

**НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ**  
**ДЕРЖАВНА НАУКОВА УСТАНОВА**  
**«НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ ЦЕНТР ПРОФІЛАКТИЧНОЇ ТА КЛІНІЧНОЇ**  
**МЕДИЦИНИ» ДЕРЖАВНОГО УПРАВЛІННЯ СПРАВАМИ**

Тимчасові методичні рекомендації

**ДІАГНОСТИКА, ЛІКУВАННЯ, ПРОФІЛАКТИКА**  
**УСКЛАДНЕНЬ, ІНТЕНСИВНА ТЕРАПІЯ КОРОНАВІРУСНОЇ**  
**ІНФЕКЦІЇ (2019 nCoV)**

**Київ – 2020**

**НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧИННИХ НАУК УКРАЇНИ**  
**ДЕРЖАВНА НАУКОВА УСТАНОВА**  
**«НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ ЦЕНТР ПРОФІЛАКТИЧНОЇ ТА КЛІНІЧНОЇ**  
**МЕДИЦИНИ» ДЕРЖАВНОГО УПРАВЛІННЯ СПРАВАМИ**

**СХВАЛЕНО**

Вченою радою ДНУ «НПЦ ПКМ» ДУС  
«03» квітня 2020 р. протокол № 3

Тимчасові методичні рекомендації

**ДІАГНОСТИКА, ЛІКУВАННЯ, ПРОФІЛАКТИКА**  
**УСКЛАДНЕНЬ, ІНТЕНСИВНА ТЕРАПІЯ КОРОНАВІРУСНОЇ**  
**ІНФЕКЦІЇ (2019 nCoV)**

**Київ – 2020**

**Установи-розробники:**

Національна академія медичних наук України

Державна наукова установа «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами

**Автори:**

**Цимбалюк Віталій Іванович** – президент НАМН України, академік НАМН України, член-кореспондент НАН, доктор медичних наук, професор

**Дячук Дмитро Дмитрович** – директор ДНУ «НПЦ ПКМ» ДУС, член-кореспондент НАМН України, доктор медичних наук, старший науковий співробітник

**Черній Володимир Ілліч** – головний науковий співробітник наукового відділу малоінвазивної хірургії ДНУ «НПЦ ПКМ» ДУС, член-кореспондент НАМН України, професор, доктор медичних наук

**Зюков Олег Леонідович** - головний лікар, заступник директора з клінічної роботи ДНУ «НПЦ ПКМ» ДУС, доктор медичних наук, професор

**Черній Тетяна Володимирівна** – провідний науковий співробітник наукового відділу внутрішньої медицини ДНУ «НПЦ ПКМ» ДУС, доктор медичних наук, доцент

**Вовк Лідія Михайлівна** – лікар-інфекціоніст ДНУ «НПЦ ПКМ» ДУС, кандидат медичних наук

## Зміст

<b>Перелік умовних позначень та скорочень</b>	<b><u>4</u></b>
<b>Вступ</b>	<b><u>5</u></b>
<b>Епідеміологія</b>	<b><u>6</u></b>
<b>Визначення випадків спостереження для COVID-19. Заходи із інфекційного контролю</b>	<b><u>8</u></b>
<b>Клінічний перебіг коронавірусної інфекції</b>	<b><u>10</u></b>
<b>Принципи лабораторної діагностики COVID-19</b>	<b><u>12</u></b>
<b>Прийняття рішення про необхідність госпіталізації. Загальна тактика лікаря на госпітальному етапі ведення хворого на COVID-19</b>	<b><u>14</u></b>
<b>Лікування коронавірусної інфекції (2019-ncov)</b>	<b><u>18</u></b>
<b>Використані джерела</b>	<b><u>34</u></b>
<b>Додаток 1</b>	
<b>Додаток 2</b>	
<b>Додаток 3</b>	
<b>Додаток 4</b>	
<b>Додаток 5</b>	

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ ТА СКОРОЧЕНЬ

COVID-19	скорочена назва хвороби, яку спричинює коронавірус SARS - CoV-2
CPAP	постійний позитивний тиск у дихальних шляхах
ETA	ендотрахеальний аспірат
FiO <sub>2</sub>	фракція вдихуваного кисню
LRT	бронхоальвеолярний лаваж
HFNC	високопоточна назальна канюля
IO	індекс оксигенації
PaO <sub>2</sub>	парціальний тиск кисню в артеріальній крові
PaCO <sub>2</sub>	парціальний тиск вуглекислого газу
PEEP	позитивний кінцевий тиск видиху
RT-PCR	полімеразна ланцюгова реакція в реальному часі
SARS-CoV-2	одноланцюговий РНК-вмісний штам коронавірусу виду SARS-CoV роду бетакоронавірусів, що спричиняє хворобу COVID-19
SpO <sub>2</sub>	насичення крові киснем
URT	мазок з носоглотки і ротоглотки
V <sub>t</sub>	дихальний обсяг
AT	артеріальний тиск
ГДН	гостра дихальна недостатність
ГРДС	гострий респіраторний дистрес синдром
ЕМД	екстрена медична допомога
ЗІЗ	засоби індивідуального захисту
ІФН	інтерферон
НІВ	неінвазивна вентиляція
ПЛР	полімеразна ланцюгова реакція
ПДКВ	позитивний тиск кінця видиху
РКД	рандомізоване клінічне дослідження
sAT	систоличний артеріальний тиск
СерАТ	середній артеріальний тиск
ЧСС	частота серцевих скорочень
ШВЛ	штучна вентиляція легенів
ЕКМО	екстракорпоральної мембранної оксигенації

## ВСТУП

Появлення COVID-19 поставило перед фахівцями охорони здоров'я завдання, пов'язані зі швидкою діагностикою та наданням медичної допомоги хворим. В даний час відомості про епідеміологію, клінічні особливості, профілактику та лікування цього захворювання оновлюються практично щоденно.

Рекомендації, представлені в документі, в значній мірі базуються на даних, опублікованих фахівцями ВООЗ, китайського, американського і європейського центрів по контролю за захворюваністю в матеріалах по лікуванню та профілактиці цієї інфекції.

Методичні рекомендації призначені для керівників медичних організацій та їх структурних підрозділів, лікарів-терапевтів, лікарів загальної практики – сімейних лікарів, лікарів-інфекціоністів, лікарів-неврологів, лікарів-анестезіологів відділень інтенсивної терапії інфекційних стаціонарів, лікарів швидкої медичної допомоги, а також інших фахівців, що працюють в сфері організації надання медичної допомоги пацієнтам з COVID-19.

## ЕПІДЕМІОЛОГІЯ

Коронавіруси (CoV) відносяться до сімейства Coronaviridae, до лінії Beta-CoV B. Новий вірус (SARS-CoV-2) віднесений до II групи патогенності, як і деякі інші представники цього сімейства (вірус SARS-CoV, MERS-CoV). В даний час відомо про циркуляції серед населення чотирьох коронавірусів (HCoV-229E, -OC43, -NL63i -HKU1), які цілий рік присутні в структурі ГРВІ, і, як правило, викликають ураження верхніх дихальних шляхів від легкого та середнього ступенів тяжкості до важкого гострого респіраторного синдрому.

Коронавіруси можуть викликати різні патологічні стани та синдроми:

- застуда;
- дихальний синдром на Близькому Сході (MERS-CoV);
- гострий респіраторний дистрес синдром (SARS-CoV).

У даний час основним джерелом коронавірусної інфекції є хвора людина, а також, люди, що знаходяться в інкубаційному періоді захворювання.

### Шляхи передачі інфекції:

- повітряно-крапельний (при кашлі, чханні, розмові);
- повітряно-пиловий;
- контактний.

**Фактори передачі:** повітря, харчові продукти та предмети побуту, контаміновані 2019nCoV.

Інкубаційний період 6,4 дня з імовірною безсимптомною передачею.

Новий коронавірус (SARS-CoV-2; 2019 nCoV), що раніше не спостерігався у людей, у кінці 2019 року було ідентифіковано як причину захворювання людей у Китаї і отримав назву 2019 nCoV. SARS-CoV-2, мабуть, є зооозною інфекцією, яка вражає людей.

Попередній генетичний аналіз показує велику схожість з SARS-подібним коронавірусом кажана (рід Betacoronavirus, підрід Sarbecovirus).

До кінця січня 2020 р. спалах викликав надзвичайне занепокоєння в області суспільної охорони здоров'я, що було відмічено ВООЗ і Центрами США з контролю і профілактики захворювань (CDC). COVID-19 віднесена ВООЗ до категорії пандемій в березні 2020 року.

### Випадки COVID-2019 у світі

Кількість випадків COVID-19, зареєстрованих ВООЗ, досягли більше 332000 - кількість хворих збільшилася більш ніж на 40000 за останні 24 години (дані ВООЗ станом на 23 березня 2020 р.).

Швидкість нових зареєстрованих випадків є найбільш високою в Сполучених Штатах та Італії, за нею йдуть Іспанія, Німеччина і Франція.

У Сполучених Штатах випадки захворювання перевищили 43000 у всіх 50 штатах, при цьому, більшість випадків в Нью-Йорку (20875), Нью-Джерсі (2844), Каліфорнії (2240) і Вашингтоні (2101).

Було зареєстровано понад 530 смертей: найбільше в Нью-Йорку (157), штаті Вашингтон (109), Каліфорнії (39), Джорджії (25), Луїзіані (34), Нью-Джерсі (27), Мічигані (16) і Флориді (16).

### Карта спалаху коронавірусу COVID-19 Джонс Хопкінс CSSE



Рис.1 Джерело: Центр точних наук і інженерії Джонса Хопкінса (CSSE).



