

Содержание

Что нового в руководстве?.....	4
Введение.....	6
Обзор COVID-19: Эпидемиология, клиническая картина и передача инфекции.....	9
Тестирование на инфекцию SARS-CoV-2.....	13
Профилактика и профилактика инфекции SARS-CoV-2.....	16
клиническая картина людей с инфекцией SARS-CoV-2.....	20
Уход за тяжелобольными пациентами с КОВИД-19.....	25
общие вопросы	27
Инфекционный Контроль.....	34
Лабораторная Диагностика.....	37
гемодинамика.....	39
Оксигенация и вентиляция легких.....	42
острое повреждение почек и заместительная почечная терапия.....	48
Фармакологических Вмешательств.....	49
Экстракорпоральная Мембранная Оксигенация.....	50
Терапевтическое ведение пациентов с COVID-19.....	51
Противовирусные препараты, которые находятся на стадии оценки для лечения КОВИД-19	57
Ремдесивир.....	59

Ремдесивир: Избранные Клинические	
Данные.....	63
Хлорохин или Гидроксихлорохин с Азитромицином или без него	
.....	68
Хлорохин или Гидроксихлорохин с Азитромицином или без него: избранные клинические данные	
.....	73
Ивермектин	
.....	84
лопинавир/ритонавир и другие ингибиторы протеазы ВИЧ	
.....	87
Лопинавир/Ритонавир: Избранные Клинические Данные	
.....	90
Таблица 2. Характеристика противовирусных препаратов, находящихся на стадии оценки для	
лечения КОВИД-19	93
Иммунотерапия в стадии оценки для лечения КОВИД-19	99
Продукты, полученные из крови, в настоящее время оцениваются для лечения КОВИД-19	101
Плазма Выздоровливающих	
.....	102
иммуноглобулины: SARS-CoV-2-специфичные	
.....	109
иммуноглобулины: не-SARS-CoV-2-специфичные	
.....	110
Мезенхимальных Стволовых Клеток	
.....	112
Скачано с сайта	
https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/	
на 10/14/2020	
<i>Рекомендации по лечению COVID-19</i>	
3	
Иммуномодуляторы в стадии оценки для лечения КОВИД-19	115
Кортикостероиды	
.....	116
Интерферонов (Альфа,	
Бета).....	123
Ингибитора Интерлейкина-1	

.....	127
Ингибиторов Интерлейкина-6	
.....	130
ингибиторы киназы: ингибиторы тирозинкиназы Брутона и ингибиторы киназы Януса ..	135
Таблица 3а. оцениваемая иммунотерапия для лечения КОВИД-19: клинические данные на сегодняшний день	
.....	140
таблица 3б. характеристики оцениваемой иммунотерапии при лечении КОВИД-19	161
Вспомогательная Терапия	
.....	174
Антитромботическая терапия у пациентов с COVID-19	
.....	175
Витамин	
С.....	181
Витамин D	
.....	183
цинковые добавки и КОВИД-19	185
Соображения по поводу некоторых сопутствующих лекарств у пациентов с COVID-19	188
КОВИД-19 и особые популяции	
.....	192
Особые соображения при беременности	
.....	193
особые соображения у детей	197
особые соображения у взрослых и детей, больных раком	
.....	201
особые соображения в области трансплантации твердых органов, трансплантации гемопоэтических стволовых клеток	
и клеточной терапии кандидаты, доноры и реципиенты	208
Особые соображения у людей с вирусом иммунодефицита человека	
.....	214
Приложение А, Таблица 1. COVID-19 члены группы рекомендаций по лечению	
.....	219
Приложение А, Таблица 2. Группа экспертов по руководящим принципам лечения COVID-19 раскрытие финансовой	

информации для компаний, связанных с лечением или диагностикой COVID-19
..... 221

Что нового в руководстве

Последнее Обновление: 9 Октября 2020 Года

Руководство по лечению коронавирусной болезни 2019 года (COVID-19) опубликовано в электронном формате

это может быть обновлено в соответствии с быстрыми темпами и растущим объемом информации, касающейся

лечение КОВИДА-19.

Группа по руководящим принципам лечения COVID-19 (the Panel) стремится

обновить этот документ до

убедитесь, что поставщики медицинских услуг, пациенты и эксперты по вопросам политики располагают самой последней информацией о оптимальное управление COVID-19 (см.

[Реестр Групп](#)

для списка членов

группы).

Новые разделы руководящих принципов и рекомендации, а также обновления

существующих разделов руководящих принципов являются

разрабатывается рабочими группами членов группы. Все рекомендации, включенные в руководство, таковы:

одобрено большинством членов группы (см.

[Введение](#)

для получения дополнительной информации о руководящих принципах

процесс развития).

Основные изменения, внесенные в руководящие принципы в течение последнего

месяца, заключаются в следующем:

[9 октября 2020 года](#)

Новые разделы руководящих принципов

[Терапевтическое ведение пациентов с COVID-19](#)

В этом разделе даются рекомендации по лечению КОВИД-19 в зависимости от тяжести заболевания.

болезнь. Она включает рекомендации по применению ремдесивира,

противовирусного средства, которое нацелено на тяжелые

коронавирус 2 острого респираторного синдрома (SARS-CoV-2) и Дексаметазон, кортикостероид, который

уменьшать воспаление. На новом рисунке (Рис.1) представлены рекомендации группы. Панель также

обсуждается обоснование, которое привело к каждой рекомендации, включая теоретические причины введения

комбинированная терапия в некоторых ситуациях.

[Особые соображения у людей с вирусом иммунодефицита человека](#)

В этом разделе обсуждаются профилактика, диагностика и лечение COVID-19 у людей с

вирус иммунодефицита человека (ВИЧ). Группа подчеркивает, что рекомендации по сортировке,

ведение и лечение COVID-19 у людей с ВИЧ такие же, как и у обычных людей.

население. Группа также рекомендует продолжать антиретровирусную терапию и профилактику для

оппортунистические инфекции, когда это возможно, у людей с ВИЧ, у которых развивается COVID-19, в том числе у

те, кто нуждается в госпитализации (AIII).

Основные обновления руководящих принципов

[Клиническая картина людей с инфекцией SARS-CoV-2](#)

Новый подраздел, озаглавленный "стойкие симптомы или заболевания после выздоровления после острого COVID-19".

был добавлен в этот раздел для описания появляющихся данных об этих симптомах. Группа отмечает, что

необходимы исследования, чтобы лучше понять патофизиологию и клиническое течение этих постинфекционных заболеваний

последствия и определить стратегии ведения пациентов.

[Общие соображения для тяжелобольных пациентов с COVID-19](#)

В этот раздел были добавлены два новых подраздела. Седативное лечение у пациентов с COVID-19

обеспечивает руководство для членов группы отделения интенсивной терапии (ОИТ) по следующим международным вопросам:

рекомендации по профилактике, выявлению и лечению боли, седации и Бреда. Другой новый

подраздел "синдром после интенсивной терапии" описывает спектр когнитивных, психиатрических и/или психических расстройств

физические недостатки, которые поражают выживших после критического заболевания и сохраняются после того, как пациент покидает отделение интенсивной терапии.

Другие обновления руководящих принципов

Следующие разделы были обновлены, чтобы включить новые данные из клинических испытаний, наблюдательной когорты

исследования или серия кейсов:

-

[Выздоровливающая Плазма](#)

-

[Мезенхимальные Стволовые Клетки](#)

Введение

Последнее Обновление: 9 Октября 2020 Года

Руководство по лечению COVID-19 было разработано для информирования клиницистов о том, как ухаживать за больными.

пациенты с COVID-19. Потому что клиническая информация об оптимальном ведении COVID-19 является

быстро развиваясь, эти руководящие принципы будут часто обновляться по мере публикации данных и других авторитетных источников.

информация становится доступной.

Рекомендации, содержащиеся в настоящих руководящих принципах, основаны на научных данных и экспертных заключениях.

Каждая рекомендация включает в себя две оценки: букву (А, В или С), которая указывает на силу рекомендация и римская цифра (I, II или III), указывающая на качество доказательств того, что поддерживает эту рекомендацию (см. таблицу 1).

Композиция Панели

Члены группы по руководящим принципам лечения COVID-19 (the Panel) были назначены группой сопредседатели, основанные на своем клиническом опыте и экспертных знаниях в области ведения пациентов, трансляционных и клиническая наука и / или разработка рекомендаций по лечению. В состав группы входят представители от федеральных агентств, медицинских и научных организаций, профессиональных обществ. Федеральный к числу учреждений и профессиональных обществ, представленных в группе, относятся::

- Американская ассоциация интенсивной терапии медсестры
- Американская ассоциация для дыхательного ухода
- Американский колледж груди врачей
- Американский колледж врачей неотложной помощи
- американское общество гематологии
- Американского торакального общества
- биомедицинских исследований и разработок
- центры по контролю и профилактике заболеваний
- Министерство обороны
- отдел по делам ветеранов
- пищевых продуктов и медикаментов
- инфекционные болезни общества Америки
- Национальные институты здравоохранения
- детских инфекционных болезней общества
- общество реаниматологии
- * Общество фармацевтов-инфекционистов

Включение представителей профессиональных обществ не означает, что их общества имеют

одобрил все элементы этого документа.

Имена, принадлежность и раскрытие финансовой информации членов группы и членов ex officio, а также как члены группы поддержки, они представлены в реестре групп и разделах раскрытия финансовой информации группы. директива.

