

ФАРМАКОТЕРАПИЯ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ (COVID – 19) В УСЛОВИЯХ СТАЦИОНАРЕ

**Каменева Татьяна Рудольфовна, к.м.н., доцент,
клинический фармаколог ГБУЗ «ГКБ им. М.П. Кончаловского ДЗМ»**

21 апреля 2020 г.

План: Лечение COVID – 19

- Этиотропная терапия
 - Патогенетическая терапия
 - Симптоматическая терапия
 - Антибактериальная терапия при присоединении вторичной бактериальной терапии
 - Особенности фармакотерапии у пациентов с септическим шоком
 - Медикаментозная профилактика у медицинских работников
- 

Нормативные ссылки по COVID-19:

- Временные методические рекомендации МЗ РФ «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Версия 5, 08.04.2020г. – 99с.
- Рекомендации Всемирной организации здравоохранения по тактике ведения тяжелой острой респираторной инфекции при подозрении на COVID-19: временное руководство, Версия от 13.03.2020г., 44с.
- Руководство по профилактике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Первая академическая клиника Университетской школы медицины провинции Чжэцзян, 96с.

Клинические варианты COVID – 19 в условиях стационара:

- Средне-тяжелые формы (пневмония без дыхательной недостаточности) у пациентов младше 60 лет без сопутствующих хронических заболеваний
 - Средне-тяжелые формы (пневмония без дыхательной недостаточности) у пациентов старше 60 лет или пациентов с сопутствующими хроническими заболеваниями
 - Тяжелые формы (пневмония с развитием дыхательной недостаточности, ОРДС, сепсис)
- 

Этиотропная терапия COVID – 19 (1):

| Препарат (МНН) | Механизм действия | Схемы назначения | Противопоказания, особые указания, побочные эффекты |
|---|---|---|--|
| Препараты для лечения малярии и некоторых системных заболеваний соединительной ткани | | | |
| Гидроксихлорохин | Блокирует репликацию вируса, подавляет его цитопатическое действие и предотвращает стимуляцию неспецифического воспалительного ответа, которая отмечена у пациентов с COVID-19. | 400 мг 2 раза в первые сутки (утро, вечер), затем 200 мг 2 раза в сутки (утро, вечер) в течение 6 дней | Часто вызывают нарушение сна, анорексию, тромбоцитопению, головную боль. С осторожностью пациентам с удлинённым интервалом QT, нарушением сердечного ритма |
| Хлорохин | | 500 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней | |
| Мефлохин | | 1-й день: 250 мг 3 раза в день каждые 8 часов. 2-й день: 250 мг 2 раза в день каждые 12 ч. 3-й - 7-й дни: 250 мг 1 раз в день в одно и то же время. | |

Этиотропная терапия COVID – 19 (2):

| Препарат (МНН) | Механизм действия | Схемы назначения | Противопоказания, особые указания, побочные эффекты |
|---|--|---|---|
| Препараты для лечения ВИЧ-инфекции | | | |
| Лопинавир + Ритонавир | 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 | Назначение лопинавира/ритонавира больным с ВИЧ-инфекцией только по согласованию с врачом СПИД Центра. Необходимо учитывать лекарственное взаимодействие с др. препаратами. |

Этиотропная терапия COVID – 19 (3):

| Препарат (МНН) | Механизм действия | Схемы назначения | Противопоказания, особые указания, побочные эффекты |
|-----------------------------------|--|---|--|
| Интерфероны | | | |
| Рекомбинантный интерферон бета-1b | Обладает противовирусным и иммуномодулирующим эффектом | 0.25 мг/мл (8 млн МЕ) подкожно в течение 14 дней (всего 7 инъекций) | Часто вызывает гриппоподобный симптомокомплекс, реакции в месте введения препарата |
| Рекомбинантный интерферон альфа | Обладает местным иммуномодулирующим, противовоспалительным и противовирусным действием | По 3 капли в каждый носовой ход (3000 МЕ) 5 раз в день в течение 5 дней | |