## **ВИЗНАЧЕННЯ ВИПАДКІВ СПОСТЕРЕЖЕННЯ ДЛЯ COVID-19 ЗАХОДИ ІЗ ІНФЕКЦІЙНОГО КОНТРОЛЮ**

### **1. Близький контакт**

- особа, яка проживає в тому самому домогосподарстві, що і особа із випадком COVID-19;

- особа, яка мала прямий фізичний контакт із хворим на COVID-19;

- особа, яка мала незахищений прямий контакт із виділеннями хворого на COVID-19;

- особа, яка контактувала із хворим на COVID-19 на відстані до двох метрів протягом 15 хвилин і більше;

- особа, яка перебувала у закритому середовищі із хворим на COVID-19 протягом 15 хвилин і більше на відстані менше двох метрів;

- медичний працівник або інша особа, яка надає медичну допомогу або проводить догляд за хворим на COVID-19, або працівники лабораторій, які обробляють зразки, отримані від хворих на COVID-19 без відповідних засобів індивідуального захисту (ЗІЗ) або з підозрою щодо неправильного їх використання (наприклад, порушення цілісності рукавичок);

- контакт в літаку, в межах двох сидінь (у будь-якому напрямку) з хворим на COVID-19 – супутники подорожі та члени екіпажу, які обслуговують в салоні літака, де знаходився хворий, (якщо тяжкість симптомів (наприклад, частий кашель) або переміщення особи вказують на більш велику зону ризику щодо зараження, пасажери, які сидять у всій секції, або всі пасажери повітряного судна можуть вважатися близькими контактами).

### **2. Підозрілий випадок**

- пацієнт з гострим респіраторним захворюванням та який за 14 днів до появи симптомів відповідає принаймні одному з наступних епідеміологічних критеріїв:

1) мав тісний контакт з підтвердженим або ймовірним випадком COVID-19;

2) відвідував або проживав у країні/регіоні із місцевою передачею вірусу в громаді.

**3 Епідеміологічно пов'язаний випадок** - підозрілий випадок захворювання на COVID-19, за якого не проведено адекватного лабораторного обстеження, але який мав контакт з іншим, лабораторно підтвердженим випадком COVID-19 за 14 днів до появи симптомів.

**4. Ймовірний випадок** - пацієнт, який віднесений до підозрілого випадку, для якого тестування на вірус, що викликає COVID-19, не може бути однозначно трактовано (дефекти лабораторної діагностики).

**5 Підтверджений випадок** - особа з лабораторно підтвердженим захворюванням, COVID-19 незалежно від клінічних ознак та симптомів.

### **Заходи із інфекційного контролю**

- дайте підозрюваному пацієнтові медичну маску і направте пацієнта в окрему зону в ізольовану кімнату, якщо така є;
- дотримуйтеся відстані не менше 1 метра між можливо інфікованими пацієнтами та іншими пацієнтами;
- попросіть всіх пацієнтів прикривати ніс і рот під час кашлю або чхання серветкою або зігнутих ліктем;
- слідкуйте за гігієною рук після контакту з виділеннями з дихальних шляхів;
- запобіжні заходи від потрапляння крапель запобігають передачі респіраторних вірусів;
- використовуйте медичну маску, якщо працюєте близько 1-2 метрів від пацієнта;
- розміщуйте пацієнтів в окремих кімнатах або гуртуйте пацієнтів з однаковим діагнозом;
- якщо етіологічний діагноз неможливий, гуртуйте пацієнтів з аналогічним клінічним діагнозом і на основі епідеміологічних факторів ризику з просторовим розділенням;

- при наданні допомоги в тісному контакті з пацієнтом з респіраторними симптомами (наприклад, кашлем або чханням) використовуйте засоби для захисту очей (лицьову маску або захисні окуляри), оскільки можуть потрапити виділення з дихальних шляхів;
- обмежте переміщення пацієнтів в установі і переконайтеся, що пацієнти носять медичні маски, коли знаходяться за межами своїх кімнат.

Докладні інструкції інфекційного контролю для пацієнтів і персоналу викладені в Hand book of COVID -19 Prevention and treatment.

## **КЛІНІЧНИЙ ПЕРЕБІГ КОРОНАВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ**

### **Симптоми**

#### **Загальні симптоми:**

- лихоманка (98%)
- втома (70%)
- непродуктивний кашель (59%)
- міалгія (35%)
- задишка (31%)
- біль в горлі (17%)

#### **Менш поширені (<10%)**

- пронос
- запаморочення
- головний біль
- інші гастроентерологічні симптоми

### **Клінічні варіанти та прояви 2019 nCoV інфекції:**

1. Гостра респіраторна вірусна інфекція легкого перебігу.
2. Пневмонія без дихальної недостатності.

3. Пневмонія з ГДН.

4. Гострий респіраторний дистрес синдром (ГРДС).

***Клінічна класифікація:***

***1. Легка форма***

Клінічні симптоми помірні, при візуалізації прояви пневмонії не виявлені.

***2. Середня форма***

У пацієнтів спостерігаються такі симптоми, як лихоманка і симптоми з боку дихальних шляхів та ін., при візуалізації відзначають прояви пневмонії.

***3. Важка форма***

Дорослі, які відповідають будь-якому з наступних критеріїв:

- частота дихальних рухів - 30 дихальних рухів за хвилину;
- насичення киснем  $\leq 93\%$  в стані спокою;
- парціальний тиск кисню в артеріальній крові (PaO<sub>2</sub>) / концентрація кисню (FiO<sub>2</sub>)  $\leq 300$  мм рт.ст. ;
- прогресування ураження  $> 50\%$  протягом 24-48 годин при візуалізації легень слід розглядати як важкий випадок.

***4. Критичні випадки***

Вкрай важкий перебіг відповідає будь-якому з наступних критеріїв:

- розвиток дихальної недостатності, що вимагає штучної вентиляції легенів;
- наявність шоку;
- недостатність іншого органу, що вимагає спостереження і лікування у відділенні інтенсивної терапії.

***Для критичних випадків розрізняють:***

- ранню,
- середню,
- пізню стадії *в залежності від індексу оксигенації і комплаєнса дихальної системи.*

### 1. Рання стадія:

- 100 мм рт.ст. <індекс оксигенації  $\leq 150$  мм рт.ст. ;
- комплаєнс дихальної системи  $\geq 30$  мл / смH<sub>2</sub>O;
- відсутність недостатності інших органів, крім легенів;
- у пацієнта є великі шанси на одужання завдяки активній протівірусній, антицитокіновій і підтримуючій терапії.

### 2. Середня стадія:

- 60 мм рт. ст. <індекс оксигенації  $\leq 100$  мм рт.ст. ;
- 30 мл / смH<sub>2</sub>O > комплаєнс дихальної системи  $\geq 15$  мл / смH<sub>2</sub>O;
- може ускладнюватися легкими або помірними порушеннями функцій інших органів.

### 3. Пізня стадія:

- індекс оксигенації  $\leq 60$  мм рт.ст. ;
- комплаєнс дихальної системи <15 мл / H<sub>2</sub>O;
- дифузна консолидація обох легенів, що вимагає застосування ЕКМО; або недостатність інших життєво важливих органів.

Ризик летального результату значно підвищується.

*Індекс оксигенації (респіраторний індекс) є якісною ознакою для визначення ступеня гострої дихальної недостатності. У нормі індекс оксигенації дорівнює приблизно  $500(PaO_2: FiO_2 = 100 \text{ mmHg} / 0,21 = 476)$ .*

## ПРИНЦИПИ ЛАБОРАТОРНОЇ ДІАГНОСТИКИ (COVID-19)

**Зразки, які мають бути зібрані для проведення лабораторної діагностики:**

- Респіраторний матеріал:
  - *У амбулаторних пацієнтів* мазок з носоглотки і ротоглотки (URT) і/або ендотрахеальний аспірат (ETA) або бронхоальвеолярний лаваж (LRT) мають бути виконані у випадку більш тяжких респіраторних форм захворювання.

Респіраторний матеріал надсилається на тестування 2019nCoV методом полімеразної ланцюгової реакції у реальному часі (RT-PCR).

- *У госпіталізованих пацієнтів* з підтвердженою інфекцією 2019 nCoV необхідно зібрати повторні зразки URT і LRT, щоб визначити кліренс вірусу. Частота збору зразків буде залежати від місцевих умов, але повинна відбуватися, щонайменше, кожні 2-4 дні, поки не буде отримано два послідовних негативних результати (як у зразка URT, так і у LRT, якщо обидва взяті) у пацієнта, що одужав, з інтервалом не менше 24 годин. Якщо практика локального інфекційного контролю вимагає двох негативних результатів перед усуненням запобіжних заходів, то зразки можна збирати щодня.

- Сироватка для серологічного дослідження, зразок під час гострого періоду і зразок при одужанні (це доповнення до респіраторних матеріалів які можуть допомогти в ідентифікації справжнього агента). Серологія для діагностичних цілей рекомендується тільки тоді, коли RT-PCR недоступна.

- Посіви крові на бактерії, що викликають пневмонію і сепсис, здійснюються перед початком антибактеріальної терапії.

### **Інтерпретація**

- Єдиний негативний результат RT-PCR, особливо якщо він узятий з зразка URT, не виключає інфекції.

- Наполегливо рекомендується повторити збір проб і тестування, зразок LRT при важкій або прогресуючій формі хвороби.

- Виявлення позитивного альтернативного патогену не обов'язково виключає наявність коронавірусу COVID-19, так як мало відомо про роль коінфекції у патогенезі цього процесу.

## **ПРИЙНЯТТЯ РІШЕННЯ ПРО НЕОБХІДНІСТЬ ГОСПІТАЛІЗАЦІЇ ЗАГАЛЬНА ТАКТИКА ЛІКАРЯ НА ГОСПІТАЛЬНОМУ ЕТАПІ ВЕДЕННЯ ХВОРОГО НА COVID-19**

**Тактика лікаря щодо прийняття рішення про госпіталізацію пацієнта:**

- 1. визначити наявність у пацієнта симптомів/ознак вірусного захворювання (кашель, нежить, біль у горлі, загальна слабкість);**
- 2. оцінити життєві показники:** ЧД, сатурація крові, ЧСС, АТ, шкала ком ГЛАЗГО;
- 3. визначити чи є у пацієнта:** біль в грудній клітці; задишка в спокої; ціаноз; порушення свідомості; ознаки дихальної недостатності; інші ознаки, що свідчать про критичний стан пацієнта.

### **Прийняття рішення:**

Якщо у пацієнта немає змін при проведенні обстеження визначених у підпункті 1 цього пункту слід застосовувати стандартні методи надання екстреної медичної допомоги (ЕМД), залежно від наявного невідкладного стану чи скарги.

Якщо у пацієнта присутні ознаки вірусного захворювання, життєві показники в межах норми та відповідно відсутні загрозливі ознаки визначені в підпункті 3 цього пункту, слід рекомендувати залишатися вдома, при цьому необхідно повідомити про це сімейного лікаря.

