор метода респираторной поддержки в зависимости от тяжести ОДН

Тяжесть (выраженность) ОДН	Метод респираторной терапии	Основная цель, критерии эффективности
Проявления средней тяжести (в том числе начальные)	Оксигенотерапия через лицевую маску или носовые канюли	Улучшение оксигенации
Средне-тяжелое и Тяжелое состояние	Оксигенотерапия через высокопоточные канюли или неинвазивная ИВЛ	Стабилизация состояния и улучшение оксигенации
Тяжелое и крайней тяжести	Интубация трахеи и перевод на ИВЛ, ЭКМО	Стабилизация состояния и улучшение оксигенации

# Показания к неинвазивной вентиляции

- тахипноэ (более 25 движений в минуту), которое не исчезает после снижения  $T^{\circ}$  тела
- $P_{aO_2} < 60$  мм.рт.ст. либо  $P_{aO_2}/F_{iO_2} < 300$
- $P_{aCO_2} > 45$  мм.рт.ст.
- $pH < 7,35$
- $SpO_2 < 90\%$

## Абсолютные противопоказания

- выраженная энцефалопатия,
- отсутствие сознания;
- аномалии и деформации лицевого скелета, препятствующие наложению маски

При неэффективности неинвазивной вентиляции – гипоксемии, метаболическом ацидозе или отсутствии увеличения индекса  $P_{aO_2}/F_{iO_2}$  в течение 2 часов, высокой работе дыхания (десинхронизация с респиратором, участие вспомогательных мышц, «провалы» во время триггирования вдоха на кривой «давление-время») – показана интубация трахеи

# Показания к «инвазивной» ИВЛ

- неэффективность проведения неинвазивной вентиляции легких
- невозможность проведения неинвазивной вентиляции легких (остановка дыхания, нарушение сознания, психики пациента)
- нарастающая одышка, тахипноэ (более 35 движений в минуту), которое не исчезает после снижения температуры тела
- $PaO_2 < 60$  мм.рт.ст. либо  $PaO_2/FiO_2 < 200$
- $PaCO_2 > 60$  мм.рт.ст.
- $pH < 7,25$
- $SpO_2 < 90\%$

Стратегическая цель респираторной поддержки заключается в обеспечении адекватного газообмена и минимизации потенциального ятрогенного повреждения лёгких

# Рекомендуемые особенности проведения ИВЛ

- Р пиковое < 35 см.вод.ст.
- Р плато < 30 см.вод.ст.
- Уровень ПДКВ регулируется по величине SpO<sub>2</sub> (минимально достаточно – 92%) и параметрам гемодинамики

В процессе проведения респираторной поддержки следует использовать следующие основные положения:

- дыхательный объём (ДО, V<sub>t</sub>) – не более 4-6 мл/кг идеальной массы тела («протективная» ИВЛ)
- частота дыхания и минутный объём вентиляции (MVE) – минимально необходимые, для поддержания PaCO<sub>2</sub> на уровне менее 45 мм.рт.ст. (кроме методологии «допустимой гиперкапнии»)
- выбор РЕЕР – минимально достаточный для обеспечения максимального рекрутирования альвеол и минимального перераздувания альвеол и угнетения гемодинамики («протективная» ИВЛ)
- синхронизация пациента с респиратором – использование седативной терапии (в соответствии с протоколом седации) и при тяжелом течении ОРДС непродолжительной (обычно, менее 48 часов) миоплегии, а не гипервентиляции (PaCO<sub>2</sub><35 мм.рт.ст)
- соблюдение протокола отлучения пациента от аппарата ИВЛ – ежедневно необходимо оценивать критерии прекращения ИВЛ

# Выбор режима вентиляции

Клиническое решение принимается в основном с учётом четырёх важных факторов:

- возможного перерастяжения лёгких объёмом или давлением
- степени артериального насыщения гемоглобина кислородом
- артериального рН
- фракционной концентрации кислорода (токсическое воздействие кислорода)

Проведение «безопасной» ИВЛ возможно как в режимах с управляемым давлением (РС), так и в режимах с управляемым объемом (VC).