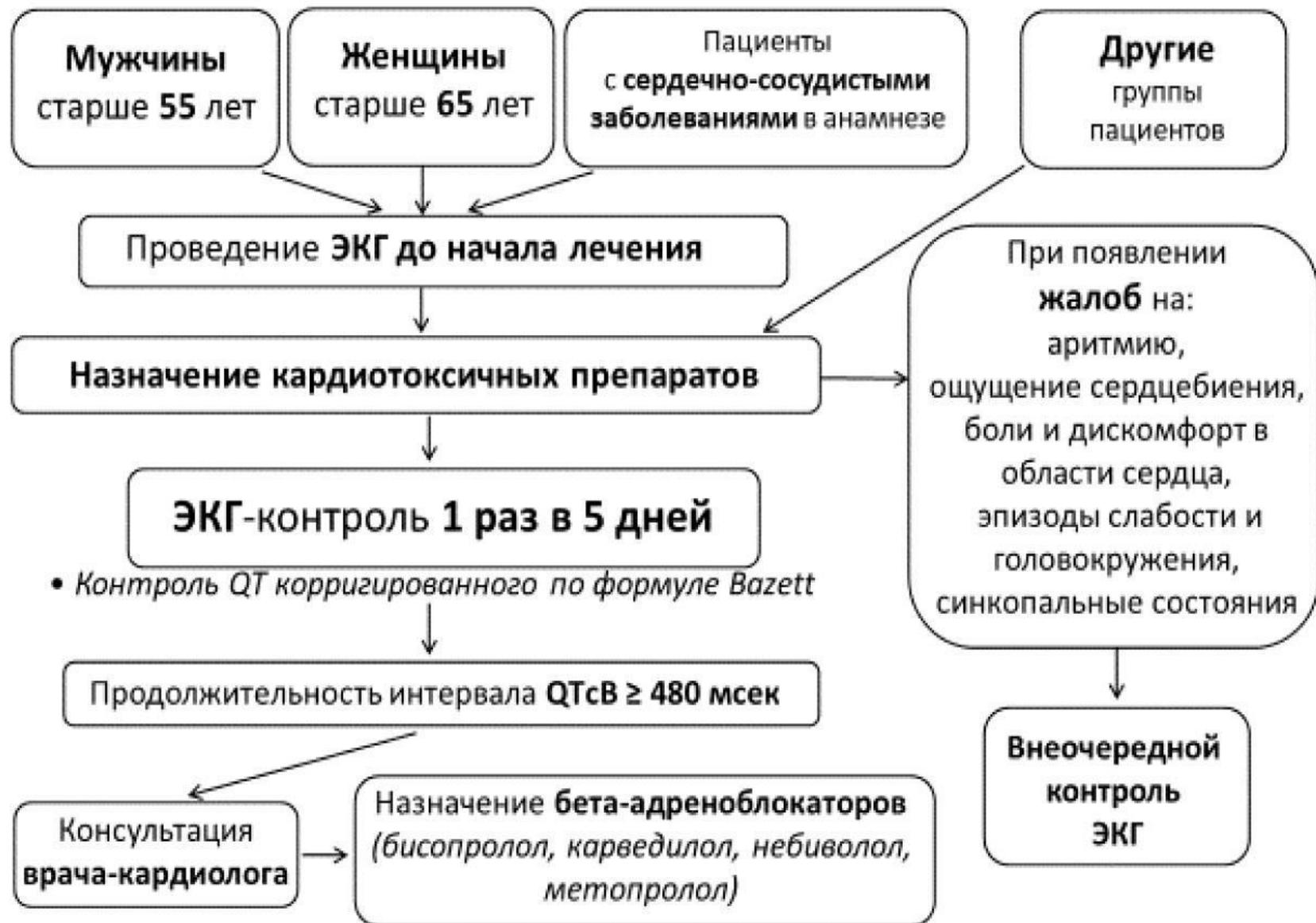
РЕКОМЕНДОВАННЫЕ СХЕМЫ ЭТИОТРОПНОЙ ТЕРАПИИ COVID – 19 В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ТЯЖЕСТИ ЗАБОЛЕВАНИЯ