У випадку якщо поряд з наявними ознаками вірусного захворювання є хоча б одна ознака вказана в підпункті 3 цього пункту, пацієнта слід госпіталізувати у визначений заклад охорони здоров'я, дотримуючись всіх необхідних заходів спрямованих на попередження зараження.

## **Загальна тактика лікаря на госпітальному етапі ведення хворого на COVID-19**

**Діагностика коронавірусної інфекції (2019 nCov)** – діагноз встановлюється на підставі клінічного обстеження, даних епідеміологічного анамнезу і результатів лабораторних досліджень.

**Оцінка епідеміологічного анамнезу, скарг, анамнезу захворювання.** При зборі епідеміологічного анамнезу звертається увага на відвідування протягом 14 днів до перших симптомів епідемічно неблагополучних по 2019-nCoV країн і регіонів (в першу чергу Італія, Франція, Іспанія, Китай), наявність тісних контактів за останні 14 днів з особами, підозрілими на інфікування 2019 nCoV, або особами, у яких діагноз підтверджений лабораторно.

### **Фізикальне обстеження включає:**

- оцінку видимих слизових оболонок верхніх дихальних шляхів,
- аускультацию та перкусію легень,
- пальпацію лімфатичних вузлів,
- дослідження органів черевної порожнини з визначенням розмірів печінки і селезінки,
- термометрію, з встановленням ступеня тяжкості стану пацієнта.

### **Лабораторна діагностика загальна і специфічна:**

**Загальний (клінічний) аналіз крові** з визначенням рівня еритроцитів, гематокриту, лейкоцитів, тромбоцитів, лейкоцитарної формули;

**Біохімічний аналіз крові** (сечовина, креатинін, електроліти, печінкові ферменти, білірубін, глюкоза, альбумін).

Пацієнтам з ознаками ОДН рекомендовано виконання коагулограми з визначенням протромбінового часу, міжнародного нормалізованого відношення і активованого часткового тромбoplastиного часу.



### **Дослідження рівня С-реактивного білка (СРБ) в сироватці крові.**

Рівень СРБ корелює з тяжкістю перебігу, поширеністю запальної інфільтрації і прогнозом при пневмонії;

**Лабораторна діагностика специфічна:** - виявлення РНК 2019 nCoV методом ПЛР.

***Особливу увагу до початку лікування необхідно приділити наступним лабораторним показникам:***

- скринінг туберкульозу за допомогою аналізу на Т-пляму, HBV і HCV за допомогою аналізу на антитіла слід проводити до початку терапії кортикостероїдами;
- необхідно контролювати рівень глюкози в крові. При необхідності, підвищений рівень глюкози в крові слід лікувати інсуліном;
- низький рівень калію в сироватці крові повинен бути скоректований;
- функція печінки повинна ретельно контролюватися.

**Динамічне спостереження індикаторів запальної реакції в процесі медикаментозного лікування:**

С-реактивний білок, ЛДГ, прокальцитонін, феритин, D-димер, L- 4, IL- 6, IL-10, TNF- $\alpha$ , INF- $\gamma$ .

- У більшості пацієнтів з COVID-19 нормальний рівень прокальцитоніну і суттєво підвищений рівень С-реактивного білка.
- Швидке і суттєве підвищення рівня С-реактивного білка вказує на можливість вторинної інфекції.
- У важких випадках рівень D-димера істотно зростає, що потенційно служить фактором ризику для несприятливого прогнозу.
- У пацієнтів із загальною низькою кількістю лімфоцитів на початку хвороби зазвичай несприятливий прогноз. У пацієнтів у важкому стані неухильно зменшується кількість лімфоцитів периферичної крові.

- Рівень експресії IL-6 і IL-10 у пацієнтів у важкому стані значно підвищується. Контроль рівня IL-6 і IL-10 допомагає оцінити ризик розвитку важкого стану.

### **Інструментальна діагностика:**

**Комп'ютерна томографія легень** рекомендується всім пацієнтам з підозрою на пневмонію;

- при відсутності можливості виконання комп'ютерної томографії - оглядова рентгенографія органів грудної клітки в передній прямій і бічній проекціях;

- при невідомій локалізації запального процесу доцільно виконувати знімок в правій бічній проекції;

- комп'ютерна томографія легень є більш чутливим методом для діагностики вірусної пневмонії;

- основними знахідками при пневмонії є двосторонні інфільтрати у вигляді «матового скла» або консолидації, мають переважне поширення в нижніх і середніх зонах легень;

- при рентгенографії грудної клітки виявляють двосторонні зливні інфільтративні затемнення. Найчастіше найбільш виражені зміни локалізуються в нижніх відділах легень. Також може бути наявним і невеликий плевральний випіт.

**Електрокардіографія (ЕКГ)** в стандартних відведеннях рекомендується всім пацієнтам.

- Дане дослідження не несе в собі будь-якої специфічної інформації, однак в даний час відомо, що вірусна інфекція та пневмонія крім декомпенсації хронічних супутніх захворювань збільшує ризик розвитку порушень ритму і гострого коронарного синдрому, своєчасне виявлення яких значимо впливає на прогноз.

- Певні зміни на ЕКГ (наприклад, подовження інтервалу QT) вимагають уваги при оцінці кардіотоксичності ряду антибактеріальних препаратів.

**Пульсоксиметрія** з вимірюванням SpO<sub>2</sub> для виявлення дихальної недостатності і оцінки вираженості гіпоксемії.

- пацієнтам з ознаками гострої дихальної недостатності (ГДН) (SpO<sub>2</sub> менше 90% за даними пульсоксиметрії) рекомендується дослідження газів артеріальної крові з визначенням PaO<sub>2</sub>, PaCO<sub>2</sub>, показників КОС (рН, рCO<sub>2</sub>, АВ, SB, ВВ, ВЕ<sub>t</sub>), лактату;
- пульсоксиметрія є простим і надійним скринінговим методом, що дозволяє виявляти пацієнтів з гіпоксемією, які потребують респіраторної підтримки та оцінювати її ефективність.

## **ЛІКУВАННЯ КОРОНАВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ (2019-NCOV)**

### **Етіотропна терапія**

Аналіз літературних даних за клінічним досвідом ведення пацієнтів з атиповою пневмонією, пов'язаною з коронавірусами SARS-CoV і MERS-CoV, дозволяє виділити кілька препаратів етіологічної спрямованості, які, як правило, використовувалися в комбінації. До них відносяться рибавірин, лопінавір + ритонавір, хлорохінофосфат і препарати інтерферонів (ІФН) (*Додаток 1,2*). В даний час в РКД (рандомізованих клінічних дослідженнях) немає доказів того, щоб рекомендувати будь-яке специфічне лікування анти-nCoV для пацієнтів з підозрою або підтвердженням COVID-19.

За опублікованими даними, зазначені лікарські препарати сьогодні також застосовуються при лікуванні пацієнтів з 2019-nCoV-інфекцією. Опубліковані на сьогодні відомості про результати лікування із застосуванням даних препаратів не дозволяють зробити однозначний висновок про їх ефективність/неефективність, у зв'язку з чим їх застосування допустимо за рішенням лікарської комісії в установленому порядку в разі, якщо можлива користь для пацієнта перевищить ризик (*Додаток 3, 4*).

Етіотропна терапія дозволяє виділити кілька препаратів етіологічної спрямованості, які, як правило, використовувалися в комбінації (*Додаток 3,4*):

- **Лопінавір + ритонавір** (використовується для лікування ВІЛ-інфекції та є інгібітором протеази вірусу) (2капсули, кожні 1-2 год) в поєднанні з **арбідолом** (200 мг кожні 1-2 год).

- **Дарунавір/кобіцістат (KALETRA)** володіє певним ступенем противірусної активності в тесті пригнічення вірусів *in vitro*, заснованому на досвіді лікування хворих на СНІД, і побічні ефекти відносно слабкі.

- Для пацієнтів, які мають непереносимість лопінавіру/ритонавіру, дарунавіру/кобіцістата (1таблетка на добу) або фавіпіравіра (початкова доза 1600 мгс наступна 600мг 2р/д) є альтернативним варіантом після етичного розгляду.

- Одночасне застосування трьох і більше противірусних препаратів не рекомендується.

Якщо основний режим не ефективний, рекомендовано застосовувати **хлорохінфосфат** у дорослих 500 мг 2р/д, **гідроксихлорохін** – 200 мг 2р/д. **Гідроксихлорохін** схожий за своєю структурою і механізмом дії з хлорохіном, завдяки протизапальній та імунодепресивній властивостям він також знайшов своє застосування в лікуванні малярії та деяких системних захворювань сполучної тканини, а також розглядається в якості терапії інфекції COVID-19. У порівнянні з хлорохіном, гідроксихлорохін, ймовірно, має меншу цитотоксичність і більш виражений противірусний ефект. У невеликих клінічних дослідження було показано, що комбінація азитроміцину з гідроксихлорохіном підсилює противірусний ефект.

- Курс лікування хлорохінофосфатом повинен становити не більше 7 днів. Курс лікування за іншими схемами не визначений і зазвичай становить близько 2 тижнів.

- Противірусні препарати слід припинити, якщо результати аналізу на нуклеїнові кислоти із зразків мокротиння залишаються негативними більше 3 разів.

- **Тоцілізумаб** - рекомбінантне гуманізоване моноклональне антитіло до людського рецептора інтерлейкіну - 6 (ІЛ-6) з підкласу імуноглобулінів IgG1, пригнічує реплікацію вірусу і знижує його концентрацію в сироватці крові. Стартова доза 4-6 мг/кг (рекомендована доза 400 мг на 100 мл фіз. розчину в/в крап.). Тривалість введення більш 60 хв. Не більше 2-х доз.

- **Рибавірин** є препаратом противірусної дії, який має досить широкий спектр застосування при інфекціях вірусної етіології. До його використання слід ставитися з обережністю, враховуючи потенційну здатність препарату викликати важкі побічні ефекти (насамперед анемію і гіпоксемію).

- Описано досвід використання наступних схем терапії:

- **трьохкомпонентна** (рибавірин, лопінавір / ритонавір, ІФН)

- **двокомпонентна** (рибавірин, лопінавір / ритонавір; лопінавір / ритонавір, ІФН; рибавірин, ІФН).