В режимах с управляемым объемом желательно использовать нисходящую форму инспираторного потока, так как она обеспечивает лучшее распределение газа в разных отделах легких и меньшее давление в дыхательных путях. При применении управляемых режимов респираторной поддержки следует как можно быстрее перейти к режимам вспомогательной вентиляции

Для предупреждения гипоксемии целесообразно использовать капнографию или капнометрию

# Прекращение респираторной поддержки

Вопрос о прекращении ИВЛ может быть поставлен только в условиях регресса дыхательной недостаточности пациента. Принципиальными моментами готовности являются:

- Отсутствие неврологических признаков отека головного мозга и патологических ритмов дыхания
- Полное прекращение действия миорелаксантов и других препаратов, угнетающих дыхание
- Стабильность гемодинамики и отсутствие жизнеопасных нарушений
- Отсутствие признаков сердечной недостаточности
- Отсутствие гиповолемии и выраженных нарушений метаболизма
- Отсутствие нарушений кислотно-основного состояния
- $PvO_2 > 35$  мм рт.ст.
- Отсутствие выраженных проявлений ДВС-синдрома
- Полноценная нутритивная поддержка пациента перед и во время процесса «отлучения» от респиратора, компенсированные электролитные расстройства
- Температура менее  $38^\circ \text{C}$

## При развитии тяжелой дыхательной недостаточности целесообразным является начало традиционной ИВЛ

Затягивать использование ИВЛ нельзя, так как развитие тяжелой пневмонии становится неуправляемым и развивается тяжелая гипоксемия. Поэтому оценка состояния дыхания и газообмена осуществляется постоянно в процессе лечения пациента

При попытке обеспечения приемлемой оксигенации не следует выбирать чрезмерно «жесткие» режимы вентиляции (МАР не выше 30 см.вод.ст). При отсутствии стабилизации газообмена при проведении ИВЛ, дальнейшее ужесточение режимов вентиляции может вызвать легочные механические повреждения (пневмоторакс, формирование булл). При этом целесообразно переводить пациента на ЭКМО со снижением режимов вентиляции и обеспечения эффекта «покоя» легким. Можно использовать вено-венозную ЭКМО при отсутствии явлений сердечной недостаточности, а при ее развитии – вено-артериальную ЭКМО

# «Отлучение» пациента от ИВЛ

При «отлучении» пациента от ИВЛ возможно использование высокочастотной ИВЛ с сохранением спонтанного дыхания

Целевые ориентиры оксигенации – сатурация не ниже 90%. При развитии септического шока лечение стандартное и традиционное, направленное на стабилизацию волемического статуса (кристаллоиды со скоростью 10-20 мл/кг/ч, назначение вазопрессоров и инотропов)

Назначение вазопрессоров целесообразно при снижении АД. Адреналин вводится в дозе от 0,2 до 0,5 мкг/кг/мин. Однако доза адреналина может быть увеличена до 1 и даже 1,5 мкг/кг/мин. Введение норадреналина, допамина и добутамина целесообразно при снижении сократимости миокарда и развитии сердечной недостаточности

Особенно важно предотвратить возможное развитие гиперволемии

При развитии олигурии и почечной недостаточности при септическом шоке необходимо своевременно начать процедуру ультрагемодиализации. В качестве пульсовой терапии в режиме короткого курса можно использовать глюкокортикоиды (гидрокортизон 5мг/кг/с и преднизолон (0,5-1 мг/кг/с)



# Проведение экстракорпоральной мембранной оксигенации

При тяжелой рефракторной гипоксемии показано проведение экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО). Основным показанием является ОРДС средней тяжести и тяжелого течения с длительностью проведения любой ИВЛ (инвазивной или неинвазивной) не более 5 суток

ЭКМО проводится в отделениях, имеющих опыт использования данной технологии: стационары, в которых есть специалисты, в т. ч. хирурги, перфузиологи, владеющие техникой канюлизации центральных сосудов и настройкой ЭКМО