Скачано с сайта

<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>

на 10/14/2020

Рекомендации по лечению COVID-19

7

Разработка руководящих принципов

Каждый раздел руководящих принципов разрабатывается рабочей группой членов группы экспертов, обладающих опытом в области область, рассматриваемая в разделе. Каждая рабочая группа несет ответственность за выявление соответствующей информации и опубликованной научной литературы и для проведения систематического, всестороннего обзора этой информации и литература. Рабочие группы предлагают обновить руководящие принципы на основе последней опубликованной информации

результаты исследований и развивающаяся клиническая информация.

Новые руководящие принципы разделы и рекомендации рассматриваются и

голосуются членами Совета с правом решающего голоса панель. Для включения в руководящие принципы рекомендация должна быть одобрена большинством членов группы экспертов.

Участники. Обновления существующих разделов, не влияющие на рейтинговые рекомендации, утверждаются

Сопредседатели группы без голосования группы. Члены группы обязаны вести все обсуждения в группе и

неопубликованные данные, рассмотренные при разработке руководящих принципов, являются конфиденциальными.

Способ синтеза данных и формулирования рекомендаций

Рабочие группы критически рассматривают и обобщают имеющиеся данные для выработки рекомендаций.

Рассматриваемые аспекты данных включают, но не ограничиваются ими, источник данных,

тип исследования (например, серия случаев, проспективные или ретроспективные когорты, рандомизированное контролируемое исследование), качество и пригодность методов, количество участников и наблюдаемые размеры эффекта. Каждый

рекомендации присваиваются два рейтинга в соответствии со схемой,

представленной в Таблице 1.

Таблица 1. Схема Рейтинговой Оценки Рекомендаций

рекомендации

а: сильная рекомендация для заявления

Б: умеренная рекомендация для заявления

в: факультативная рекомендация для заявления

I: одно или несколько рандомизированных исследований с клиническими результатами и / или валидированные лабораторные конечные точки

II: одно или несколько хорошо продуманных, неслучайных испытаний или наблюдательные когортные исследования

III: экспертное заключение

Для разработки рекомендаций, содержащихся в настоящих руководящих принципах, группа использует данные быстро растущего органа опубликованных исследований по КОВИДУ-19. Группа также в значительной степени опирается на опыт работы с другими заболеваниями,

дополненный развивающимся личным клиническим опытом работы с COVID-19.

В целом рекомендации, содержащиеся в настоящих руководящих принципах,

подразделяются на следующие категории:

*** Группа рекомендует использовать [пробел] для лечения COVID-19 (рейтинг).**

Рекомендации в этой категории основаны на данных клинических испытаний или большой когорты пациентов

исследования, демонстрирующие клиническую или вирусологическую

эффективность у пациентов с COVID-19, с

потенциальные выгоды перевешивают потенциальные риски.

• Нет достаточных данных для того, чтобы группа могла рекомендовать либо за, либо против использования

[пробел] для обработки COVID-19 (без рейтинга). Это утверждение не является рекомендацией; оно

используется в тех случаях, когда недостаточно данных для вынесения рекомендации.

• Группа рекомендует не использовать [бланк] для лечения КОВИД-19, за исключением случаев, когда

в клиническом исследовании (рейтинг). Эта рекомендация предназначена для вмешательства, которое не имеет четкого

продемонстрированной эффективности при лечении КОВИД-19 и / или имеет потенциальные проблемы безопасности. Еще

клинические испытания необходимы для дальнейшего определения роли вмешательства.

*** Группа рекомендует не использовать [бланк] для обработки COVID-19 (рейтинг).**

Эта рекомендация используется в тех случаях, когда имеющиеся данные ясно показывают озабоченность по поводу безопасности и/

или данные не показывают никакой пользы для лечения COVID-19.

Скачано с сайта

<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>

на 10/14/2020

Эволюционирующие знания о лечении COVID-19

В настоящее время не существует одобренных Управлением по контролю за продуктами и лекарствами препаратов для COVID-19. Однако, в настоящее время разрабатывается множество препаратов, одобренных по другим показаниям, а также множество исследуемых агентов. изучался для лечения COVID-19 в клинических испытаниях по всему миру. К этим испытаниям можно получить доступ

около

[ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov)

. Кроме того, поставщики услуг могут получить доступ и назначить исследуемые лекарства или агенты, которые одобрены или лицензированы для других показаний с помощью различных механизмов, включая аварийное использование Разрешения (EUAs), экстренные исследовательские приложения новых лекарств (EIND), сострадательное использование

или расширенные программы доступа с производителями лекарств и / или использование вне этикетки.

Когда это возможно, группа рекомендует, чтобы перспективные, неутвержденные или нелицензированные методы лечения COVID-19 следует изучать в хорошо разработанных, контролируемых клинических испытаниях. Это включает в себя лекарства, которые были одобрено или лицензировано для других показаний. Группа признает критическую важность клинических исследований. исследования по сбору фактических данных для решения оставшихся без ответа вопросов, касающихся безопасности и эффективности потенциальные методы лечения COVID-19. Однако группа также понимает, что многие пациенты и поставщики медицинских услуг

те, кто не может получить доступ к таким испытаниям, все еще ищут рекомендации относительно того, следует ли использовать эти агенты.

Большой объем данных и публикаций из рандомизированных контролируемых исследований, наблюдательных когорт и серии кейсов появляются очень быстрыми темпами, некоторые из них публикуются в рецензируемых журналах, другие - в виде рукописей, которые еще не прошли экспертную оценку и, в некоторых случаях, пресс-релизы. Группа постоянно рассматривает следующие вопросы: имеются данные и оценивается их научная строгость и обоснованность. Эти источники данных и опыта члены группы используются для определения того, являются ли новые рекомендации или изменения в текущем

рекомендации оправданны.

Наконец, важно подчеркнуть, что номинальные рекомендации по лечению в этих рекомендациях должны быть не будут считаться мандатами. Выбор того, что делать или не делать для отдельного пациента, в конечном счете является решением принимается пациентом и его лечащим врачом.

Скачано с сайта

<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>

на 10/14/2020

Рекомендации по лечению COVID-19

9

Обзор COVID-19: Эпидемиология, клиническая картина и передача инфекции

Последнее Обновление: 17 Июля 2020 Года

Эпидемиология

Пандемия COVID-19 взорвалась с тех пор, как впервые были зарегистрированы случаи заболевания в Китае в декабре 2019 года. По состоянию на июль 9, 2020, более 12 миллионов случаев COVID-19-вызванных тяжелым острым респираторным синдромом коронавируса

2 (SARS-CoV-2) инфекции-были зарегистрированы во всем мире, включая более 550 000 смертей. Случаи были

сообщается более чем в 180 странах, включая все 50 штатов Соединенных Штатов.

^{1,2}

Люди всех возрастов подвержены риску заражения и тяжелых заболеваний. Однако вероятность серьезного КОВИДА-19

заболеваемость выше у людей в возрасте ≥ 60 лет, тех, кто живет в доме престарелых или учреждении длительного ухода, а также у тех, кто

с хроническими заболеваниями. В недавнем анализе более 1,3 миллиона лабораторно подтвержденных случаев, которые

сообщалось, что в Соединенных Штатах в период с января по май 2020 года 14% пациентов нуждались в госпитализации,

2% были госпитализированы в отделение интенсивной терапии, а 5% умерли.

³

Процент умерших пациентов составил 12 раз

выше (19,5% против 1,6%), а процент госпитализированных пациентов был в шесть раз выше (45,4% против

7,6%) у лиц с зарегистрированными заболеваниями, чем у лиц без них. Уровень смертности составлял

самый высокий показатель у лиц в возрасте >70 лет, независимо от хронических заболеваний. Среди тех, у кого имеются данные о

у 32% были сердечно-сосудистые заболевания, у 30% - диабет и у 18% - хронические заболевания легких. Прочее

условия, которые могут привести к высокому риску развития тяжелого КОВИД-19, включают рак, заболевания почек, ожирение, серповидноклеточный рак.

болезни, реципиенты трансплантата и другие иммунокомпрометирующие состояния.

^{2,4-9}

Новые данные, полученные из Соединенных Штатов, свидетельствуют о том, что расовые и этнические меньшинства испытывают более высокие показатели КОВИД-19 с последующей госпитализацией и смертью.

¹⁰⁻¹⁴

Однако данные наблюдения, включающие расу и

этническая принадлежность недоступна для большинства зарегистрированных случаев COVID-19 в Соединенных Штатах.

^{2,15}

Факторы, которые способствуют повышенному бремени COVID-19 в этих группах населения может включать чрезмерную представленность в рабочей среде

это создает более высокие риски воздействия COVID-19, экономического неравенства (которое ограничивает способность человека защищать себя).

против воздействия COVID-19), соседство невыгодно,

¹⁶

и отсутствие доступа к медицинскому обслуживанию.

¹⁵

Структурный

неравенство в обществе способствует неравенству в состоянии здоровья расовых и этнических меньшинств, включая более высокие показатели сопутствующих заболеваний (например, сердечно-сосудистых заболеваний, диабета, гипертонии, ожирения, легочных заболеваний), которые в дальнейшем увеличивает риск развития тяжелой болезни от COVID-19.

¹⁴

клиническая картина

Расчетный инкубационный период для COVID-19 составляет до 14 дней с момента воздействия, с медианой

инкубационный период от 4 до 5 дней.