- Використання препаратів етіотропної спрямованості виправдано в разі середньо тяжкого і тяжкого перебігу інфекції, коли передбачувана користь перевищує потенційний ризик розвитку небажаних явищ (*Додаток 5*).

*Пацієнти*, які регулярно застосовують інгібітори АПФ чи БРА потенційно можуть мати підвищений ризик розвитку тяжких та критичних ускладнень перебігу респіраторної інфекції, викликаной SARS-CoV-2, внаслідок збільшення кількості рецепторів АПФ2 — мішеней зв'язування S-протеїнів коронавірусів. *Небажаним* є прийом системних кортикостероїдів в якості додаткової терапії, НПВП. Рекомендується парацетамол (інфулган) у дозі 500-1000мг до 4 разів на добу.

Останні наукові дані по етіотропному лікуванню коронавірусної інфекції (2019-ncov) представлені в пропозиціях 1 (дані на 24.03.2020).

Медикаменти для лікування COVID-19, які досліджують в даний час, додаються до пропозицій.

## Принципи інтенсивної терапії тяжкої форми коронавірусної інфекції

### Показання для переведу пацієнта в ВАІТ:

- наростаюча і виражена задишка;
- ціаноз;
- ЧД > 30 за хвилину;
- показники пульсоксиметрії нижче 92% -94%;
- артеріальний тиск АДсис<90 мм рт. ст .;
- шок (мармуровість кінцівок, акроціаноз, холодні кінцівки, симптом уповільненої судинного плями (> 3 сек), лактат більше 3 ммоль / л);
- дисфункція центральної нервової системи (зміни психічного стану, сплутаність свідомості або збудження, судоми);
- гостра ниркова недостатність (сечовиділення <0,5 мл / кг / год протягом 1 години або підвищення рівня креатиніну в два рази від нормального значення);
- печінкова дисфункція (збільшення вмісту білірубіну вище 20 мкмоль / л протягом 2-х днів або підвищення рівня трансаміназ у два рази і більше від норми);
- коагулопатія (число тромбоцитів <100 тис / мкл або їх зниження на 50% від найвищого значення протягом 3-х днів) та поява ознак геморагічного синдрому;
- збереження високої лихоманки (більше 4-5 діб) з рефрактерністю до жарознижувальних засобів і розвитком важких ускладнень.

Виходячи з патофізіологічних особливостей, лікування інфекції спричиненої COVID-19 вимагає інтенсивної респіраторної терапії.

### Інтенсивна терапія гострої дихальної недостатності

**Респіраторна терапія** – це механічні методи або комплекс методів, що призначені для часткового або повного протезування системи зовнішнього дихання (бажаного рівня альвеолярної вентиляції, газообміну та вентиляційно-перфузійних співвідношень у легенях).

Респіраторна терапія включає в себе кисневу терапію, неінвазивну вентиляцію легень (НІВ), штучну вентиляцію легень (ШВЛ), а також застосування різних методів, що зберігають та покращують функцію легень (застосування бронходилататорів, видалення мокроти з дихальних шляхів).

При тяжкому перебігу вірусної пневмонії респіраторну підтримку необхідно починати ще до появи ознак гострої дихальної недостатності.

**Оксигенотерапія через маску.** При розвитку перших ознак ГДН почати оксигенотерапію через маску або носові катетери:

- Починати кисневу терапію при  $SaO_2 < 92\%$ , щоб підтримувати  $SaO_2$  більше або рівним  $90\%$ . В якості початкового кроку використовуйте носові канюлі і збільшуйте кількість літрів в хвилину. Наступним кроком буде використання лицьових масок з резервуаром з мінімальною витратою від 10 до 15 л / хв, щоб підтримувати наповнення резервуара.

- Високопоточна назальна канюля (HFNC) кисневої терапії рекомендується пацієнтам з наступними станами:  $SpO_2 < 93\%$ ;  $PaO_2 / FiO_2 < 300$  мм рт.ст. (1 мм рт. ст. = 0,133 кПа); частота дихання  $> 25$  разів на хвилину в ліжку; або помітне прогресування при рентгенографії.

- Повітряний потік кисневої терапії HFNC повинен починатися з низького рівня і поступово збільшуватися до 40-60 л / хв, коли  $PaO_2 / FiO_2$  знаходиться в межах 200-300 мм рт.ст., щоб пацієнти не відчували явного утруднення в грудях і задишки. Початковий об'єм не менше 60 л / хв слід призначати негайно пацієнтам з явним респіраторним дистресом.

- Інтубація трахеї у пацієнтів залежить від прогресування захворювання, системного статусу і ускладнень у пацієнтів зі стабільною ситуацією, але з низьким індексом оксигенації ( $< 100$  мм рт.ст.).

- Інтубація трахеї повинна проводитися якомога раніше у пацієнтів з індексом оксигенації менше 150 мм рт.ст., погіршенням симптомів респіраторного дистресу або поліорганної дисфункції протягом 1-2 годин після високоточної (60л / хв) і висококонцентрованої ( $> 60\%$ ) кисневої терапії HFNC.

- Літні пацієнти (> 60 років) з великою кількістю ускладнень або  $P_{aO_2} / F_{iO_2}$  менше 200 мм рт.ст. повинні лікуватися у відділенні інтенсивної терапії.
- Оптимальним рівнем ефективності кисневої терапії є підвищення сатурації кисню вище 90%, або наявність ефекту помітного і стійкого зростання цього показника. При цьому нижній поріг  $P_{aO_2}$  не повинен бути нижче 55-60 мм рт.ст.
- При відсутності ефекту від первинної респіраторної терапії - оксигенотерапії, доцільно вирішити питання про застосування ШВЛ.
- При виборі ШВЛ, в якості початкової тактики допустимо використовувати неінвазивну вентиляцію легенів (НІВ) за загально прийнятими правилами і методиками.
- Можливий початок респіраторної підтримки у пацієнтів з ГРДС за допомогою неінвазивної вентиляції при збереженні свідомості, контакту з пацієнтом, індексі  $P_{aO_2} / F_{iO_2}$  більше 150 мм рт.ст., стабільній гемодинаміці.
- При низькій ефективності та/або поганій переносимості НІВ, альтернативою НІВЛ також може служити високошвидкісний назальний потік.

#### **Показання до неінвазивної вентиляції:**

- тахіпное (більше 25 рухів за хвилину для дорослих), що не зникає після зниження температури тіла;
- $P_{aO_2} < 60$  мм.рт.ст. або  $P_{aO_2} / F_{iO_2} < 300$ ;
- $P_{aCO_2} > 45$  мм.рт.ст. ; - рН < 7,35;
- $V_t < 4$  мл / кг (дихальний об'єм (мл) / маса тіла (кг) пацієнта);
- $SpO_2 < 92\%$ ;

#### **Абсолютні протипоказання до проведення неінвазивної вентиляції:**

- виражена енцефалопатія;
- відсутність свідомості;
- аномалії і деформації лицьового скелета, що перешкоджають накладенню маски.



**При неефективності неінвазивної вентиляції** - гіпоксемії, метаболічному ацидозі або відсутності збільшення індексу  $PaO_2 / FiO_2$  протягом 2 годин, високій роботі дихання (десинхронізація з респіратором, участь допоміжних м'язів, «провали» під час тригерування вдиху на кривій «тиск-час»), показана інтубація трахеї.

#### **Показання до ШВЛ:**

- неефективність проведення неінвазивної вентиляції легенів;
- неможливість проведення неінвазивної вентиляції легенів (зупинка дихання, порушення свідомості, психіки пацієнта);
- наростаюча задишка, тахіпное (більше 35 рухів в хвилину) - не зникає після зниження температури тіла;
- $PaO_2 < 60$  мм.рт.ст. або  $PaO_2 / FiO_2 < 100$ ;
- $PaCO_2 > 60$  мм.рт.ст. ;
- $pH < 7,25$ ;
- $V_t < 4$  мл / кг (дихальний об'єм (мл) / маса тіла (кг) пацієнта);
- $SpO_2 < 90\%$ .

#### **Рекомендовані особливості проведення ШВЛ:**

- Р пікове  $< 35$  см.вод.ст. ;
- Р плато  $< 30$  см.вод.ст. ;
- Рівень ПДКВ регулюється за величиною  $SpO_2$  (мінімально достатньо - 92%) і параметрами гемодинаміки. Алгоритм: 5-8-10 см.вод.ст.

В процесі проведення респіраторної підтримки слід використовувати такі основні положення:

- Дихальний об'єм (ДО,  $V_t$ ) - не більше 4-6 мл / кг ідеальної маси тіла («протективна» ШВЛ) ;
- Частота дихання і хвилинний обсяг вентиляції (MVE) - мінімально необхідні, для підтримки  $PaCO_2$  на рівні менше 45 мм рт.ст.
- Вибір РЕЕР - мінімально достатній для забезпечення максимального рекрутування альвеол і мінімального перероздування альвеол та пригнічення гемодинаміки («протективна» ШВЛ).

- Проведення «безпечної» ШВЛ можливо як в режимах з керованим тиском (PC), так і в режимах з керованим об'ємом (VC).
- Дані, які розглядають використання рекрутменту у пацієнтів з ГРДС, показують неоднозначні результати та зазвичай не рекомендуються.
- В даний час відсутні переконливі дані про перевагу будь-якого з допоміжних режимів респіраторної підтримки. При застосуванні керованих режимів респіраторної підтримки слід якомога швидше перейти до режиму допоміжної вентиляції.

#### **Окремі рекомендації зведення пацієнтів:**

- при ендотрахеальній інтубації пацієнтів із COVID-19 рекомендовано використовувати відеокеровану ларингоскопію, якщо вона доступна;
- ендотрахеальну інтубацію повинен виконувати медичний працівник, який має найбільший досвід, щоб мінімізувати кількість спроб та ризик поширення інфекції;
- ШВЛ у пацієнтів з середньотяжким та тяжким ГРДС повинна проводитись у положенні лежачи на животі 12-16 годин на добу;
- рекомендовано застосування емпіричної антибіотикотерапії для профілактики суперінфекції всім хворим, що знаходяться на ШВЛ.

#### **Припинення респіраторної підтримки**

Питання про припинення ШВЛ може бути поставлене тільки в умовах регресу дихальної недостатності у пацієнта.