| Форма заболевания | Возможные варианты схем лечения |
|--|---|
| Средне-тяжелые формы (пневмония без дыхательной недостаточности) у пациентов младше 60 лет без сопутствующих хронических заболеваний | Схема 1: Гидроксихлорохин ИЛИ Схема 2: Хлорохин ИЛИ Схема 3: Мефлохин |
| 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: Мефлохин + азитромицин ИЛИ Схема 3: Лопинавир/ритонавир + рекомбинантный интерферон бета-1b |
| Тяжелые формы (пневмония с развитием дыхательной недостаточности, ОРДС, сепсис) | Схема 1: Гидроксихлорохин + азитромицин +/- тоцилизумаб ИЛИ Схема 2: Мефлохин + азитромицин +/- тоцилизумаб ИЛИ Схема 3: Лопинавир/ритонавир + рекомбинантный интерферон бета-1b +/- тоцилизумаб; |

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ, КОТОРЫЕ ЗАПРЕЩЕНЫ ИЛИ НЕ ЖЕЛАТЕЛЬНО ПРИНИМАТЬ С ЭТИОТРОПНОЙ ТЕРАПИЕЙ COVID 19

| МНН лекарственного препарата | Этиотропная терапия COVID 19 | |
|---|------------------------------|------------------|
| | Лопинавир/ритонавир | Гидроксихлорохин |
| Антиаритмики | | |
| Амиодарон | Запрещено | Запрещено |
| Антикоагулянты и дезагреганты | | |
| Апиксабан | Запрещено | Не желательно |
| Клопидогрел | Запрещено | Не желательно |
| Ривароксабан | Запрещено | Не желательно |
| Тикагрелор | Запрещено | Не желательно |
| Антиконвульсанты | | |
| Карбамазепин | Не желательно | Запрещено |
| Снотворные и седативные средства | | |
| Мидазолам | Запрещено | Разрешено |
| Гиполипидемические средства | | |
| Симвастатин | Запрещено | Разрешено |
| Иммунодепрессивные средства | | |
| Сиролимус | Запрещено | Не желательно |
| Глюкокортикостероиды для местного применения | | |
| Будесонид | Запрещено | Разрешено |
| Флутиказон | Запрещено | Разрешено |

Контроль кардиотоксичности при применении хлорохина, гидроксихлорохина, мефлохина, макролидов, фторхинолонов



Патогенетическая терапия COVID – 19 (1):

Регидратация:

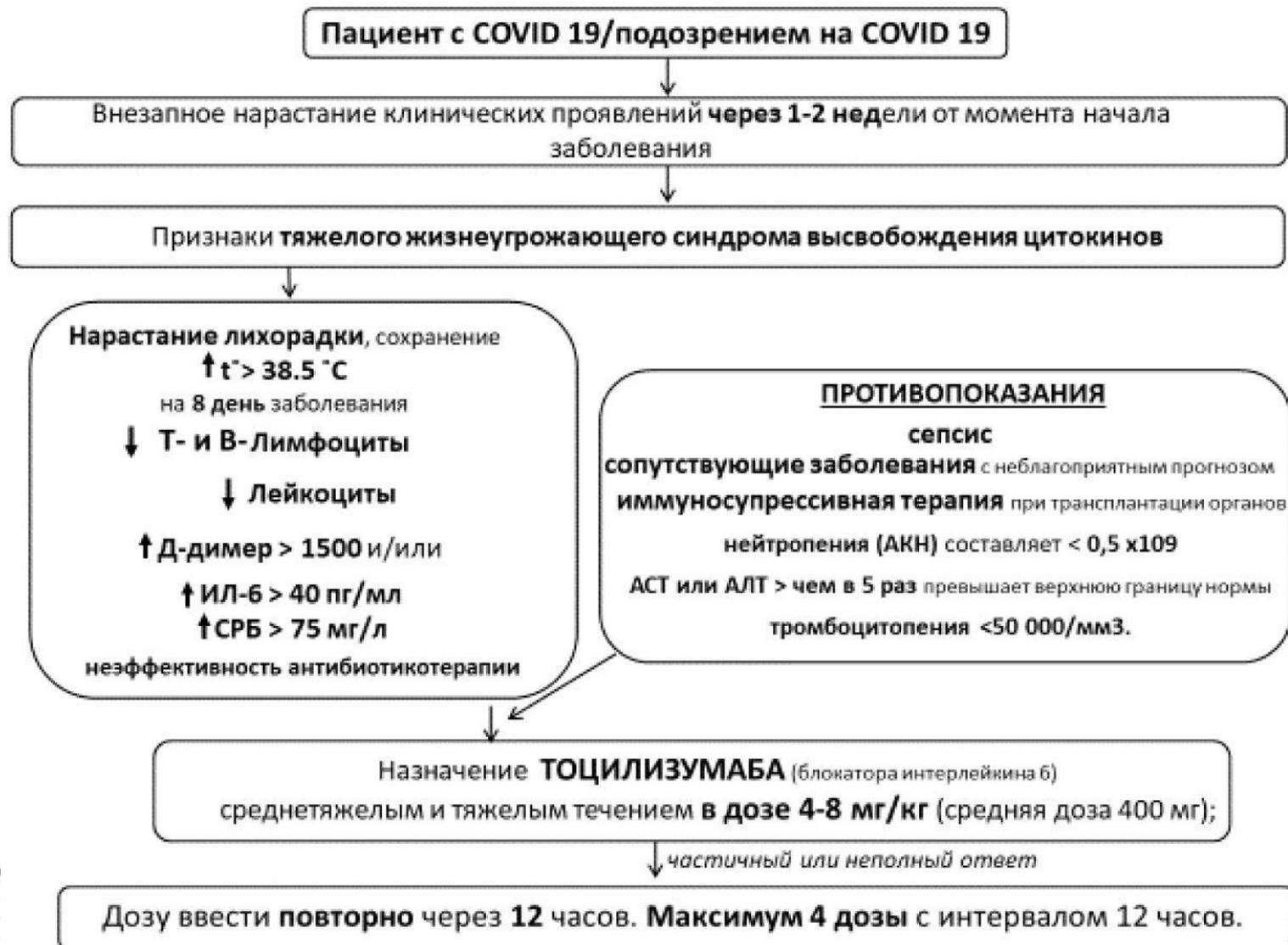
- Необходимо обеспечивать достаточное поступление жидкости в организм.
- Восполнение суточной потребности в жидкости необходимо обеспечивать преимущественно за счет пероральной регидратации
- Суточная потребность в жидкости необходимо рассчитывать с учетом лихорадки, одышки, потерь жидкости при диарее, рвоте
- В среднем достаточное количество жидкости (1,5 - 2 литра в сутки и более, если нет противопоказаний по соматической патологии)
- При выраженной интоксикации, а также при дискомфорте в животе, тошноте и/или рвоте показаны энтеросорбенты
- У пациентов в тяжелом состоянии при наличии показаний необходимо проводить инфузионную терапию
- Объем инфузионной терапии должен составлять 10 - 15 мл/кг/сутки
- Следует с осторожностью подходить к инфузионной терапии, поскольку избыточные трансфузии жидкостей могут ухудшить насыщение крови кислородом, особенно в условиях ограниченных возможностей искусственной вентиляции легких, а также спровоцировать или усугубить проявления ОРДС.
- При проведении инфузионной терапии важное значение имеет скорость введения жидкости. Чем меньше скорость введения жидкости, тем безопаснее для пациента
- В условиях проведения инфузионной терапии необходимо оценивать суточный диурез, динамику артериального давления, изменения аускультативной картины в легких, гематокрита (не ниже 0.35/л)
- Необходимо оценивать нутритивный статус пациента - при необходимости методом зондового питания с использованием стандартных и полуэлементарных жидких смесей для энтерального питания. Питание должно быть частым и дробным для исключения переполнения желудка и уменьшения экскурсии легких