# Показания и противопоказания к ЭКМО

## Потенциальные показания к ЭКМО

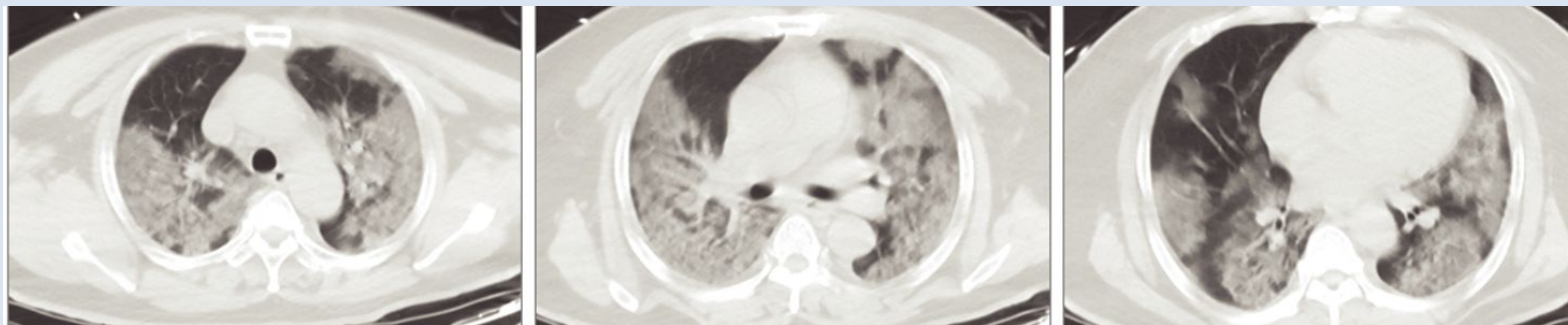
- Основные инструментальные критерии – индекс Мюррея более 3 и (или)  $PaO_2/FiO_2 < 150$  при PEEP  $\geq 10$  см H<sub>2</sub>O в течение 6 часов (при невозможности измерения  $PaO_2$  – показатель  $SpO_2/FiO_2 < 200$ )
- Давление плато  $\geq 35$  см H<sub>2</sub>O несмотря на снижение PEEP до 5 см H<sub>2</sub>O и снижение  $V_T$  до минимального значения (4 мл/кг) и pH  $\geq 7,15$

## Противопоказания к ЭКМО

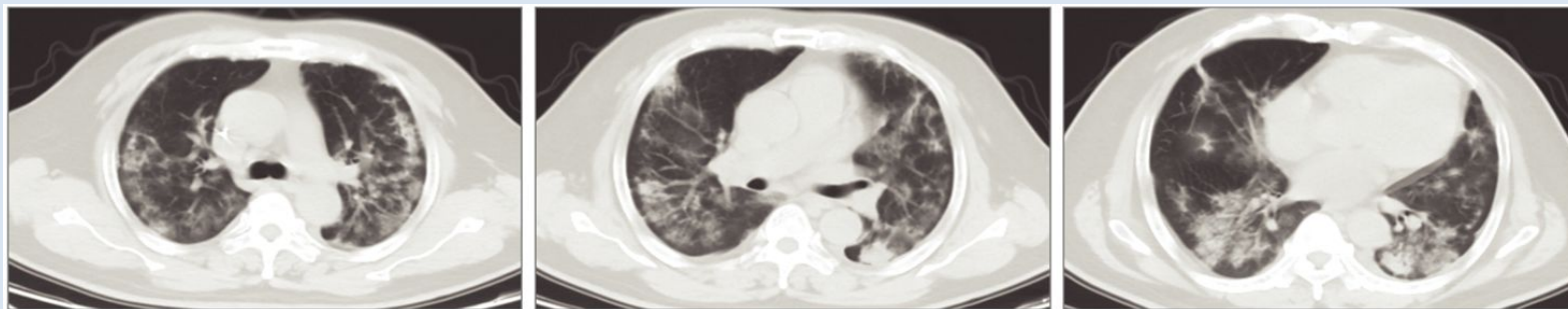
- Тяжелые сопутствующие заболевания с ожидаемой продолжительностью жизни пациента не более 5 лет
- Полиорганная недостаточность или SOFA > 15 баллов
- Немедикаментозная кома (вследствие инсульта)
- Техническая невозможность венозного или артериального доступа;
- Индекс массы тела > 40кг/м<sup>2</sup>

# COVID-19: КТ органов грудной клетки. Мужчина 52 лет

07.01.2020, 5-й день от начала симптомов: двустороннее диффузное «матовое стекло»



21.01.2020, 19-й день от начала симптомов: положительная динамика после проведения экстракорпоральной мембранной оксигенации в ОРИТ