^{6,17,18}

Спектр заболевания может варьироваться от бессимптомной инфекции до тяжелой пневмония с острым респираторным дистресс-синдромом (ОРЗ) и летальным исходом. Среди 72 314 человек с COVID-19

в Китае 81% случаев были зарегистрированы как легкие (определенные в этом исследовании как отсутствие пневмонии или легкая пневмония) 14%

были тяжелыми (определялись как одышка, частота дыхания ≥ 30 вдохов/мин, СПО

²

$\leq 93\%$, ПАО

²

/FiO

²

< 300 мм рт. ст., и/

или инфильтраты легких $> 50\%$ в течение 24-48 часов), а 5% были критическими (определялись как дыхательная недостаточность, септический шок,

и / или полиорганная дисфункция или недостаточность).

¹⁹

В отчете о более чем 370 000 подтвержденных случаях COVID-19 с

сообщенные симптомы в Соединенных Штатах, 70% пациентов испытали лихорадку, кашель или одышку, 36%

были мышечные боли, и 34% сообщили о головных болях.

³

Другие сообщенные симптомы включали, но не ограничивались ими,

диарея, головокружение, ринорея, аносмия, дисгевзия, боль в горле, боль в животе, анорексия и рвота.

Аномалии, наблюдаемые на рентгенограммах грудной клетки, различны, но наиболее часто

встречаются двусторонние многоочаговые помутнения. То

аномалии, наблюдаемые при компьютерной томографии (КТ) грудной клетки, также различаются, но наиболее распространенными являются двусторонние

периферические помутнения матового стекла, с областями консолидации, развивающимися позже в клиническом течении.

²⁰

Изображений

может быть нормальным на ранних стадиях инфекции и может быть ненормальным при отсутствии симптомов.

²⁰

Общие лабораторные данные COVID-19 включают лейкопению и лимфопению. Другие лабораторные отклонения

включали повышенные уровни аминотрансферазы, С-реактивного белка, Д-димера, ферритина и лактатдегидрогеназы.

Скачано с сайта

<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>

на 10/14/2020

Рекомендации по лечению COVID-19

¹⁰

В то время как COVID-19 является в первую очередь легочным заболеванием, появляющиеся данные свидетельствуют о том, что он также приводит к сердечной недостаточности,

^{21,22}

дерматологический,

²³

гематологический,

²⁴

печеночный,

²⁵

неврологический,

^{26,27}

почечный,

^{28,29}

и другие осложнения. Тромбоэмболический

события также происходят у пациентов с COVID-19, с самым высоким риском у критически больных пациентов.

³⁰

Более длительный срок

последствия смерти COVID-19 в настоящее время неизвестны.

В последнее время атипичная пневмония-ков-2 ассоциируется с потенциально тяжелым

воспалительным синдромом у детей

(мультисистемный воспалительный синдром у детей или MIS-C).

^{31,32}

Пожалуйста смотрите

[Особые соображения у детей](#)

для

подробная информация.

[Маршруты передачи SARS-CoV-2](#)

Передача SARS-CoV-2 происходит главным образом через дыхательные выделения и, в меньшей степени, контакт с

загрязненные поверхности. Считается, что большинство передач происходит через капли; покрывающие кашель и чихание

и поддержание расстояния в шесть футов от других может снизить риск передачи инфекции. При последовательном дистанцировании

это невозможно, так как покрытие лица может еще больше уменьшить распространение капель от инфекционных особей к другим.

Частое мытье рук также эффективно в уменьшении поглощения.

³³

Начало и продолжительность вирусной линьки, а также

сроки заражения полностью не определены. Вирусная РНК может быть обнаружена в образцах верхних дыхательных путей

от бессимптомных или предсимптомных лиц с SARS-CoV-2.

³⁴

Все большее число исследований имеют

описаны случаи, когда бессимптомные особи передали SARS-CoV-2.

³⁵⁻³⁷

Степень, в которой это происходит остается неизвестным, но этот тип передачи может способствовать существенному количеству сообщества коробка передач.

Рекомендации

1. Всемирная организация здравоохранения. Ситуация с коронавирусной болезнью (COVID-2019). 2020. Доступно по адресу:

протокол <https://>

www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports/

. Дата Обращения: 9 Июня 2020 Года.

2. Центры по контролю и профилактике заболеваний. Коронавирусная болезнь 2019 года (COVID-19): случаи заболевания в США 2020 года.

Доступно по адресу:

<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/cases-updates/cases-in-us.html>

. Дата Обращения 9 Апреля, 2020.

3. Stokes EK, Zambrano LD, Anderson KN и др. Эпиднадзор за случаями коронавирусных заболеваний 2019 года—США,

22 Января-30 Мая 2020 Года. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;69. Доступно по адресу:

<https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/PDF/mm6924e2-H.pdf>

.

4. Cai Q, Chen F, Wang T и др. Ожирение и КОВИД-19 степени тяжести в специально отведенной больнице в Шэньчжэне, Китай.

Уход За Диабетом. 2020;43(7):1392-1398. Доступно по адресу:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32409502>

.

5. Гарг с, Ким л, Уитакер м и др. Показатели госпитализации и характеристика пациентов, госпитализированных с

лабораторно подтвержденная коронавирусная болезнь 2019-COVID-NET, 14 штатов, 1-30 марта 2020 года. *MMWR Morb*

Смертный Представитель Wkly. 2020;69(15):458-464. Доступно по адресу:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32298251>

.

6. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y и др. Клиническая характеристика коронавирусной болезни 2019 года в Китае. *N Engl J Med.*

2020;382(18):1708-1720. Доступно по адресу:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32109013>

.

7. Wu C, Chen X, Cai Y и др. Факторы риска, связанные с острым респираторным дистресс-синдромом и смертью в

пациенты с коронавирусной болезнью 2019 года пневмония в Ухане, Китай. *Джама интерн мед.* 2020. Доступно по адресу:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3216752>

4.

8. Palaiodimos L, Kokkinidis DG, Li W и др. Тяжелое ожирение, увеличение возраста и мужской пол находятся независимо друг от друга

ассоциируется с худшими внутрибольничными исходами и более высокой внутрибольничной смертностью в когорте пациентов с

КОВИД-19 в Бронксе, штат Нью-Йорк. *Метаболизм.* 2020;108:154262. Доступно по адресу:

<https://www.ncbi.nlm.национальные институты здравоохранения.gov/pubmed/32422233>

.

9. Центры по контролю и профилактике заболеваний. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19): люди, которые находятся в повышенный риск развития тяжелых заболеваний. 2020. Доступно по адресу: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-меры-предосторожности/люди-повышенного-риска.HTML>

. Дата Обращения 26 Июня 2020 Года.

10. Azar KMJ, Shen Z, Romanelli RJ и др. Диспропорции в исходах среди пациентов COVID-19 в большом

система здравоохранения в Калифорнии. *Здоровье АФФ (Миллвуд)*. 2020. Доступно по адресу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>

Скачано с сайта

<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>

на 10/14/2020

Рекомендации по лечению COVID-19

11

pubmed/32437224

11. Золотая челюсть, Wong KK, Szablewski CM и др. Характеристика и клинические исходы взрослых пациентов

госпитализирован с COVID-19-Georgia, март 2020 года. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(18):545-550.

Доступно по адресу:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32379729>

12. Gross CP, Essien UR, Pasha S, Gross JR, Wang S, Nunez-Smith M. расовые и этнические различия в

уровень смертности населения КОВИД-19. *medrxiv*. 2020;препринт. Доступно по адресу:

<https://www.medrxiv.org/>

содержание / 10.1101/2020.05.07. 20094250v1.полный.PDF

13. Nayak A, Islam SJ, Mehta A и др. Влияние социальной уязвимости на заболеваемость и исходы COVID-19 в США

США. *medrxiv*. 2020;препринт. Доступно по адресу:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32511437>

14. Price-Haywood EG, Burton J, Fort D, Seoane L. госпитализация и смертность среди чернокожих пациентов и белых

пациенты с COVID-19. *N Engl J Med*. 2020;382(26):2534-2543. Доступно по адресу:

<https://www.ncbi.nlm.национальные институты здравоохранения.gov/pubmed/32459916>

15. Центры по контролю и профилактике заболеваний. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19): COVID-19 в расовом и

группа меньшинства. 2020. Доступно по адресу:

<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/расово-этнические меньшинства.HTML>

. Дата Обращения 26 Июня 2020 Года.

16. Добрый Эйч, Букингемский WR. Сделать доступными метрики соседства-недостатка-The neighborhood

атлас. *N Engl J Med*. 2018;378(26):2456-2458. Доступно по адресу:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2994949>

0.

17. Li Q, Guan X, Wu P и др. Ранняя динамика передачи в Ухане, Китай, новых коронавирусных инфекций

пневмония. *N Engl J Med*. 2020;382(13):1199-1207. Доступно по адресу:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31995857>

18. Lauer SA, Grantz KH, Bi Q и др. Инкубационный период коронавирусной болезни 2019 (COVID-19) от публично сообщаемые подтвержденные случаи: оценка и применение. *Энн Интерн Мед.* 2020;172(9):577-582

Доступно по адресу:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32150748>

19. Wu Z, McGoogan JM. Характеристика и важные уроки из коронавирусной болезни 2019 года (COVID-19) вспышка в Китае: резюме доклада о 72 314 случаях заболевания от китайского Центра по болезням

Контроль и профилактика. *Джама.* 2020. Доступно по адресу:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32091533>

20. Ши х, Хань х, Цзян Н и др. Рентгенологические данные от 81 пациента с пневмонией КОВИД-19 в Ухане,

Китай: описательное исследование. *Ланцет Заражает Дис.* 2020;20(4):425-434. Доступно по адресу:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32105637>

21. Liu PP, Blet A, Smyth D, Li H. наука, лежащая в основе COVID-19: последствия для сердечно-сосудистой системы

система. *Циркуляция.* 2020;142(1):68-78. Доступно по адресу:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32293910>

22. Маджид м, Сафави-Наейни П, Соломон СД, Вардени О. потенциальное влияние коронавирусов на сердечно-сосудистую систему

система: обзор. *Джама Кардиол.* 2020. Доступно по адресу:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3221936>

3.