Патогенетическая терапия COVID – 19 (2):

В патогенезе ОРДС основную роль играет избыточный ответ иммунной системы со стремительно развивающимся тяжелым жизнеугрожающим синдромом высвобождения цитокинов

| Препарат (МНН) | Механизм действия | Схемы назначения | Противопоказания, особые указания, побочные эффекты |
|----------------|--|---|---|
| Тоцилизумаб | 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 разводят в 100 мл 0,9% раствора NaCl, вводят внутривенно капельно в течение 60 минут, при недостаточном эффекте повторить введение через 12 ч. Однократно вводить не более 800 мг. | Противопоказан пациентам с другими активными инфекциями |

Патогенетическая терапия COVID – 19 (2):



Патогенетическая терапия COVID – 19 (3):

- отмечается высокий риск развития ДВС и венозной тромбоэмболии
- необходимо включать в схемы терапии таких пациентов препараты низкомолекулярного гепарин
- критерием назначения препаратов могут быть совокупные изменения в общем анализе крови (тромбоцитопения) и коагулограмме (повышение уровня Д-димера, протромбинового времени) или риск развития коагулопатии, который был стратифицирован по шкале сепсис-индуцированной коагулопатии (СИК)

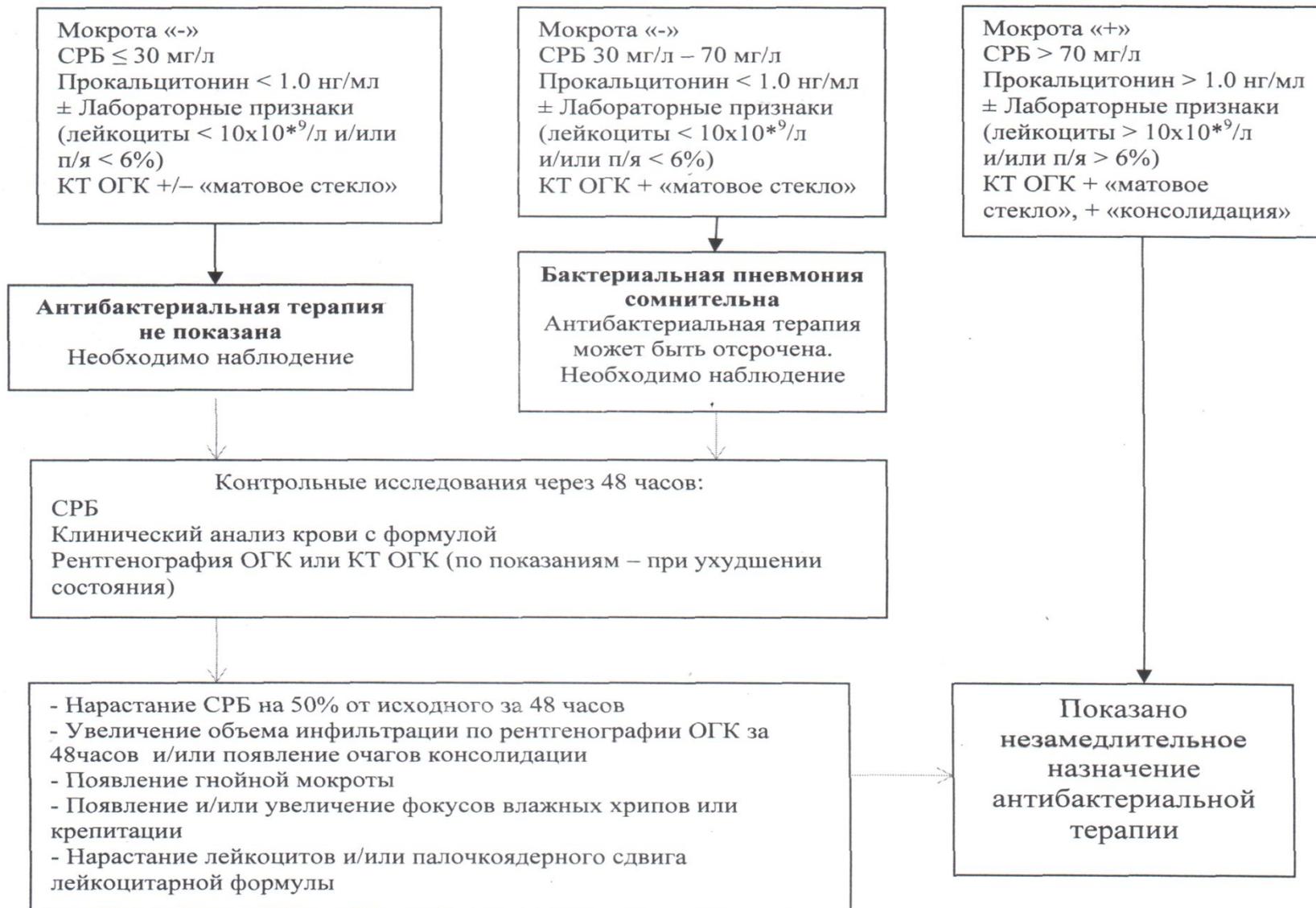
Диагностические критерии сепсис-индуцированной коагулопатии