Принциповими моментами готовності є:

- Відсутність неврологічних ознак набряку головного мозку і патологічних ритмів дихання,
- Повне припинення дії міорелаксантів та інших препаратів, що пригнічують дихання,
- Стабільність гемодинаміки і відсутність життєво небезпечних порушень,
- Відсутність ознак серцевої недостатності,
- Відсутність гіповолемії і виражених порушень метаболізму,

- Відсутність порушень кислотно-основного стану,
- $PvO_2 > 35$  мм рт.ст.,
- Відсутність виражених проявів ДВС-синдрому (клінічно значущої кровотечі або гіперкоагуляції),
  - Повноцінна нутритивна підтримка пацієнта перед і під час процесу «відлучення» від респіратора, компенсовані електролітні розлади,
  - Температура менше 38 град С.

При важкій рефракторній гіпоксемії ( $PO_2 / FiO_2 < 50$ ) пацієнтам з ГРДС показано проведення екстракорпоральної мембранної оксигенації (ЕКМО). При цьому, доцільно переводити пацієнта на ЕКМО для зниження режимів вентиляції і забезпечення ефекту «спокою» легеням. Можна використовувати вено-венозну ЕКМО при відсутності явищ серцевої недостатності, а при її розвитку - вено-артеріальну ЕКМО.

<b>Шкала тяжкості дихальних симптомів Brescia-COVID</b>	
0	Дихання атмосферним киснем
1	Оксигенотерапія
2	Оксигенотерапія плюс один з нижчеперелічених критеріїв: а) у пацієнта свистячі хрипи або переривчаста мова (не може швидко порахувати до 20 після глибокого вдиху) в спокої або після незначного навантаження (сісти в ліжку, встати на ноги, розмовляти, ковтати, кашляти); б) Частота дихання $> 22$ з киснем $> 6$ л / хв) $PaO_2 < 65$ mmHg при $> 6$ л / хв. оксигенотерапії; с) Значне погіршення рентгенологічної картини (ущільнення і збільшення інфільтрату).
3	Пацієнт потребує неінвазивної механічної вентиляції або СРАР (constant positive airway pressure) - постійний позитивний тиск в дихальних шляхах.
4	Пацієнт інтубований на СРАР або підтримуючому тиску.
5	Пацієнт на контрольованій вентиляції легенів $PaO_2 / FiO_2 > 150$ мм рт.ст.
6	Пацієнт на контрольованій вентиляції легенів $PaO_2 / FiO_2 \leq 150$ мм рт.ст.
7	Пацієнт на контрольованій вентиляції легенів $PaO_2 / FiO_2 \leq 150$ мм рт.ст. плюс постійна інфузія міорелаксантів.
8	Пацієнт на контрольованій вентиляції легенів $PaO_2 / FiO_2 \leq 150$ мм рт.ст. плюс: а) положення на животі; б) екстракорпоральна мембранна оксигенація.

Для оцінки ступеня тяжкості гострої дихальної недостатності хворих з коронавірусом (COVID-19) розроблена кількісна шкала тяжкості дихальних симптомів (шкала Brescia-COVID), яка дозволяє зіставити тяжкість ступеня

ГДН з адекватною респіраторною терапією. У шкалі представлені клінічні симптоми, що вимагають від анестезіолога поетапного переходу від оксигенотерапії до неінвазивної механічної вентиляції або СРАР, контрольованій вентиляції легенів, додаткового застосування міорелаксантів, prone-позиції, екстракорпоральної мембранної оксигенації.

**Прогностичні фактори розвитку респіраторного дистрес синдрому (ChaominWu та ін. JAMA InternMed 2020):**

- $\geq 65$  років;
- супутні захворювання \*: гіпертонічна хвороба, цукровий діабет;
- висока температура ( $\geq 39^{\circ}\text{C}$ ) \*;
- нейтрофілія;
- лімфопенія \*;
- зміна параметрів функції органів: сечовина, AST \*, ЛДГ;
- зміна параметрів, що відображають рівень запалення: С реактивний білок, феритин \*;
- зміна параметра коагуляції: протромбіновий час \*, D-димер.

\* Пов'язано з більш високим ризиком ГРДС, але не пов'язане з більш високою смертністю. Насправді висока температура ( $\geq 39^{\circ}\text{C}$ ) пов'язана з меншим ризиком смерті. Застосування метилпреднізолону знижувало ризик смерті у пацієнтів з ГРДС.

COVID-19 є вірусним захворюванням, яке може викликати ГРДС(з подальшими ускладненнями) зі значними показниками смертності у літніх людей та осіб із супутніми захворюваннями.

## **Застосування кортикостероїдів при ГРДС**

Доцільне і короткострокове застосування кортикостероїдів для пригнічення цитокінового каскаду і запобігання прогресування захворювання має бути розглянуто у пацієнтів з важкою пневмонією COVID-19 як можна раніше. Однак слід уникати високих доз глюкокортикоїдів через небажані явища і ускладнення.

### **Показання до застосування кортикостероїдів:**

- для тих, хто перебуває у важкій і критичній стадії захворювання;
- для тих, хто має стійку високу температуру (температура вище 39 ° C);
- для тих, чия комп'ютерна томографія (КТ) продемонструвала плямисте загасання ґрунтового скла або задіяні більш ніж 30 % легень;
- для тих, у кого КТ продемонструвала швидке прогресування (більше 50 % площі залучених в легенеvu КТ зображень протягом 48 годин);
- для тих, чий ІL-6 вище  $\geq 5$ ULN.

### **Рекомендується початковий рутинний прийом метилпреднізолону в дозі:**

- 0,75 ~ 1,5 мг / кг внутрішньовенно один раз на день (40 мг один або два рази на день);
- однак метилпреднізолон в дозі 40 мг кожні 12 годин можна розглядати для пацієнтів з температурою тіла, яка знижується, або для пацієнтів зі значно підвищеними цитокінами при рутинних дозах стероїду;
- метилпреднізолон в дозі 40 мг-80мг кожні 2 години можна розглядати в критичних випадках;
- уважно контролюйте температуру тіла, насичення крові киснем, режим роботи крові, С-реактивний білок, цитокіни, біохімічний профіль і КТ легенів кожні 2-3 дні під час лікування в міру необхідності;
- дозування метилпреднізолону повинно бути зменшене вдвічі кожні 3-5 днів, якщо стан здоров'я пацієнтів покращується, температура тіла нормалізується.
- пероральний метилпреднізолон (Медрол) рекомендується приймати один раз на добу при зниженні внутрішньовенної дози до 20 мг на добу.

Курс лікування кортикостероїдами не визначений; деякі фахівці пропонують припинити лікування кортикостероїдами, коли пацієнти майже одужали.

#### **Потенційні показання до ЕКМО:**

- Рефрактерна гіпоксемія  $PaO_2 / FiO_2 < 50$  мм рт.ст. незважаючи на  $FiO_2 > 80\%$  + РЕЕР ( $\leq 20$  см H<sub>2</sub>O) при  $P_{plat} = 32$  см H<sub>2</sub>O + prone-позиція +/- інгаляційний NO;
- Тиск плато  $\geq 35$  см H<sub>2</sub>O незважаючи на зниження РЕЕР до 5 см H<sub>2</sub>O і зниження VT до мінімального значення (4 мл / кг) і  $pH \geq 7,15$ .

#### **Протипоказання до ЕКМО:**

- наявність геморагічних ускладнень і зниження рівня тромбоцитів нижче критичних значень (менше 50000), наявність клініки внутрішньочерепних крововиливів;
- важкі супутні захворювання з очікуваною тривалістю життя пацієнта не більше 5 років;
- поліорганна недостатність або SOFA > 15 балів;
- немедикаментозна кома;
- технічна неможливість венозного або артеріального доступу;
- індекс маси тіла > 40 кг / м<sup>2</sup>.

#### **Лікування пацієнтів з септичним шоком**

1. При септичному шоці слід негайно здійснити внутрішньовенну інфузійну терапію кристалоїдними розчинами (30 мл / кг, інфузія одного літра розчину повинна бути проведена протягом 30 хвилин або менше).

2. Якщо стан пацієнта в результаті болюсної інфузії розчинів не покращується і з'являються ознаки гіперволемії (тобто вологі хрипи при аускультатії, набряк легенів за даними рентгенографії грудної клітини), то необхідно зменшити обсяги введення розчинів або припинити інфузію.

**Не рекомендується використовувати гіпотонічні розчини або розчини крохмалю.**

3. При відсутності ефекту від стартової інфузійної терапії призначають вазопресори (норадреналін (норепінефрин), адреналін (адреналін) та дофамін). Вазопресори рекомендується вводити в мінімальних дозах, які забезпечують підтримку перфузії (тобто систолічний артеріальний тиск >90 мм рт. ст.), через центральний венозний катетер під суворим контролем швидкості введення з частою перевіркою показників гемодинаміки. При ознаках зниження тканинної перфузії вводять добутамін.

4. Пацієнтам з персистуючим шоківим станом, яким потрібне підвищення доз вазопресорів, доцільно внутрішньовенне введення гідрокортизону (до 200 мг / добу) або преднізолону (до 75 мг / добу). **Експерти ВООЗ рекомендують при коронавірусній інфекції застосовувати, по можливості, невисокі дози і нетривалі курси.**

5. При гіпоксемії з SpO<sub>2</sub> <93-94% показана респіраторна терапія.

**Пацієнтам з клінічними формами коронавірусної інфекції, що протікають з ураженням нижніх відділів респіраторного тракту (пневмонія), може бути показано призначення антимікробних препаратів:**

- азитроміцин;
- (амоксицилін / клавуланат, респіраторні фторхінолони - левофлоксацин, моксифлоксацин, цефалоспорини 3 і 4 покоління, карбапенеми, лінезолід та ін.) у зв'язку з високим ризиком суперінфекції;
- пацієнтам в критичному стані доцільно стартове призначення одного з наступних антибіотиків: захищених амінопеніцилінів, цефтароліна фосаміла, «респіраторних» фторхінолонів;
- бета-лактамі антибіотики повинні призначатися в комбінації з макролідами для внутрішньовенного введення;
- при відсутності позитивної динаміки протягом захворювання, при доведеній стафілококової інфекції (в разі виявлення стафілококів, стійких до

метициліну) доцільне застосування препаратів, що мають високу антистафілококову і антипневмококову активність - лінезолід, ванкоміцин.