*Dawei Wang et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus–Infected Pneumonia in Wuhan, China. JAMA. Published online February 7, 2020. doi:10.1001/jama.2020.1585*

# Лечение пациентов с септическим шоком

1. При септическом шоке следует незамедлительно осуществить внутривенную инфузионную терапию кристаллоидными растворами (30 мл/кг, инфузия одного литра раствора должна осуществиться в течение 30 минут или менее).
2. Если состояние пациента не улучшается и появляются признаки гиперволемии (влажные хрипы, отек легких), то необходимо сократить объемы вводимых растворов или прекратить инфузию. Не рекомендуется использовать гипотонические растворы или растворы крахмала.
3. При отсутствии эффекта от стартовой инфузионной терапии назначают вазопрессоры (норэпинефрин, адреналин (эпинефрин) и дофамин). Их рекомендуется вводить в минимальных дозах, обеспечивающих поддержку перфузии (САД > 90 мм рт. ст.), через центральный венозный катетер под строгим контролем скорости введения, с частой проверкой показателей давления крови. При признаках снижения тканевой перфузии вводят добутамин.
4. Пациентам с персистирующим шоковым состоянием, которым требуется повышение доз вазопрессоров, целесообразно внутривенное введение гидрокортизона (до 200 мг/сутки) или преднизолона (до 75 мг/сутки). Рекомендуются невысокие дозы и непродолжительные курсы.
5. При гипоксемии с  $SpO_2 < 90\%$  показана кислородная терапия, начиная со скорости 5 л / мин с последующим титрованием до достижения целевого уровня  $SpO_2 \geq 90\%$  у небеременных взрослых и детей, у беременных пациенток – до  $SpO_2 \geq 92-94\%$

# Порядок выписки пациентов из медицинской организации

Выписка пациентов с лабораторно подтвержденным диагнозом COVID-19 разрешается:

- при отсутствии клинических проявлений болезни
- при получении двукратного отрицательного результата лабораторного исследования на наличие РНК SARS-CoV-2 методом ПЦР с интервалом не менее 1 дня

# Рекомендуемая литература

1. Временные методические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации от 2 апреля 2020 года, версия 5 «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)»
2. Учебно-методическое пособие «Новая коронавирусная инфекция (COVID-19): этиология, эпидемиология, клиника, диагностика, лечение и профилактика». – М.: 2020, 70 с.
3. Постановление от 28 ноября 2013 года N 64 Об утверждении санитарно-эпидемиологических правил СП 1.3.3118-13 «Безопасность работы с микроорганизмами I-II групп патогенности (опасности)»
4. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации «Внебольничная пневмония», 2018 год.

# Список использованных сокращений

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения  
ГЭБ – гематоэнцефалический барьер  
ДН – дыхательная недостаточность  
ИВЛ – искусственная вентиляция легких  
ИФН –интерферон  
КИЕ – калликреиновые инактивирующие единицы  
КНР – Китайская Народная Республика  
КТ – компьютерная томография  
МО – медицинская организация  
НВЛ – неинвазивная вентиляция легких  
ОДН – острая дыхательная недостаточность  
ООИ – особо опасная инфекция  
ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция  
ОРИ – острая респираторная инфекция  
ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром  
ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии  
ПЦР – полимеразная цепная реакция  
РНК – рибонуклеиновая кислота

PCV – респираторно-синцитиальный вирус  
СИЗ – средства индивидуальной защиты  
СИЗОД – средства индивидуальной защиты органов дыхания  
СРБ – С-реактивный белок  
СШ – септический шок  
ТИБ – транспортировочный изолирующий бокс  
ТОРИ– тяжелая острая респираторная инфекция  
ТОРС (SARS) – тяжелый острый респираторный синдром  
УФБИ – ультрафиолетовое бактерицидное излучение  
ЭКГ – электрокардиография  
ЭКМО – экстракорпоральная мембранная оксигенация  
COVID-19 – инфекция, вызванная новым коронавирусом SARS-CoV-2  
MERS – Ближневосточный респираторный синдром  
MERS-CoV– коронавирус, вызвавший вспышку Ближневосточного респираторного синдрома  
SARS-CoV – коронавирус, вызвавший вспышку тяжелого острого респираторного синдрома  
SARS-CoV-2 – новый коронавирус, вызвавший вспышку инфекции в 2019-2020 гг.