| Параметр | Баллы | Диапазон значений |
|---------------------------------------|-------|-------------------|
| Тромбоциты ($\times 10^9/\text{л}$) | 2 | < 100 |
| | 1 | $100 < 150$ |
| МНО | 2 | $> 1,4$ |
| | 1 | 1,2 1,4 |
| Шкала SOFA | 2 | 2 |
| | 1 | 1 |
| Общее количество баллов для СИК | | 4 |

Симптоматическая терапия терапия COVID – 19:

- Купирование лихорадки (жаропонижающие препараты - парацетамол)
- Бронхолитическая ингаляционная терапия (с использованием небулайзера) с использованием сальбутамола, фенотерола, с применением комбинированных средств (ипратропия бромид+фенотерол) целесообразна при наличии бронхообструктивного синдрома.
- С целью улучшения отхождения мокроты при продуктивном кашле назначают мукоактивные препараты (ацетилцистеин, амброксол, карбоцистеин)
- Комплексная терапия ринита и/или ринофарингита (увлажняющие/элиминационные препараты, назальные деконгестанты)

Алгоритм принятия решения о назначении антибактериальной терапии у госпитализированных пациентов с COVID-19/подозрением на COVID-19



Шкала стратификации госпитализированных пациентов с учетом наличия факторов риска полирезистентных возбудителей

| Тип пациента | Тип I | Тип II |
|---|--|--|
| Характер инфекции | Внебольничная | Внебольничная с факторами риска ПРВ |
| Обращение за медицинской помощью или госпитализация | Не было обращений за медицинской помощью в течение последних 3 месяцев | Обращение за медицинской помощью (дневной стационар поликлиники, гемодиализ, нахождения в учреждениях длительного ухода) или госпитализация в течение последних 3 месяцев |
| Терапия антибиотиками более 1 суток | Не было АБТ в течение последних 90 дней | Предшествующая АБТ (в последние 90 дней) |
| Характеристика пациента | Пациенты без тяжелой сопутствующей патологии | Тяжелая сопутствующая патология (ХБП, цирроз печени, сахарный диабет, тяжелая хроническая патология легких (ХОБЛ, БА, бронхоэктазы), застойная сердечная недостаточность, алкогольная висцеропатия, наркомания, ВИЧ) |
| Дополнительные факторы риска ПРВ | Нет | Поездка за границу в регион с высоким уровнем ПРВ |

*Обозначения: АБТ – антибактериальная терапия;
ПРВ – полирезистентные возбудители*