23. Сачдева м, Джанотти Р, Шах м и др. Кожные проявления COVID-19: отчет о трех случаях заболевания

и обзор литературы. *J Dermatol Sci.* 2020;98(2):75-81. Доступно по адресу:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32381430>

24. Henry BM, de Oliveira MHS, Benoit S, Plebani M, Lippi G. гематологические, биохимические и иммунные аномалии биомаркеров, связанные с тяжелыми заболеваниями и смертностью при

коронавирусной болезни 2019 года (COVID-19): метаанализ. *Clin Chem Lab Med.* 2020;58(7):1021-1028. Доступно по адресу:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32286245>

25. Агарвал А, Чен А, Равиндран Н, то к, Тулуват Пи Джей. Желудочно-кишечные и печеночные проявления

КОВИД-19. *J Clin Exp Гепатол.* 2020;10(3):263-265. Доступно по адресу:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32405183>

26. Уиттакер а, Энсон м, Харки А. неврологические проявления COVID-19: систематический обзор и последние обновления. *Acta Neurol Scand.* 2020;142(1):14-22. Доступно по адресу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32412088>
27. Панис-Мондольфи а, Брайс с, Граймс З и др. Поражение центральной нервной системы тяжелыми острыми респираторными заболеваниями
Скачано с сайта <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>
на 10/14/2020
Рекомендации по лечению COVID-19
12
синдром коронавируса-2 (SARS-CoV-2). *Джей Мед Виrol.* 2020;92(7):699-702. Доступно по адресу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32314810>
28. Pei G, Zhang Z, Peng J и др. Поражение почек и ранний прогноз у пациентов с пневмонией КОВИД-19. *J Am Soc Нeфрол.* 2020;31(6):1157-1165. Доступно по адресу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32345702>
29. Су х, Ян М, Ван С и др. Почечный гистопатологический анализ 26 посмертных находок пациентов с COVID-19 в Китае. *Почка Int.* 2020;98(1):219-227. Доступно по адресу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32327202>
30. Бикдели Б, Мадхаван МВ,Хименес Д и др. КОВИД-19 и тромботические или тромбоэмболические заболевания: Последствия для профилактики, антиромботической терапии и последующего наблюдения. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(23):2950-2973.. Доступно по адресу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32311448>
31. Chiotos K, Bassiri H, Behrens EM и др. Мультисистемный воспалительный синдром у детей в период Covid-19 pandemic: a case series. *J Педиатрическая Инфекция Dis Soc.* 2020. Доступно по адресу: <https://www.ncbi.nlm.национальные институты здравоохранения.gov/pubmed/32463092>
32. Belhadjer Z, Meot M, Vajolle F и др. Острая сердечная недостаточность при мультисистемном воспалительном синдроме у детей (MIS-C) в контексте глобальной пандемии SARS-CoV-2. *Циркуляция.* 2020. Доступно по адресу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32418446>
33. Центры по контролю и профилактике заболеваний. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19): Как защитить себя & Другие. 2020. Доступно по адресу: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/prevent-getting-sick/prevention-H.PDF>

. Дата Обращения: 7 Июля 2020 Года.

34. Pan Y, Zhang D, Yang P, Poon LLM, Wang Q. вирусная нагрузка SARS-CoV-2 в клинических образцах. *Ланцет Заражает Дис.* 2020;20(4):411-412. Доступно по адресу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32105638>

35. Rot C, Shunk M, Cotman P и др. Передача инфекции 2019-nCoV от бессимптомного контакт в Германии. *N Engl J Med.* 2020;382(10):970-971. Доступно по адресу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32003551>

36. Yu P, Zhu J, Zhang Z, Han Y, Huang L. семейный кластер инфекции, связанный с Романом 2019 года
коронавирус, указывающий на потенциальную передачу вируса от человека к человеку в течение инкубационного периода. *J Заразить Дис.* 2020;221(11):1757-1761. Доступно по адресу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32067043>

37. Бай и, Яо л, Вэй Т и др. Предполагаемая бессимптомная передача носителя COVID-19. *Джама.* 2020;323(14):1406-1407. Доступно по адресу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32083643>

Скачано с сайта

<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>

на 10/14/2020

Рекомендации по лечению COVID-19

13

Тестирование на инфекцию SARS-CoV-2

Последнее Обновление: 11 Июня 2020 Года

Сводные Рекомендации

• Группа рекомендаций по лечению COVID-19 (the Panel) рекомендует провести молекулярный или антигенный тест на тяжелую острую форму заболевания.
коронавирус респираторного синдрома 2 (SARS-CoV-2) следует использовать для диагностики острой инфекции SARS-CoV-2 (АИИ).

* Группа **рекомендует не** использовать серологическое тестирование в качестве единственной основы для диагностики острого ОРВИ-ков-2.
инфекция (АИИ).

* Группа **рекомендует не** использовать серологическое тестирование для определения того, является ли человек восприимчивым к ОРВИ-

Инфекция CoV-2 (АИИ).

Рейтинг рекомендаций: А = сильный; В = умеренный; С = необязательный

рейтинг доказательств: I = одно или несколько рандомизированных исследований с клиническими исходами и / или подтвержденными лабораторными конечными точками;

II = одно или несколько хорошо разработанных, неслучайных исследований или наблюдательных когортных исследований; III = экспертное заключение

Вирусологическое тестирование на инфекцию SARS-CoV-2

Вирусологическое тестирование (т. е. использование молекулярно-диагностического или антигенного теста для выявления SARS-CoV-2) должно быть проводится у всех лиц с синдромом, соответствующим КОВИД-19, а также у лиц с известным высоким риском

воздействие торс-ков-2. В идеале вирусологическое тестирование также должно проводиться у людей, которые могут находиться в

повторный риск облучения, например, медицинских работников и лиц, оказывающих первую помощь. Дополнительные сведения см. В разделе центры по контролю и профилактике заболеваний (CDC)
[Сайт COVID-19](#)

В то время как первоначальные диагностические тесты на инфекцию SARS-CoV-2

опирались на полимеразу обратной транскриптазы платформы цепной реакции, более поздние тесты включали в себя множество дополнительных платформ. Ряд из них диагностические тесты на инфекцию SARS-CoV-2 получили разрешения на экстренное использование (EUAs), выданные ¹ Управлением по контролю за продуктами и лекарствами (FDA).

Формальные сравнения чувствительности и специфичности

эти испытания продолжаются.

CDC рекомендует использовать образцы носоглотки для обнаружения SARS-CoV-

2. Носовые тампоны или орофарингеальные тампоны являются приемлемой альтернативой.

² Хотя образцы нижних дыхательных путей имеют более высокую выход, чем образцы верхних трактов, они часто не получают из-за опасений по поводу аэролизации воздуха.

вирус во время процедур отбора проб.

CDC установил приоритетную систему диагностического тестирования на

инфекцию SARS-CoV-2, основанную на следующих принципах:
доступность тестов;

³

то

[Руководство по тестированию CDC](#)

периодически обновляется.

Ниже приведены текущие приоритеты CDC для диагностического тестирования

COVID-19:

высокий приоритет:

* Госпитализированные пациенты с **симптомами заболевания;**

* работники медицинских учреждений, работники в местах коллективного проживания и лица, оказывающие первую помощь с

симптомы

* Жители, находящиеся в учреждениях долгосрочного ухода или других местах коллективного проживания, включая тюрьмы и другие учреждения; укрытия, с **симптомами.**

Приоритет:

* Лица с **симптомами** потенциальной инфекции КОВИД-19, включая лихорадку, кашель, одышку; дыхание, озноб, мышечная боль, новая потеря вкуса или запаха, рвота или диарея и / или боль в горле

• Лица **без симптомов**, которые находятся в приоритете у департаментов здравоохранения или клиницистов, для любых причина, включая, но не ограничиваясь этим, мониторинг общественного здравоохранения, дозорный надзор или скрининг

Скачано с сайта

<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>

на 10/14/2020

Рекомендации по лечению COVID-19

14

другие бессимптомные индивидуумы согласно государственным и местным планам

молекулярная диагностика и антигенные тесты могут дать ложноотрицательные результаты. У людей с высокой вероятностью инфекции, основанной на анамнезе воздействия и/или клинической картине, ни один отрицательный результат теста не дает полностью исключить инфекцию SARS-CoV-2, и следует рассмотреть возможность повторного тестирования. Когда человек кто сильно подозревается в наличии инфекции SARS-CoV-2, имеет отрицательный результат по первоначальному тесту на антиген, повторное тестирование с использованием молекулярно-диагностического теста может быть оправдано.