### **Патогенетична терапія**

- достатня кількість рідини (2,5-3,5 літри на добу і більше, якщо немає протипоказань по соматичній патології);
- при вираженій інтоксикації, а також при дискомфорті в животі, нудоті і / або блювоті, набряковому синдромі, що перешкоджає вживання рідини, рекомендовані ентеросорбенти (діоксид кремнію колоїдний, поліметилсілоксанаполігидрат та інші);
- у пацієнтів у важкому стані (відділення реанімації та інтенсивної терапії) при наявності показань проводиться інфузійна терапія під обов'язковим контролем стану пацієнта, включаючи артеріальний тиск, аускультативну картину легень, гематокрит (не нижче 0,35 л / л) і діурез;
- слід з обережністю підходити до інфузійної терапії, оскільки надлишкові трансфузії рідин можуть погіршити насичення крові киснем, особливо в умовах обмежених можливостей штучної вентиляції легенів;
- з метою профілактики набряку головного мозку і набряку легенів пацієнтам доцільно проводити інфузійну терапію на тлі форсованого діурезу (лазикс / фуросемід 1% 2-4 мл в / м або в / в болюсно);
- з метою поліпшення відходження мокротиння при продуктивному кашлі призначають мукоактивні препарати (ацетилцистеїн, амброксол, карбоцистеїн, комбіновані препарати, в тому числі рослинні засоби на основі екстракту плюща, чебрецю, первоцвіту);
- бронхолітична інгаляційна (з використанням небулайзера) терапія з використанням сальбутамолу, фенотеролу, комбінованих засобів (іпратропію бромід + фенотерол) доцільна при наявності бронхообструктивного синдрому.



## **Основні принципи симптоматичної терапії**

### **Симптоматична терапія включає:**

- терапія лихоманки (жарознижуючі препарати - парацетамол);
- комплексна терапія риніту і/або ринофарингіту (зволожуючі/ елімінаційні препарати, назальні деконгестанти);
- комплексна терапія бронхіту (мукоактивні, бронхолітичні та інші засоби);
- жарознижуючі препарати призначають при температурі вище 38,0 - 38,5°C. При погкій переносимості гарячкового синдрому, головних болях, підвищенні артеріального тиску і вираженій тахікардії (особливо при наявності ішемічних змін або порушеннях ритму) жарознижуючі препарати використовують і при більш низьких цифрах. Найбільш безпечним препаратом є парацетамол;
- для місцевого лікування риніту, фарингіту, при закладеності і/або виділеннях з носа починають із сольових засобів для місцевого застосування на основі морської води (ізотонічних, а при закладеності - гіпертонічних);
- у разі їх неефективності показані назальні деконгестанти. При неефективності або виражених симптомах можуть бути використані різні розчини з антисептичною дією.

### **Ентеральне харчування. Профілактика відрижки і аспірації**

Відповідне ентеральне харчування рекомендується давати якомога раніше. Рекомендується назоінтестинальне харчування і безперервна назогастральна декомпресія. Остаточний обсяг шлунку і функція шлунково-кишкового тракту повинні оцінюватися регулярно. Якщо протипоказань немає, рекомендується положення напівсидячи на 30 ° під час ентерального харчування.

Підтримуюча терапія і противірусне лікування госпіталізованих пацієнтів із підозрою або підтвердженням COVID-19 різного ступеня важкості

представлена в додатку 3. Медикаментозна терапія підтвердженого діагнозу COVID-19 різних країнах представлена в додатку 4.

### **Показники несприятливого перебігу:**

- підтримується висока температура;
- погіршення крепитациї, тахіпное, SpO2 < 93%, робота дихання з залученням додаткових м'язів;
- прогресуюча лімфопенія;
- наростання ЛДГ, С реактивного білка або Д- димеру;
- високий показник ПЛ6;
- швидке прогресування рентгенологічної картини (24-48 год).

### **Ознаки гарної еволюції:**

- зникнення лихоманки;
- підтримка хорошої дихальної функції.

### **Стандарти виписки:**

- 1) температура тіла залишається нормальною не менше 3 днів (температура вуха нижче 37,5 ° C);
- 2) респіраторні симптоми значно поліпшуються;
- 3) аналіз нуклеїнових кислот з респіраторного тракту негативний два рази поспіль (інтервал відбору проб більше 24 годин); одночасно при можливості повинен бути проведений аналіз калу;
- 4) візуалізація легень показує очевидне поліпшення стану уражених ділянок;
- 5) немає ніяких супутніх захворювань або ускладнень, які потребують госпіталізації;
- 6) SpO2 > 93% без допоміжної інгаляції кисню;
- 7) виписка схвалена багатопрофільною медичною бригадою.

## ВИКОРИСТАНІ ДЖЕРЕЛА

1. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19. *World Health Organization*. 11 March 2020.
2. Healthcare Professional Preparedness Checklist For Transport and Arrival of Patients With Confirmed or Possible COVID-19. *US Centers for Disease Control and Prevention*. Accessed 26 February 2020. [<https://www.cdc.gov...>]
3. Laboratory testing for 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) in suspected human cases. *World Health Organization*. Updated 17 January 2020. [
4. <https://www.who.int...> Global Surveillance for human infection with coronavirus disease (COVID-19). *World Health Organization*. Updated 20 March 2020. [<https://www.who.int...>]
5. Interim Infection Prevention and Control Recommendations for Patients with Confirmed 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV) or Persons Under Investigation for 2019-nCoV in Healthcare Settings. *US Centers for Disease Control and Prevention (CDC)*. Updated February 3, 2020.
6. CDC. 2019 Novel Coronavirus URL: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/index.html>
7. Chen N. et al. Epidemiological and Clinical Characteristics of 99 Cases of 2019-Novel Coronavirus (2019-nCoV) Pneumonia in Wuhan, China. – 2020.
8. Chong Y. P., Song J. Y., Seo Y. B., Choi J.-P., Shin H.-S. Antiviral Treatment Guidelines for Middle East Respiratory Syndrome // *Infection & chemotherapy*. 2015. 47. № 3. С. 212–222.
9. Cinatl J., Morgenstern B., Bauer G., Chandra P., Rabenau H., Doerr H. W. Treatment of SARS with human interferons // *Lancet (London, England)*. 2003. 362. № 9380. С. 293–294.
10. Clinical management of severe acute respiratory infection when Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) infection is suspected: Interim Guidance. Updated 2 July 2015. WHO/MERS/Clinical/15.1
11. Clinical management of severe acute respiratory infection when Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) infection is suspected: Interim Guidance. Updated 2 July 2015. WHO/MERS/Clinical/15.1
12. Commonwealth of Australia | Department of Health. Novel coronavirus (2019-nCoV) URL: <https://www.health.gov.au/health-topics/novel-coronavirus-2019-ncov>
13. Corman V. M. et al. Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR // *Eurosurveillance*. – 2020. – Т. 25. – №. 3. – С. 2000045.
14. Coronavirus. URL: <https://multimedia.scmp.com/widgets/china/wuhanvirus/?fbclid=IwAR2hDHZpZEh5Nj360i2O%201ES78rXRFymAaFaUK6ZG4m0UTCv1xozulxX1jio>

15. Dayer M. R., Taleb-Gassabi S., Dayer M. S. Lopinavir; A Potent Drug against Coronavirus Infection: Insight from Molecular Docking Study // *Archives of Clinical Infectious Diseases*. 2017. 12. № 4.
16. Dyllal J., Gross R., Kindrachuk J., Johnson R. F., Olinger G. G., Hensley L. E., Frieman M. B., Jahrling P. B. Middle East Respiratory Syndrome and Severe Acute Respiratory Syndrome: Current Therapeutic Options and Potential Targets for Novel Therapies // *Drugs*. 2017. 77. № 18. C. 1935–1966.
17. ENGLISH.GOV.CN. THE STATE COUNCIL THE PEOPLE'S REPUBLIC OF CHINA URL: <http://english.www.gov.cn/>
18. European Commission. Novel coronavirus 2019-nCoV URL: [https://ec.europa.eu/health/coronavirus\\_en](https://ec.europa.eu/health/coronavirus_en)
19. FDA. Novel coronavirus (2019-nCoV) URL: <https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/mcm-issues/novel-coronavirus-2019-ncov>
20. Federal Ministry of Health. Current information on the coronavirus URL: <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/en/en/press/2020/coronavirus.html>
21. Laboratory testing for Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus: Interim guidance. *World Health Organization*. 2018 [<https://www.who.int...>]
22. Gao J, Tian Z, Yang X. Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *Biosci Trends*. 2020. [PMID:32074550]
23. Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Continues to Facilitate Development of Treatments [News]. March 19, 2020. [<https://www.fda.gov...>]
24. Harrison C. Coronavirus puts drug repurposing on the fast track [News]. *Nature Biotechnology*. February 27, 2020. [<https://www.nature.com...>]
25. Schultz MJ, Dunser MW, Dondorp AM, et al. Current challenges in the management of sepsis in ICUs in resource-poor settings and suggestions for the future. *Intensive Care Med*. 2017;43(5):612-624. [PMID:28349179]
26. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med*. 2017;43(3):304-377. [PMID:28101605]
27. Stockman LJ, Bellamy R, Garner P. SARS: systematic review of treatment effects. *PLoS Med*. 2006;3(9):e343. [PMID:16968120]
28. Rodrigo C, Leonardi-Bee J, Nguyen-Van-Tam J, et al. Corticosteroids as adjunctive therapy in the treatment of influenza. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;3:CD010406. [PMID:26950335]
29. Delaney JW, Pinto R, Long J, et al. The influence of corticosteroid treatment on the outcome of influenza A(H1N1pdm09)-related critical illness. *Crit Care*. 2016;20:75. [PMID:27036638]
30. Arabi YM, Mandourah Y, Al-Hameed F, et al. Corticosteroid Therapy for Critically Ill Patients with Middle East Respiratory Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;197(6):757-767. [PMID:29161116]

31. Ou X, Hua Y, Liu J, et al. Effect of high-flow nasal cannula oxygen therapy in adults with acute hypoxemic respiratory failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *CMAJ*. 2017;189(7):E260-E267. [PMID:28246239]
32. Lee MK, Choi J, Park B, et al. High flow nasal cannulae oxygen therapy in acute-moderate hypercapnic respiratory failure. *Clin Respir J*. 2018;12(6):2046-2056. [PMID:29392846]
33. Interim Guidance for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) for Event Planners. *US Centers for Disease Control*. March 15, 2020. [<https://www.cdc.gov...>]
34. Lai CC, Shih TP, Ko WC, et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): The epidemic and the challenges. *Int J Antimicrob Agents*. 2020.
35. Профилактика, диагностика и лечение новой короновирусной инфекции COVID-19 // Временные методические рекомендации - Версия 4 (27.03.2020) МЗ Российской федерации - 59 с.
36. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 28.03.2020р. No722 «Організація надання медичної допомоги хворим на коронавірусну хворобу COVID -19.