Протоколы стартовой эмпирической антибактериальной терапии бактериальной пневмонии при SARS-CoV-2 – ассоциированном повреждении легких пациенту с COVID-19/подозрением на COVID-19 с учетом стратификации по наличию риска полирезистентных возбудителей **в отделении реанимации и интенсивной терапии**

| Тип I | Тип II |
|---|--|
| <p>- Цефтаролин 600мг 2 р/сут в/в</p> <p style="text-align: right;">или</p> <p>- Цефепим 2г 2 р/сут в/в</p> <p style="text-align: right;">или</p> <p><u>Антистрептококковый цефалоспорин III поколения:</u></p> <p>-Цефотаксим 2г 3-4 р/сут в/в или</p> <p>-Цефтриаксон 2г 1-2р/сут в/в или</p> <p style="text-align: right;">или</p> <p><u>Ингибиторзащищенный пенициллин:</u></p> <p>Амоксициллин/клавуланат 1,2 г 3р/сут в/в</p> <p style="text-align: center;">+</p> | <p>-Цефтаролин 600мг 2 р/сут в/в</p> <p style="text-align: right;">или</p> <p><u>Ингибиторзащищенный цефалоспорин:</u></p> <p>-Цефепим/сульбактам 2-4г 2 р/сут в/в или</p> <p>-Цефотаксим/сульбактам 1.5г-3г 3-4р/сут в/в или</p> <p>-Цефтриаксон/сульбактам 1.5г-3г 1-2р/сут в/в</p> <p style="text-align: right;">или</p> <p><u>Карбапенем I группы:</u></p> <p>-Эртапенем 1г раз/сут в/в</p> <p style="text-align: center;">+</p> |
| <p><u>Макролид:</u></p> <p>-Азитромицин 500мг 1р/сут в/в или</p> <p>-Кларитромицин 500мг 2р/сут в/в</p> <p style="text-align: right;">или</p> <p><u>Антипневмококковый фторхинолон:</u></p> <p>-Левифлоксацин 500мг 2р/сут в/в или</p> <p>-Моксифлоксацин 400мг 1р/сут в/в</p> | <p><u>Антипневмококковый фторхинолон:</u></p> <p>-Левифлоксацин 500мг 2р/сут в/в или</p> <p>-Моксифлоксацин 400мг 1р/сут в/в</p> |

- дозы и кратность введения антимикробных препаратов следует корректировать у пациентов с печеночной и почечной недостаточностью в соответствии с Инструкцией по применению лекарственных препаратов

Протоколы стартовой эмпирической антибактериальной терапии бактериальной пневмонии при SARS-CoV-2 – ассоциированном повреждении легких пациенту с COVID-19/подозрением на COVID-19 с учетом стратификации по наличию риска полирезистентных возбудителей в отделениях терапевтического профиля

| Тип I | Тип II |
|--|--|
| <p>-Ампициллин 1-2г 4 р/сут в/в, в/м или <u>Ингибиторзащищенный пенициллин:</u> - Амоксициллин/клавуланат 1,2г 3 р/сут в/в или -Ампициллин/сульбактам 1.5г-3г 3-4 р/сут в/в, в/м или <u>Антистрептококковый цефалоспорин III поколения:</u> -Цефотаксим 1-2г 3р/сут в/в, в/м или -Цефтриаксон 1-2г 1р/сут в/в, в/м и ±</p> | <p><u>Ингибиторзащищенный пенициллин:</u> Амоксициллин/клавуланат 1,2г 3 р/сут в/в или -Ампициллин/сульбактам 1,5-3г 3-4 р/сут в/в, в/м или <u>Ингибиторозащищенный цефалоспорин III поколения:</u> -Цефотаксим/сульбактам 1.5г-3г 3-4р/сут в/в или -Цефтриаксон/сульбактам 1.5г-3г 1-2р/сут в/в ±</p> |
| <p><u>Макролид:</u> -Азитромицин 500мг 1р/сут per os или -Кларитромицин 500мг 2р/сут per os</p> | <p><u>Антипневмококковый фторхинолон:</u> -Левифлоксацин 500мг 1р/сут per os, в/в или -Моксифлоксацин 400мг 1р/сут per os, в/в</p> |