Серологическое (или Антителное) тестирование для диагностики инфекции SARS-CoV-2

В отличие от молекулярно-диагностических и антигенных тестов для SARS-CoV-2, которые обнаруживают присутствие вируса, серологические тесты предназначены для выявления лиц с недавней или предшествующей инфекцией SARS-CoV-2. Потому что это может потребоваться 21 день или больше после появления симптомов для сероконверсии или обнаружения иммуноглобулина М и / или иммуноглобулин G антитела к SARS-CoV-2,

⁴⁻⁹

панель не рекомендует использовать серологического тестирования как единственной основы для диагностики острой инфекции SARS-CoV-2 (**АИИ**). Если молекулярно-диагностические тесты и антигенные тесты на SARS-CoV-2 иногда дают ложноотрицательные результаты, в некоторых случаях серологические тесты были использованы в качестве дополнительного диагностического теста у пациентов с сильным подозревается инфекция SARS-CoV-2.

Никакие серологические тесты на SARS-CoV-2 не одобрены FDA и некоторые, но не все, коммерчески

получены доступные серологические тесты на ОРВИ-ков-2

Есac

выдано FDA. Несколько профессиональных общества и федеральные агентства, в том числе Американское общество инфекционных болезней

,
ЦЕНТР КОНТРОЛЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ

, и
ФДА

,
обеспечьте руководство для клиницистов относительно серологического тестирования на SARS-CoV-2.

При использовании этих тестов следует учитывать несколько факторов, в том числе:

- Важные эксплуатационные характеристики, включая чувствительность и специфичность (т. е. положительные и истинно отрицательные результаты) многих коммерчески доступных серологических тестов, не имеют был полностью охарактеризован. Серологические анализы, которые имеют FDA EUAs, предпочтительны для общественного здравоохранения и клиническое применение. Проводятся формальные сравнения серологических тестов.

- * Ложноположительные результаты теста могут возникнуть из-за перекрестной реактивности от ранее существующих антител к другим коронавирусам.

Серологическое тестирование и иммунитет к инфекции SARS-CoV-2

Группа **рекомендует не** использовать серологическое тестирование для определения того, является ли человек невосприимчивым к Инфекция SARS-CoV-2 (АИИ). Если серологические тесты выполнены и антитела обнаружены, то результаты должны следовать толковать с осторожностью по следующим причинам:

- В настоящее время неизвестно, как долго антитела сохраняются после инфекции, и
- в настоящее время неизвестно, придает ли присутствие антитела защитный иммунитет против инфекции.

будущая инфекция.

В общинах, где распространенность инфекции SARS-CoV-2 невелика, доля

положительных тесты, которые являются ложноположительными, могут быть довольно высокими. В этих ситуациях подтверждающее тестирование с использованием второго

независимый анализ антител, в идеале тот, который использует другую антигенную мишень (например, нуклеокапсид фосфопротеин, если первый анализ нацелен на спайковый гликопротеин), может существенно улучшить

вероятность того, что люди с положительным результатом теста являются положительными антителами.

Предполагая, что тест является надежным, серологические тесты для выявления недавней или предшествующей инфекции SARS-CoV-2 могут быть привык:

Скачано с сайта

<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>

на 10/14/2020

Рекомендации по лечению COVID-19

15

* Определите, кто может иметь право сдавать кровь для производства восстановительной плазмы.

* Измерьте иммунный ответ в исследованиях вакцины против ОРВИ-ков-2.

* Оценить долю населения, подверженного воздействию SARS-CoV-2.

Наконец, серологические тесты **не должны использоваться** для:

- Принимать решения о группировке лиц, проживающих в местах скопления или допущенных к ним;

(например, школы, общежития, исправительные учреждения), *или*

- * Определить, должны ли люди возвращаться на рабочее место.

Рекомендации

1. Управление по контролю за продуктами и лекарствами. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) разрешения на экстренное использование для медицинских средства. 2020. Доступно:

<https://www.fda.gov/medical-devices/emergency-situations-medical-устройства / разрешения на аварийное использование#сovid19ivd>.

Дата Обращения: 5 Июня 2020 Года.

2. Центры по контролю и профилактике заболеваний. Промежуточные рекомендации по сбору, обработке и тестированию клинических данных

образцы от лиц с коронавирусной болезнью 2019 года (COVID-19). 2020. Доступно по адресу:

<https://www.cdc.gov/>

[коронавирус / 2019-ncov / lab / guidelines-clinical-образцы.HTML](https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/lab/guidelines-clinical-образцы.HTML).

Дата Обращения: 5 Июня 2020 Года.

3. Центры по контролю и профилактике заболеваний. Оценка и тестирование людей на коронавирусную болезнь 2019

(КОВИД-19). 2020. Доступно по адресу:

<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-nCoV/hcp/clinical-criteria.html>.

Дата Обращения: 5 Июня 2020 Года.

4. Го л, Жэнь Л, Ян С и др. Профилирование раннего гуморального ответа для диагностики нового коронавирусного заболевания

(КОВИД-19). *Клин Заражает Дис*. 2020. Доступно по адресу:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32198501>.

5. Naveri A, Smura T, Kuivanen S, et al. Серологические и молекулярные данные при инфекции SARS-CoV-2:

первое тематическое исследование в Финляндии, январь-февраль 2020 года. *Евро-Наблюдение*. 2020;25(11). Доступно по адресу:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32209163>.

6. Long QX, Liu BZ, Deng HJ и др. Реакция антител на SARS-CoV-2 у пациентов с COVID-19. *Нат Мед*.

2020. Доступно по адресу:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32350462>.

7. Okba NMA, Müller MA, Li W, et al. Специфические антитела к SARS-CoV-2 у пациентов с COVID-19.

медрхив. 2020. Доступно по адресу:

[https://www.medrxiv.org/content/medrxiv/early/2020/03/20/2020.03.18.200380](https://www.medrxiv.org/content/medrxiv/early/2020/03/20/2020.03.18.20038059)

59.полный.PDF.

8. Сян Ф, Ван Икс, Хэ Икс и др. Определение антител и динамические характеристики у пациентов с COVID-19.

Клин Заражает Дис. 2020. Доступно по адресу:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32306047>.

9. Чжао Джей, Юань Кью, Ван х и др. Реакция антител на SARS-CoV-2 у пациентов с новым коронавирусным заболеванием

2019. *Клин Заражает Дис*. 2020. Доступно по адресу:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32221519>.

Скачано с сайта

<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>

на 10/14/2020

Рекомендации по лечению COVID-19

16

Профилактика и профилактика инфекции SARS-CoV-2

Последнее Обновление: 27 Августа 2020 Года

Сводные Рекомендации

- Группа по рекомендациям по лечению COVID-19 (the Panel) **рекомендует не** использовать какие-либо агенты для лечения тяжелых острых заболеваний. респираторный синдром коронавирус 2 (SARS-CoV-2) предэкспозиционная профилактика (PrEP), за исключением клинических испытаний (АIII).
- Группа **рекомендует не** применять никаких средств для постконтактной профилактики торс-ков-2 (ОПТОСОЗ), за исключением случаев, когда клиническое испытание (АIII).

Рейтинг рекомендаций: А = сильный; В = умеренный; С = необязательный

рейтинг доказательств: I = одно или несколько рандомизированных исследований с клиническими исходами и / или подтвержденными лабораторными конечными точками;

II = одно или несколько хорошо разработанных, неслучайных исследований или наблюдательных когортных исследований; III = экспертное заключение

Общие Профилактические Меры

Считается, что большинство случаев передачи коронавируса 2 тяжелого острого респираторного синдрома (SARS-CoV-2)

происходит через дыхательные капли, и риск передачи инфекции может быть снижен путем прикрытия кашля

и чихает, и держится на расстоянии не менее 6 футов от других. Когда последовательное дистанцирование является

это невозможно, так как покрытие лица может еще больше уменьшить распространение инфекционных капель от отдельных людей

с инфекцией SARS-CoV-2 к другим. Частое мытье рук также эффективно снижает риск возникновения инфекции.

¹

Поставщики медицинских услуг должны следовать рекомендациям центров по контролю и профилактике заболеваний (CDC) рекомендации по инфекционному контролю и надлежащему использованию средств индивидуальной защиты.

²

Производство вакцин

Активно разрабатываются вакцины против ОРВИ-ков-2. Разработка вакцины обычно занимает длительное время процесс, часто требующий нескольких кандидатов, прежде чем один окажется безопасным и эффективным. Обращаться в связи с нынешней пандемией несколько платформ используются для разработки вакцин-кандидатов для фазы 1/2

испытания; те, которые показывают многообещающие результаты, быстро переходят в фазу 3 испытаний. Несколько стандартных платформ, таких как в качестве инактивированных вакцин используются живые аттенуированные вакцины и вакцины белковых субъединиц.

В настоящее время исследуются некоторые новые подходы, включая стратегии на основе ДНК и РНК

а также тиражирование и нереплицирование векторных стратегий, с надеждой на выявление безопасного и эффективного

Вакцина против ОРВИ-ков-2, которая может быть использована в ближайшем будущем.

^{3,4}

Предэкспозиционная Профилактика

• Группа по руководящим принципам лечения COVID-19 (the Panel) **рекомендует не использовать** какие-либо средства для предэкспозиционной профилактики SARS-CoV-2 (PrEP), за исключением клинических испытаний (АИ).

Обоснование

В настоящее время не существует известного агента, который можно было бы вводить до воздействия SARS-CoV-2 (т. е.