## Додаток 1

**Етіотропне лікування коронавірусної інфекції (2019 nCoV)  
(Дані на 24.03.2020)****1. Реконвалесцентна плазма.**

**2. Хлорохінфосфат** - поліпшення результатів у 100+ пацієнтів з коронавірусною пневмонією з 10 міст Китаю. Недостатньо доказів його ефективності щодо COVID-19, і Управління з санітарного нагляду за якістю харчових продуктів і медикаментів США (FDA) не схвалило його для використання. Шукайте в PubMed статті про лікування хлорохіном коронавіруса COVID-19.

**3. Ремдесивір** (Gilead; GS-5734) - клінічні випробування NIH почали вивчати безпеку і ефективність Ремдесивіра в 50 місцях по всьому світу. Пошук PubMed для лікування Ремдесивір коронавіруса COVID-19.

**4. Фавіпіравір** (Toyama Chemical; Avigan) - вивчається в дослідженні на 70 пацієнтах в Шеньчжені, провінція Гуандун, Китай.

**5. Лопінавір / Ритонавір** (AbbVie; Kaletra) - ніякої користі не виявлено в дослідженні госпіталізованих пацієнтів з важкою пневмонією COVID-19, опублікованому в NEJM [8]. Search PubMed для лікування лопонавіром / ритонавіром коронавіруса COVID-19.

**6. Моноклональні антитіла** (тоцілізумаб). Ефективність та безпечність цих методів лікування оцінюються клінічними випробуваннями.

Неліцензійне лікування повинно проводитися тільки в контексті етично затверджених клінічних випробувань або в рамках Системи моніторингу невідкладних випадків незареєстрованих втручань (MEURI) при суворому контролі.

За останніми дослідженнями журналу «Search PubMed for the latest Coronavirus».

## Медикаменти для лікування COVID-19, які випробовують в даний час

Ліки або поєднання ліків	Компанія-виробник	Стан та механізми	Клінічні випробування (дата публікації випробування)
ASC09 / ритонавір, лопінавір / ритонавір, з /або без уміфеновіра	Asclethis, AbbVie, Pharmstandard	ASC09 є експериментальним інгібітором протеази ВІЛ-1; ритонавір і лопінавір / ритонавір є схваленими інгібіторами протеази для ВІЛ / СНІДу; арбідол є схваленим інгібітором проникнення грипу	Щонайменше три випробування (наприклад, ChiCTR2000029603, 2/6/20)
ASC09 / осельтамівір, ритонавір / осельтамівір, осельтамівір	Asclethis, Gilead, AbbVie	Див.вище осельтамівір - інгібітор сіалідази, схвалений для грипу	Одне випробування ( <a href="#">NCT04261270</a> , 2/7/20)
Азвудин	Zhengzhou Granlen PharmaTech	Експериментальний препарат-інгібітор зворотної транскриптази проти ВІЛ-1 / СНІД	Одне випробування ( <a href="#">ChiCTR2000029853</a> , 2/15/20)
Різні комбінації балоксавіра марбоксіл / фавіпіравір і лопінавір / ритонавір	Shionogi, Toyama Chemical	Балоксавір марбоксіл є кеп-залежним інгібітором ендонуклеази, а фавіпіравір являє собою аналог гуанінового РНК-залежного інгібітора РНК-полімерази, схвалений для грипу А та В	Два випробування( <a href="#">ChiCTR2000029544</a> , 2/3/20; <a href="#">ChiCTR2000029548</a> , 2/4/20)
Різні комбінації дарунавіра / кобицистата окремо або з лопінавіром / ритонавіром та тимозином $\alpha 1$	Janssen, Gilead	Дарунавір і кобицистат є, відповідно, інгібітором протеази ВІЛ-1 та інгібітором фермента цитохрома Р450 (СYP) 3А4, схваленими в якості комбінації проти ВІЛ-1 / СНІДу. Тимозин $\alpha 1$ є агентом, що підсилює імунну відповідь	Два випробування( <a href="#">NCT04252274</a> , 2/5/20; <a href="#">ChiCTR2000029541</a> , 2/3/20)

Ремдесивір	Gilead	Фосфорамідатні проліки аналогу аденіну, який використовують для спалахів вірусу Ебола і Марбург (структура, аналогічна схваленим інгібіторам зворотної транскриптази ВІІ)	Два випробування ( <a href="#">NCT04252664</a> , 2/5/20; <a href="#">NCT04257656</a> , 2/6/20)
Хлорохін або гідроксихлорохін	ShanghaiZhongxiPharmaceutical, ShanghaiZiyuanPharmaceutical, WuhanWuyaoPharmaceutical	Інгібітор ендосомального підкислення	Щонайменшедесятьвипробувань (e.g., <a href="#">ChiCTR2000029826</a> , 2/2/20; <a href="#">NCT04261517</a> , 2/14/20)
Метилпреднізолон	Generic	Синтетичний кортикостероїд, який зв'язується з ядерними рецепторами, щоб послабити прозапальні цитокіни	Одне випробування ( <a href="#">NCT04263402</a> , 2/10/20)
Інтерферон альфа-2b окремо або в комбінації з лопінавіром / ритонавіром і рибавирином	Biogen, Merck	Інтерферон альфа-2b є рекомбінантний цитокін з противірусними властивостями; рибавірін є похідним гуаніну, як зазначено вище	Два випробування ( <a href="#">NCT04254874</a> , 2/5/20; <a href="#">ChiCTR2000029308</a> , 1/23/20)
Камрелізумаб татимозін	Incyte, Shanghai Hengrui Pharmaceutical	Камрелізумаб являє собою гуманізоване моноклональне антитіло (mAb), націлене на PD-1.	Два випробування ( <a href="#">ChiCTR2000029806</a> , 2/14/20; <a href="#">NCT04268537</a> , 2/14/20)
Тоцилізумаб	ChugaiPharmaceutical, ZhejiangHisun Pharmaceutical, JiangsuQyunBio-Pharmaceutical	Гуманізоване моноклональне антитіло націлене на mAb інтерлейкіна-6	Одне випробування. ( <a href="#">ChiCTR2000029765</a> , 2/13/20)



## Додаток 3

**Підтримуюча терапія і противірусне лікування госпіталізованих пацієнтів з підозрою або підтвердженням COVID-19**

<b>Клінічна категорія</b>	<b>Підтримуюча терапія</b>	<b>Додаткова противірусна терапія</b>	<b>Запобіжні заходи</b>
<p><b>Підозра на COVID-19</b></p> <p><b>Симптоми від легкого до помірного ступеня (без задишки)</b></p> <p><b>Поза групою ризику (3)</b></p> <p><b>Приклад</b></p> <p><b>Госпіталізація по суспільним нормам</b></p>	<p>Симптоматична (паліативна) терапія</p>	<p>Ні</p>	<p>Парацетамол першочергово (звичайна доза) і нестероїдні протизапальні засоби з обережністю (якщо дійсно потрібно)</p>
<p><b>Підозра на COVID-19</b></p> <p><b>Симптоми від легкого до помірного ступеня (без задишки)</b></p> <p><b>Група ризику (1)</b></p> <p><b>або</b></p> <p><b>Підозра на COVID-19 і тривожні симптоми (задишка)</b></p>	<p>Індивідуальне обговорення, якщо можливо з фахівцем з інфекційних захворювань, можливість почати емпіричну противірусну терапію, в разі затримки тестів (очікується, що противірусна терапія буде більш ефективною, якщо починати її на ранніх стадіях захворювання). Якщо ви вирішили лікуватися емпірично, дотримуйтесь варіантів лікування, як описано для «ПІДТВЕРДЖЕНИХ ВИПАДКІВ».</p>		

<p><b>Підтверджено COVID-19</b>  <b>Хвороба легкої і середньої</b>  <b>тяжкості (немає потреби в кисні /</b>  <b>немає ознак пневмонії)</b>  <b>Група ризику (2)</b></p>	<p>Симптоматична  (паліативна) терапія</p>	<p>Рекомендуємо почати з  гідроксихлорохіну  (Plaquenil®)  <b>ЯКЩО НЕ МАЄ</b>  <b>ПРОТИПОКАЗАНЬ:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 400 мг при підозрі / діагнозі;</li> <li>• 400 мг через 12 годин;</li> <li>• 200 мг два рази на день до 5-го дня.</li> </ul> <p><b>Важливо</b>  припинити приймати  гідроксихлорохін, якщо проходить  лікування вдома.</p> <p>Якщо гідроксихлорохін недоступний,  при постановці діагнозу, приймайте  хлорохіна 600 мг (10 мг / кг) і 300 мг  (5 мг / кг) через 12 год, потім 300 мг  (5 мг / кг) два рази на день до  5-го дня або хлорохін фосфат 1000  мг при постановці діагнозу і 500 мг  через 12 годин, потім 300 мг два рази  на день аж до кінця лікування.</p>	<p>Протипоказання:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- QTc&gt; 500 мсек;</li> <li>- взаємодія з  препаратами(необхідно  перевірити на <a href="http://www.covid19-druginteractions.org">http://www.covid19-  druginteractions.org</a>  (Ліверпуль)).</li> </ul> <p>Потенціал взаємодії  гідроксихлорохіну,  ймовірно, такий же, як і  хлорохіна.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- міастенія;</li> <li>-порфірія;</li> <li>-патологія сітківки;</li> <li>-епілепсія.</li> </ul> <p><b>Важливо:</b></p> <p>Немає протипоказань при  вагітності (великий досвід  застосування хлорохіну);  розглянути баланс ризику  / позитивної динаміки  Необхідно виконувати  ЕКГ щодня, якщо  початковий QTc 450-500  мсек, і біохімію  відповідно до основних  захворювань.</p>
--	--	---	---