•дозы и кратность введения антимикробных препаратов следует корректировать у пациентов с печеночной и почечной недостаточностью в соответствии с Инструкцией по применению лекарственных препаратов

Особенности фармакотерапии у пациентов с септическим шоком

- При септическом шоке следует незамедлительно осуществить внутривенную инфузионную терапию кристаллоидными растворами (30 мл/кг/сутки, с высокой начальной скоростью инфузии - 1 л жидкости в течение 30 минут или менее)
- Если состояние пациента в результате болюсной инфузии растворов не улучшается и появляются признаки гиперволемии, то необходимо сократить объемы вводимых растворов или прекратить инфузию
- Не рекомендуется использовать гипотонические растворы, декстраны или растворы гидроксиэтилкрахмала
- **Растворы для инфузионной терапии:**
 - сбалансированные кристаллоидные растворы (предпочтительнее)
 - несбалансированные растворы (изотонический раствор натрия хлорида, раствор Рингера)
 - альбумин (при снижении уровня альбумина ниже 20 г/л)
- Необходимо вести пациентов в нулевом или небольшом отрицательном балансе жидкости.
- При отсутствии эффекта от стартовой инфузионной терапии необходимо назначить вазопрессоры (норэпинефрин, эпинефрин и дофамин)
- Вазопрессоры рекомендуется вводить в минимальных дозах, обеспечивающих поддержку перфузии (т.е. систолическое артериальное давление > 90 мм рт.ст.)
- При рефрактерном шоке - невысокие дозы гидрокортизона (до 200 мг/сутки) или преднизолона (до 75 мг/сутки) и непродолжительные курсы
- Для поддержания отрицательного гидробаланса рекомендовано использованием диуретиков

РЕКОМЕНДОВАННЫЕ СХЕМЫ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ COVID-19

| Группа | Рекомендованная схема |
|--|--|
| Постконтактная профилактика у лиц при единичном контакте с подтвержденным случаем COVID-19 | <p>1. Гидроксихлорохин 1-й день: 400 мг 2 раза (утро, вечер), далее по 400 мг 1 раз в неделю в течение 3 недель;</p> <p>2. Мефлохин 1-й и 2-й дни: 250 мг 2 раза (утро, вечер), 3-й день: 250 мг в сутки, далее по 250 мг 1 раз в неделю в течение 3 недель.</p> |
| Профилактика COVID-19 у лиц, находящихся в очаге заражения | <p>1. Гидроксихлорохин 1-й день: 400 мг 2 раза с интервалом 12 ч, далее по 400 мг 1 раз в неделю в течение 8 недель;</p> <p>2. Мефлохин 1-й и 2-й дни: 250 мг 2 раза с интервалом 12 ч, 3-й день: 250 мг в сутки, далее по 250 мг 1 раз в неделю в течение 8 недель.</p> |

Заключение:

- ▣ Представленные рекомендации в значительной степени базируются на материалах по диагностике, профилактике и лечению COVID-19, опубликованных специалистами ВОЗ, китайского, американского и европейского центров по контролю за заболеваемостью, анализе отечественных и зарубежных научных публикаций, нормативно-правовых документах Минздрава России и Роспотребнадзора
- ▣ Лечение COVID-19 в соответствии с протоколами рекомендаций проводится в подтвержденных и вероятных случаях заболевания
- ▣ В рамках оказания медицинской помощи 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 состояний и осложнений осуществляется в соответствии с клиническими рекомендациями, стандартами медицинской помощи по данным заболеваниям, состояниям и осложнениям.
- ▣ Назначение этиотропной терапии, толицизумаба («off-label») необходимо осуществлять через Врачебную Комиссию после подписания информированного согласия пациентом