PrEP) для предотвращения инфекции. Клинические испытания исследуют несколько агентов, включая эмтрицитабин плюс

Тенофовир алафенамид или Тенофовир дизопроксил фумарат, гидроксихлорохин и такие добавки

как цинк, витамин С и витамин D. Исследования моноклональных антител, нацеленных на SARS-CoV-2, находятся в

развитие. Пожалуйста, проверьте

[ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov)

для получения самой последней информации.

Постконтактная Профилактика

* Группа **рекомендует не применять** никаких средств для постконтактной профилактики торс-ков-2.

(PEP), за исключением клинических испытаний (АИ).

Скачано с сайта

<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>

на 10/14/2020

Рекомендации по лечению COVID-19

17

Обоснование

В настоящее время не существует известного агента, который можно было бы вводить после воздействия инфекции SARS-CoV-2 (то есть, как PEP) для предотвращения инфекции. Потенциальные варианты ОПТОСОЗ, которые в настоящее время изучаются включают хлорохин, гидроксихлорохин, лопинавир/ритонавир, нитазоксанид, витамин супер в-комплекс, и витамин D. другие стратегии профилактики после воздействия, которые находятся в стадии разработки, включают использование Моноклональные антитела к SARS-CoV-2 и выздоравливающая плазма. Пожалуйста, проверьте

[ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov)

для

последние сведения.

Данные Клинических Испытаний

Гидроксихлорохин

Как хлорохин, так и Гидроксихлорохин обладают *in vitro* активностью в отношении SARS-CoV и SARS-CoV-2.

^{5,6}

Небольшое когортное исследование без контрольной группы показало, что гидроксихлорохин может снизить риск передачи SARS-CoV-2 близким контактам.

⁷

Рандомизированное двойное слепое контролируемое исследование профессионального или бытового облучения с высоким или умеренным риском

Рандомизированное двойное слепое контролируемое исследование включало 821 участника, которые самостоятельно зарегистрировались в исследовании использование интернет-опроса. Участники исследования имели либо высокий, либо умеренный риск профессиональных заболеваний.

облучение (66% участников) или облучение домашних хозяйств (34% участников). Подверженность высокому риску была определяется как нахождение в пределах 6 футов от человека с подтвержденной инфекцией SARS-CoV-2 в течение более чем 10 минут, не надевая маску для лица или защитную маску для глаз (87,6% участников), и умеренный риск экспозиция определялась как одинаковое расстояние и продолжительность экспозиции при ношении маски для лица но нет глазной щит (12,4% участников).

⁸

Участники были рандомизированы для получения плацебо или гидроксихлорохина сульфата, вводимого один раз в день.

относительно высокая доза 800 мг, затем 600 мг через 6-8 часов, затем 600 мг один раз в день в течение 4 часов.

дополнительный день. Поскольку регистрация проводилась онлайн, учебные препараты отправлялись по ночной почте, в результате чего

более чем у 50% участников, начавших принимать свою первую дозу через 3-4 дня после воздействия SARS-CoV-2.

⁸

В общей сложности у 107 участников развился первичный исход симптоматического заболевания, подтвержденный либо с помощью положительного молекулярного теста SARS-CoV-2 или, если тестирование не было доступно, совместимого COVID-19-родственный синдром, основанный на критериях CDC. Из-за ограниченного доступа к молекулярно-диагностическому тестированию, Инфекция SARS-CoV-2 была подтверждена только у 16 из 107 участников (15%). Там никого не было статистически значимая разница в частоте первичного исхода (симптоматического заболевания) между группой гидроксихлорохина и группой плацебо (11,8% против 14,3% соответственно; $P = 0,35$). Там были более неблагоприятные события в группе гидроксихлорохина; главным образом тошнота, жидкий стул и брюшная полость дискомфорт; без серьезных побочных реакций или сердечных аритмий.

⁸

Это исследование имело несколько важных ограничений, в том числе:

* Начало терапии было отложено по крайней мере на 3 дня после воздействия SARS-CoV-2 в большинстве случаев. участники.

• Только у 15% участников, достигших первичного исхода, была подтверждена инфекция SARS-CoV-2 с помощью молекулярной диагностики.

* Исследуемая популяция была молодой (средний возраст-40 лет) и состояла из участников, которые

имел относительно низкий риск развития тяжелого COVID-19.

Примечательно, что хотя высокие дозы гидроксихлорохина были связаны с увеличением частота нежелательных явлений, о которых сообщалось, были в основном легкими, без каких-либо серьезных событий сообщается.

Скачано с сайта

<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>

на 10/14/2020

Рекомендации по лечению COVID-19

18

Кластерное рандомизированное исследование высокого риска облучения в Испании

Это исследование не было подвергнуто экспертной оценке.

Открытое кластерно-рандомизированное исследование включало 2314

бессимптомных контактов из 672 случаев COVID-19

в Испании. Участниками исследования были работники здравоохранения или дома престарелых (60,3%), бытовые контакты

(27,7%), или жители домов престарелых (12,7%), которые были в возрасте ≥ 18 лет и документально подтверждали, что провели >15 минут в пределах 2 метров от полимеразной цепной реакции (ПЦР) - положительный случай COVID-19 во время За 7 дней до зачисления.

⁹ Участники, которые были эпидемиологически связаны с ПЦР-положительным случаем COVID-19, были определены как изучайте кластеры (называемые кольцами). Все контакты в кольце были одновременно кластер-рандомизированы 1:1 к любому из них. обычный уход (Контрольная рука) или гидроксихлорохин 800 мг один раз в день в течение 1 дня с последующим 400 мг один раз в день в течение 6 дней (интервенционная рука). Участники были проинформированы о выделенной им учебной руке после рандомизации на интервенционную или контрольную руку и подписания формы согласия. Предварительные выборы исходом было начало лабораторно подтвержденного COVID-19, определяемого как болезнь, имеющая по крайней мере один из следующих признаков: следующие симптомы: лихорадка, кашель, затрудненное дыхание, миалгия, головная боль, боль в горле, новый обонятельный и расстройства вкуса, или диарея; и положительный тест на ПЦР SARS-CoV-2. Вторичным исходом было наступление инфекции SARS-CoV-2, определяемой либо как положительный ПЦР-тест SARS-CoV-2, либо как наличие любого из симптомов, совместимых с COVID-19. Дополнительными вторичными результатами были развитие серологическая положительность на 14-й день и безопасность до 28-го дня от начала лечения.

Исходные характеристики участников были схожи между двумя исследуемыми группами, включая сосуществующее заболевание, количество дней воздействия до регистрации и рандомизации, а также тип контакты. В общей сложности у 138 (6%) участников исследования развился ПЦР-подтвержденный симптоматический SARS-CoV-2 инфекция, без статистической разницы для этого исхода между контрольным и интервенционным оружием (6.2% против 5,7% соответственно; отношение рисков 0,89; 95% Ди 0,54-1,46). Статистическая разница также отсутствовала между исследуемыми плечами в частоте встречаемости либо ПЦР-подтвержденных, либо симптоматически совместимых КОВИД-19, который произошел у 18,2% участников, у 17,8% в контрольной руке и у 18,7% в контрольной руке. интервенционная рука (коэффициент риска 1,04; 95% Ди 0,77-1,41). Аналогично, не было никакой статистической разницы между плечами в норме положительности для SARS-CoV-2 иммуноглобулина (Ig A и / или IgG (8,7% в

в контрольной руке и 14,3% в интервенционной руке; отношение рисков 1,6; 95% Ди 0,96-2,69). Их было больше нежелательные явления среди участников, получавших гидроксихлорохин (51,6%), чем среди контрольных групп (5,9%), хотя большинство побочных явлений были легкими, включая желудочно-кишечные заболевания, нервную систему

расстройств, миалгия, усталость или недомогание. Никаких серьезных побочных эффектов исследуемому препарату приписано не было.

Это исследование имело ряд ограничений, в том числе:

* В нем отсутствовал компаратор плацебо, который мог бы оказать влияние на отчетность по безопасности полетов.

• Данные о степени подверженности индексным случаям были ограничены.

• Для >50% участников исследования время от воздействия индексного случая до рандомизации составило ≥ 4 дней.

Рекомендации

1. Центры по контролю и профилактике заболеваний. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19): как защитить себя

& другие. 2020. Доступно по адресу:

<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/prevent-getting-sick/prevention>.

HTML

. Дата Обращения: 25 Августа 2020 Года.

2. Центры по контролю и профилактике заболеваний. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19): Инфекционный контроль

руководство для медицинских работников по поводу коронавируса (COVID-19). 2020. Доступно по адресу:

<https://www.центр контроля заболеваний.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/Инфекционный контроль>.HTML

HTML

. Дата Обращения: 25 Августа 2020 Года.

Скачано с сайта

<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>

на 10/14/2020

Рекомендации по лечению COVID-19

19

3. Lurie N, Saville M, Hatchett R, Halton J. разработка вакцин COVID-19 с пандемической скоростью. *N Engl J Med*.

2020;382(21):1969-1973. Доступно по адресу:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32227757>

.

4. Всемирная организация здравоохранения. Проект ландшафта вакцин-кандидатов COVID-19. 2020. Доступно по адресу:

протокол [https://](https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines)

www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines

. Дата Обращения: 25 Августа 2020 Года.