<p><b>Підтверджено COVID-19</b>  <b>Тяжка ступінь</b>  <b>≥ 1 з наступних:</b>  <b>Частота дихання ≥30 / хв</b>  <b>(дорослі); ≥40 / хв (діти</b>  <b>&lt;5)</b>  <b>Насичення крові киснем ≤93%</b>  <b>Співвідношення PaO<sub>2</sub> / FiO<sub>2</sub> &lt;300</b>  <b>Легені інфільтрують &gt; 50%</b>  <b>легеневого поля протягом 24-48</b>  <b>годин</b></p>	<p>Оптимальна підтримуюча терапія в лікарняній палаті (або відділенні інтенсивної терапії);</p> <p>Забезпечити киснем;</p> <p>Ретельно продумайте антибіотики або протигрибкові препарати відповідно до місцевої епідеміології.</p>	<p>Рекомендуємо почати вводити гидроксихлорохін (Plaquenil®) <b>ЯКЩО НЕ МАЄ ПРОТИПОКАЗАНЬ:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 400 мг при постановці діагнозу;</li> <li>• 400 мг через 12 годин;</li> <li>• після 200 мг два рази на день до 5-го дня;</li> </ul> <p><b>Примітка:</b> якщо гидроксихлорохін недоступний, розгляньте основу хлорохіна 600 мг (10 мг / кг) при постановці діагнозу і 300 мг (5 мг / кг) через 12 год, потім 300 мг (5 мг / кг) до двох разів на день до 5-го дня</p> <p><b>АБО</b></p> <p>хлорохін фосфат 1000 мг при постановці діагнозу і 500 мг через 12 годин, потім 300 мг два рази на день до 5-го дня.</p> <p>Розглянемо лопінавір / ритонавір 400/100 мг (= 2 таблетки 200/50 мг) 2 рази на день</p> <p>в якості другого варіанту, якщо протипоказано гидроксихлорохін / хлорохін (перевірте також взаємодію препарату!) або у дітей &lt;10 кг (за рекомендацією IDS).</p>	<p>Протипоказання:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- QTc &gt; 500 мсек;</li> <li>- взаємодія з препаратами (необхідно перевірити на <a href="http://www.covid19-druginteractions.org">http://www.covid19-druginteractions.org</a> (Ліверпуль)).</li> </ul> <p>Потенціал взаємодії гидроксихлорохіну, ймовірно, такий же, як і хлорохіна</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- міастенія;</li> <li>- порфірія;</li> <li>- патологія сітківки;</li> <li>- епілепсія.</li> </ul> <p><b>Важливо:</b></p> <p>Немає протипоказань при вагітності (великий досвід застосування хлорохіну); розглянути баланс ризику / позитивної динаміки</p> <p>Необхідно виконувати базову біохімію щодня і ЕКГ, якщо початковий QTc &gt; 450 мсек (+ інші зазначені дослідження).</p> <p>Уникайте хінолонів і макролідів, якщо це</p>
---	---	---	---

			можливо, ретельно контролюйте QT, якщо потрібні ці антибіотики.
<p><b>Підтверджено COVID-19</b>  <b>Критичний стан</b>  <b>≥ 1 з наступних:</b></p> <p><b>Гострий респіраторний дистрес-синдром</b></p> <p><b>Сепсис</b></p> <p><b>Змінена свідомість</b></p> <p><b>Поліорганна недостатність</b></p>	<p>Оптимальна підтримуюча терапія у відділенні інтенсивної терапії;</p> <p>Механічна вентиляція;</p> <p>Специфічна профілактика і лікування ГРДС;</p> <p>Відстежувати вторинні бактеріальні та опортуністичні (<i>Aspergillus</i>) інфекції;</p> <p>Профілактика наступного фіброзу легенів;</p> <p><b>Важливо:</b> тривають дослідження з дексаметазоном, тоцілізумаб, ... в цій найбільш критичною групі</p>	<p>Ремдесивір (застосування досліджуваного препарату):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• навантажувальна доза 200 мг (4 протягом 30 хв);</li> <li>• 100 мг від 2 до 10 днів;</li> </ul> <p>Якщо Ремдесивір недоступний:</p> <p>Розглянемо (гідрокси) хлорохін подрібнений в назогастральній трубці при тому ж дозуванні, що і вище, замінити на Ремдесивір, якщо він стане доступний.</p> <p>Так як клінічна ефективність (гідрокси) хлорохіна не доведена, потрібна обережність в разі ниркової / печінкової / серцевої недостатності, і стриманість в таких ситуаціях є кращим.</p>	<p>На даний момент дуже обмежений доступ до ремдесивіру (тривала затримка поставки) і дуже суворі критерії, випущені Gilead Sciences.</p> <p><b>Критерії включення</b>  ICU + підтвердження SARS-Cov-2 методом ПЛР + штучна вентиляція легенів</p> <p><b>Критерій виключення:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Свідоцтво МФ</li> <li>- потреба в інотропних засобах;</li> <li>- Кліренс ендogenous креатиніну &lt;30 мл / хв, діаліз або гемодіалізація;</li> <li>- Трансамінази &gt; 5X ULN;</li> <li>- одночасний прийом препарату лопінавір / ритона вір.</li> </ul> <p>Це означає, що більшість (якщо не всі) пацієнти у відділенні інтенсивної терапії не матимуть можливості.</p>

			<p>Є ще обмежена інформація про взаємодію з лікарських препаратів.</p> <p>Оцінка ризику та позитивної динаміки повинна проводитися індивідуально.</p> <p>Рекомендується ретельний моніторинг токсичності ремдесивіра або зниження ефективності супутнього препарату.</p> <p>Перевірте також взаємодію з Ремдесивір на <a href="http://www.covid19-druginteractions.org">http://www.covid19-druginteractions.org</a> (Ліверпуль).</p>
--	--	--	--

## Додаток 4

## Медикаментозна терапія підтвердженого діагнозу COVID-19 різних країн

Ступінь важкості пацієнта	Італія	Франція	Нідерланди	Швейцарія	Китай
Легкий, середній ступінь важкості Немає групи ризику	Не застосовується антивірусна терапія	Не застосовується антивірусна терапія	Не застосовується антивірусна терапія	Не застосовується антивірусна терапія	Не застосовується антивірусна терапія
Легкий, середній ступінь важкості Група ризику	loripavir/ritonavir + chloroquine / hydroxychloroquine протягом 5-7 днів	loripavir/ ritonavir – тривалість в залежності від клінічної ситуації	chloroquine / hydroxychloroquine протягом 5 днів	Не згадується	Не згадується
Важкий перебіг	Remdesivir + chloroquine / hydroxychloroquine протягом від 5 до 20 днів, якщо Remdesivir відсутній, то loripavir/ritonavir + chloroquine / hydroxychloroquine від 5 до 20 днів	Remdesivir в залежності від клінічної ситуації	chloroquine навантажувальна доза перший день 600- 300 мг, потім 300 мг протягом 4 днів (сумарно 5 днів) Препарат другої лінії: loripavir/ ritonavir (10-14 днів)	Lopinavir/ ritonaviratazanavir/ ritonavir як препарати другої лінії	loripavir/ ritonavir 200 мг/ 50 мг 2 табл 2 р на добу не більше 10 днів Ribavirin 500 мг на добу 2-3 р на добу не більше 10 днів chloroquinephosphate 500 мг 7 днів, арбідол 200 мг не більше 10 днів + імунотерапія Tocilizumab стартова доза 4-6 мг / кг (рекомендована доза 400 мг на 100 мл фіз. Р-ра) тривалість введення більш 60 хв. не більше 2х доз

<b>Критичний перебіг</b>	Remdesivir + chloroquine / hydroxychloroquine протягом від 5 до 20 днів, якщо Remdesivir відсутній, то lopinavir/ritonavir + chloroquine / hydroxychloroquine від 5 до 20 днів	Remdesivir тривалість в залежності від клінічної ситуації lopinavir / ritonavir тривалість в залежності від клінічної ситуації	Remdesivir (10 днів) + chloroquine (5 днів)	Remdesivir (10 днів) Друга лінія: (або пацієнти <65 років/ без супутньої патології) lopinavir/ ritonavir + chloroquine / hydroxychloroquine Tocilizumab , якщо проводиться вазопресорна підтримка	lopinavir/ ritonavir 200 мг/ 50 мг 2 табл 2 р на добу не більше 10 днів Ribavirin 500 мг на добу 2-3 р на добу не більше 10 днів chloroquinephosphate 500 мг 7 днів, арбідол 200 мг не більше 10 днів + імунотерапія Tocilizumab початкова доза 4-6 мг/кг (рекомендована доза 400 мг на 100 мл фіз. р- ру) тривалість введення більш 60 хв. не більше 2х доз
--------------------------	--	---	---	--	---

**Рекомендовані схеми лікування в залежності від ступеня важкості захворювання**

Форма захворювання	Можливі варіанти схем лікування
<b>Легкі форми (ураження тільки верхніх відділів дихальних шляхів) у пацієнтів молодше 60 років без супутніх хронічних захворювань</b>	Рекомбінантний інтерферон альфа
<b>Легкі форми (ураження тільки верхніх відділів дихальних шляхів) у пацієнтів старше 60 років або пацієнтів з супутніми хронічними захворюваннями</b>	Схема 1: Хлорохін або Схема 2: Гідроксихлорохін
<b>Середньо-важкі форми (пневмонія без дихальної недостатності) у пацієнтів молодше 60 років без супутніх хронічних захворювань</b>	Схема 1: Хлорохін або Схема 2: Гідроксихлорохін
<b>Середньо-важкі форми (пневмонія без дихальної недостатності) у пацієнтів старше 60 років або пацієнтів з супутніми хронічними захворюваннями</b>	Схема 1: Гідроксихлорохін + азитроміцин або Схема 2: Лопінарвір / ритонавір + рекомбінантний інтерферон бета-1b
<b>Важкі форми (пневмонія з розвитком дихальної недостатності, ГРДС, сепсис)</b>	Схема 1: Гідроксихлорохін + азитроміцин +/- тоцілізумаб або Схема 2: Лопінарвір / ритонавір + рекомбінантний інтерферон бета-1b;