5. Яо х, Е Ф, Чжан м и др. In vitro противовирусная активность и проекция оптимизированной конструкции дозирования

гидроксихлорохин для лечения тяжелого острого респираторного синдрома коронавирусом 2 (SARS-CoV-2). *Клин*

Заразить Дис. 2020;71(15):732-739. Доступно по адресу:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32150618>

6. Vincent MJ, Bergeron E, Benjannet S и др. Хлорохин является мощным ингибитором коронавирусной инфекции ОРВИ и распространился. *Вируль Дж.* 2005;2:69. Доступно по адресу:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16115318>

7. Ли Ш, сон х, Пек КР. Можно ли рассматривать постконтактную профилактику COVID-19 как вспышку заболевания стратегия реагирования в больницах долгосрочного ухода? *Противомикробные Агенты Int J.* 2020;55(6):105988. Доступно по адресу:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32305587>

8. Boulware DR, Pullen MF, Bangdiwala AS и др. Рандомизированное исследование гидроксихлорохина в качестве постэкспозиции профилактика для КОВИДА-19. *N Engl J Med.* 2020;383(6):517-525. Доступно по адресу:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32492293>

9. Митя о, Убалс м, Корбачо м и др. Кластерное рандомизированное исследование гидроксихлорохина в качестве профилактики о передаче и заболевании COVID-19. *медрхив.* 2020: препринт. Доступно по адресу:
<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.07.20.20157651v1>

Скачано с сайта

<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>
на 10/14/2020

Рекомендации по лечению COVID-19
20

Клиническая картина людей с инфекцией SARS-CoV-2

Последнее Обновление: 9 Октября 2020 Года

Пациенты с тяжелой инфекцией коронавируса 2 острого респираторного синдрома (SARS-CoV-2) могут испытывать спектр клинических проявлений, от отсутствия симптомов до критического состояния. Этот раздел руководящих принципов

обсуждаются клинические проявления пациентов в зависимости от тяжести заболевания.

В целом, взрослые с инфекцией SARS-CoV-2 могут быть сгруппированы по следующей тяжести заболевания Категории. Однако критерии для каждой категории могут перекрываться или варьироваться в зависимости от клинических рекомендаций и клинические испытания, и клиническое состояние пациента может измениться с течением времени.

- *Бессимптомная или Пресимптомная инфекция:* лица, у которых положительный тест на SARS-CoV-2

используя Вирусологический тест (например, тест на амплификацию нуклеиновых кислот или тест на антиген), но у которых нет симптомов, соответствующие COVID-19.

* *Легкое заболевание:* лица, имеющие любые из различных признаков и симптомов COVID-19 (например, лихорадка, кашель, боль в горле, недомогание, головная боль, Мышечная боль, тошнота, рвота, диарея, потеря вкуса и запах), но у которых нет одышки, одышки или аномальной визуализации грудной клетки.

* *Умеренное заболевание:* лица, у которых имеются признаки заболевания нижних дыхательных путей во время клинического обследования.

оценка или визуализация и у кого есть насыщение кислородом (SpO_2)

$\geq 94\%$ на комнатном воздухе на уровне моря.

* *Тяжелое заболевание:* лица, имеющие СПО

$< 94\%$ на комнатном воздухе на уровне моря, соотношение артерий частичный давление кислорода к фракции вдыхаемого кислорода (ПАО₂)

$/FiO_2$

)

> 30 вдохов в минуту, или инфильтраты легких $> > 50\%$.

* *Критические заболевания:* лица, страдающие дыхательной недостаточностью, септическим шоком и/или полиорганной недостаточностью.

дисфункция.

Пациенты с некоторыми основными сопутствующими заболеваниями

подвергаются более высокому риску прогрессирования до тяжелого COVID-19. Некоторые из этих сопутствующих заболеваний включают возраст 65 лет и старше; наличие сердечно-сосудистых заболеваний, хронические заболевания легких, диабет, рак, ожирение или хроническая болезнь почек; и быть получателем иммуносупрессивная терапия.

Медицинские работники должны внимательно следить за такими пациентами вплоть до клинического

восстановление достигнуто.

Оптимальный метод легочной визуализации еще не определен для людей с

симптоматическими заболеваниями.

Инфекция SARS-CoV-2, присутствующая при уходе. Первоначальное обследование этих пациентов может включать рентгенографию грудной клетки, УЗИ или, если это необходимо, компьютерная томография. Необходимо сделать электрокардиограмму если указано. Лабораторное исследование включает в себя полный анализ крови с дифференциальным и метаболическим анализом профиль, включая тесты функции печени и почек. Хотя это и не входит в стандартную заботу, измерение уровней

маркеры воспаления, такие как С-реактивный белок (СРБ), D-димер и ферритин, могут иметь прогностическое значение.

ценность.

²⁻⁴

Перечисленные выше определения категорий тяжести заболевания также применимы к беременным пациенткам.

Однако порог для некоторых вмешательств может быть разным для беременных пациенток и небеременных

пациенты. Например, кислородные добавки рекомендуются беременным пациентам при СПО

²

падает ниже 95% на комнатном воздухе на уровне моря, чтобы приспособиться к физиологическим изменениям потребности в кислороде во время беременности и для обеспечения адекватной доставки кислорода к плоду.

⁵

Если лабораторные параметры являются используемые для мониторинга и вмешательства, клиницисты должны знать, что нормальные физиологические изменения во время беременности может измениться несколько лабораторных показателей. В целом количество лейкоцитов увеличивается на протяжении всей беременности и родов и достигает пика в течение ближайшего послеродового периода. Это в основном так из-за нейтрофилии.

⁶

Уровни D-димера и СРБ также повышаются во время беременности и часто выше у женщин.

беременные пациенты, чем у небеременных пациентов.

⁷

Подробная информация о лечении КОВИД-19 у беременных

Скачано с сайта

<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>

на 10/14/2020

Рекомендации по лечению COVID-19

²¹

пациентов можно найти в

[Особые соображения при беременности](#)

, а также в соображениях беременности

подраздел каждого отдельного раздела руководящих принципов.

У педиатрических пациентов рентгенологические аномалии встречаются часто и,

по большей части, не должны использоваться

в качестве единственного критерия для определения категории болезни COVID-19. Нормальные значения частоты дыхания также варьируются

с возрастом у детей; таким образом, гипоксия должна быть основным критерием, используемым для определения тяжелого заболевания, особенно

у маленьких детей. У небольшого числа детей и у некоторых молодых взрослых инфекция SARS-CoV-2 может

за этим следует тяжелое воспалительное состояние, называемое мультисистемным воспалительным синдромом у детей

(MIS-C).

^{8,9}

Этот синдром подробно обсуждается в
[Особые соображения у детей](#)

[Бессимптомная или Пресимптомная инфекция](#)

Бессимптомная инфекция SARS-CoV-2 может иметь место, хотя процент пациентов, которые остаются по-настоящему бессимптомными на протяжении всего течения инфекции изменчива и не вполне определена. Это непонятно в настоящее время какой процент лиц с бессимптомной инфекцией может прогрессировать до клинического заболевания. Сообщалось, что некоторые бессимптомные люди имеют объективную рентгенографию результаты, которые согласуются с пневмонией COVID-19.

^{10,11}

Наличие широкого распространения вирусологических тестирование на SARS-CoV-2 и разработка надежных серологических анализов на антитела к вирусу позволяют помогают определить истинную Распространенность бессимптомной и пресимптомной инфекции. Видеть

[Терапевтический](#)

[Управление КОВИД-19](#)

для получения рекомендаций относительно специфической терапии SARS-CoV-2.

[Легкая Болезнь](#)

У пациентов с легкой формой заболевания могут проявляться различные признаки и симптомы (например, лихорадка, кашель, боль в горле, недомогание, головная боль, Мышечная боль, тошнота, рвота, диарея, потеря вкуса и запаха). Они не имеют одышка, одышка при физической нагрузке или аномальная визуализация. Большинство слабо больных пациентов поддаются лечению в амбулаторных условиях или дома с помощью телемедицины или телефонных визитов. Нет изображения или специфики лабораторные исследования обычно назначаются здоровым пациентам с легкой формой болезни КОВИДА-19.

Пожилые пациенты и пациенты с сопутствующими заболеваниями подвержены более высокому риску прогрессирования заболевания; поэтому, медицинские работники должны внимательно следить за этими пациентами до тех пор, пока не будет достигнуто клиническое выздоровление. Видеть

[Терапевтическое управление КОВИД-19](#)

для получения рекомендаций относительно специфической терапии SARS-CoV-2.

[Умеренная Болезнь](#)

Умеренное заболевание КОВИД-19 определяется как свидетельство заболевания нижних дыхательных путей во время клинической оценки или визуализация, с помощью SpO₂

²

≥94% на комнатном воздухе на уровне моря. Учитывая, что легочные заболевания могут быстро прогрессировать у пациентов с COVID-19 рекомендуется тщательное наблюдение за пациентами с умеренной болезнью. Если

бактериальная пневмония или сепсис сильно подозреваются, назначают эмпирическое лечение антибиотиками, повторно оценивают больного ежедневно, а также деэскалацию или прекращение приема антибиотиков, если нет признаков бактериальной инфекции. Видеть

[Терапевтическое управление КОВИД-19](#)

для получения рекомендаций относительно специфической терапии SARS-CoV-2. [Тяжелая болезнь](#)

Пациенты с COVID-19 считаются тяжелыми заболеваниями, если у них есть SpO₂

<94% при комнатной температуре в

уровень моря, частота дыхания >30 вдохов / мин, PAO₂

/FiO₂

<300 мм рт.ст., или инфильтраты легких >50%. Эти

пациенты могут испытывать быстрое клиническое ухудшение. Кислородотерапия должна быть назначена немедленно

использование носовой канюли или высокоточного кислородного аппарата. Видеть

[Терапевтическое управление КОВИД-19](#)

для

рекомендации, касающиеся специфической терапии SARS-CoV-2. Если вторичная бактериальная пневмония или сепсис

при подозрении на заболевание назначайте эмпирические антибиотики, Ежедневно проводите повторную оценку состояния пациента и отменяйте или прекращайте прием антибиотиков

если нет никаких признаков бактериальной инфекции.

Скачано с сайта

<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>

на 10/14/2020

Рекомендации по лечению COVID-19

22

[критическое заболевание](#)

Тяжелые случаи COVID-19 могут быть связаны с острым респираторным дистресс-синдромом, септическим шоком

это может представлять собой вирусиндуцированный распределительный шок,

сердечную дисфункцию, повышение уровня множественных

воспалительные цитокины, провоцирующие цитокиновую бурю и / или обострение сопутствующих заболеваний.

В дополнение к легочным заболеваниям, пациенты с КОВИД-19 могут также испытывать сердечные, печеночные, почечные заболевания.,

центральная нервная система, или тромботическая болезнь.

Как и у любого пациента в отделении интенсивной терапии (ОИТ), успешное

клиническое ведение пациента с

COVID-19 включает в себя лечение как медицинского состояния, которое

первоначально привело к поступлению в отделение интенсивной терапии, так и других заболеваний.

сопутствующие заболевания и внутрибольничные осложнения.

Дополнительные сведения см. В разделе
[Уход за тяжелобольными пациентами с COVID-19](#)

[Стойкие симптомы или заболевания после выздоровления от острого COVID-19](#)

Появляется все больше сообщений о пациентах, которые испытывают стойкие симптомы после лечения.

восстановление после острого COVID-19. В настоящее время имеется ограниченная информация о распространенности, продолжительности, основные причины и эффективные стратегии управления этими затяжными признаками и симптомами.

¹²

Некоторые

симптомы перекрываются с синдромом после интенсивной терапии, который был описан у пациентов

без COVID-19, но длительные симптомы и инвалидность после COVID-19 также были зарегистрированы в

пациенты с более легкими заболеваниями, в том числе амбулаторные.

^{13,14}

Некоторые из постоянных симптомов, о которых сообщалось, включают усталость, боль в суставах, боль в груди,

учащенное сердцебиение, одышка, ухудшение качества жизни.

^{15,16}

Одно исследование из Китая показало, что

легочная функция все еще была нарушена через 1 месяц после выписки из больницы.

¹⁷

Исследование из Соединенных Штатов Америки

Королевство сообщило, что среди 100 госпитализированных пациентов (32 получили медицинскую помощь в отделении интенсивной терапии и 68 получили медицинскую помощь

только в больничных палатах), 72% пациентов отделения интенсивной терапии и 60% пациентов отделения испытывали усталость и

одышка через 4-8 недель после выписки из больницы. Авторы исследования предполагают, что после госпитализации

некоторым из этих пациентов может потребоваться реабилитация.

¹⁵

Неврологические и психиатрические симптомы также отмечались у выздоровевших пациентов

от острого COVID-19. Высокие показатели тревожности и депрессии были зарегистрированы у некоторых пациентов, использующих шкалы самоотчета для психиатрических расстройств.

^{16,18}

Сообщалось, что молодые пациенты испытывают больше психиатрические симптомы, чем у пациентов в возрасте >60 лет.

^{15,16}

Пациенты могут продолжать испытывать головные боли, изменения зрения, потерю слуха, потерю вкуса или запаха,

нарушение подвижности, онемение конечностей, Тремор, миалгия, потеря памяти, когнитивные нарушения, а также

настроение меняется в течение 3 месяцев после постановки диагноза КОВИД-19.^{19,20}

Необходимы дополнительные исследования, чтобы лучше понять патофизиологию и клиническое течение этих постинфекционных осложнений и выявить их стратегии ведения пациентов.

Рекомендации

1. Центры по контролю и профилактике заболеваний. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19): Люди с определенными медицинскими состояниями. 2020. Доступно по адресу:

<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/люди-с-медицинскими-состояниями.HTML>

. Дата Обращения 22 Сентября 2020 Года.

2. Tan C, Huang Y, Shi F и др. С-реактивный белок коррелирует с результатами компьютерной томографии и предсказывает тяжелый КОВИД-19 ранний. *Джей Мед Вирол.* 2020;92(7):856-862. Доступно по адресу:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32281668>

3. Бергер JS, Куничофф D, Адхикари S и др. Распространенность и исходы повышения уровня Д-димера у госпитализированных пациенты с COVID-19. *Артериосклеротический Тромб Vasc Biol.* 2020;40(10):2539-2547. Доступно по адресу:

<https://www.>

Скачано с сайта

<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>

на 10/14/2020

Рекомендации по лечению COVID-19

23

[ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32840379](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32840379)

4. Касас-Рохо JM, Антон-Сантос JM, Миллан-Нуньес-Кортес J и др. Клиническая характеристика больных госпитализирован с COVID-19 в Испании: результаты из реестра SEMI-COVID-19. *Рев Клин ЭСП.* 2020;

Опубликовано в интернете раньше, чем печатается. Доступно по адресу:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32762922>

5. Общество охраны материнства и плода. Рекомендации по ведению беременных пациенток с КОВИД-19.

2020. Доступно по адресу:

https://s3.amazonaws.com/cdn.smfm.org/media/2336/SMFM_COVID_Management_of_COVID_pos_preg_patients_4-30-20_final.PDF

. Дата Обращения: 20 Мая 2020 Года.

6. Абасси-Ганавати М., Грир Л. Г., Каннингем Ф. Г. Беременность и лабораторные исследования: справочная таблица

для клиницистов. *Акушер-Гинекол.* 2009;114(6):1326-1331. Доступно по адресу:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19935037>

7. Anderson BL, Mendez-Figueroa H, Dahlke JD, Raker C, Hillier SL, Cu-Uvin S. изменения, вызванные беременностью

в иммунной защите половых путей: определение нормы. *Am J Акушер Гинекол.* 2013;208 (4): 321 e321-329.

Доступно по адресу:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23313311>

8. Рифаген S, Гомес X, Гонсалес-Мартинес С, Уилкинсон N, Теохарис Р.

Гипервоспалительный шок у

дети во время пандемии COVID-19. *Ланцет*. 2020;395(10237):1607-1608. Доступно по адресу:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32386565>

9. Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A и др. Вспышка тяжелой Kawasaki-подобной болезни в итальянском эпицентре

эпидемии SARS-CoV-2: наблюдательное когортное

исследование. *Ланцет*. 2020;395(10239):1771-1778. Доступно

около:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32410760>

10. Чжан Р, Оуян х, Фу л и др. Особенности КТ пневмонии SARS-CoV-2 по клинической картине:

ретроспективный анализ 120 последовательных пациентов из города Ухань. *Eur Radiol*. 2020;30(8):4417-4426.

Доступно по адресу:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32279115>

11. Инуи с, Фудзикава а, Джитсу м и др. Результаты КТ грудной клетки в случаях с круизного лайнера "Diamond Princess" с

коронавирусная болезнь 2019 года (COVID-19). *Радиология: Кардиоторакальная Визуализация*. 2020;2. Доступно по адресу:

<https://pubs.rsna.org/doi/10.1148/ryst.2020200110>

12. Маршалл М. длительные страдания коронавирусных

дальнобойщиков. *Природа*. 2020;585(7825):339-341. Доступно по адресу:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32929257>

13. Раваль г., Ядав С., Кумар Р. постинсультный синдром: обзор. *J Transl Int Med*. 2017;5(2):90-92.

Доступно по адресу:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28721340>

14. Tenforde MW, Kim SS, Lindsell CJ и др. Длительность симптомов и факторы риска для замедленного возвращения к обычному здоровью

среди амбулаторных пациентов с COVID-19 в сети мультигосударственных систем здравоохранения-США, март-июнь

2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(30):993-998. Доступно по адресу:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32730238>

15. Halpin SJ, McIvor C, Whyatt G и др. Симптомы постдиспаржа и реабилитационные потребности у выживших после него

Инфекция COVID-19: оценка поперечного сечения. *Джей Мед Виrol*. 2020; опубликовано в интернете перед печатью.

Доступно по адресу:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32729939>

16. Cai X, Hu X, Eklumi IO и др. Психологический дистресс и его корреляты среди выживших COVID-19 во время раннее выздоровление в разных возрастных группах. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2020;28(10):1030-1039. Доступно по адресу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32753338>

17. Huang Y, Tan C, Wu J и др. Влияние коронавирусной болезни 2019 года на легочную функцию в раннем возрасте фаза выздоровления. *Respir Res*. 2020;21(1):163. Доступно по адресу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32600344>

18. Mazza MG, De Lorenzo R, Conte C и др. Тревога и депрессия у выживших COVID-19: роль воспалительные и клинические предикторы. *Мозг Ведет Себя Иммунологически*. 2020; опубликовано в интернете перед печатью. Доступно по адресу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32738287>

19. Лу у, Ли х, Гэн Д и др. Церебральные микроструктурные изменения у пациентов COVID-19 - на основе МРТ 3-месячное последующее исследование. *Эклиническая медицина*. 2020;25:100484. Доступно по адресу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32838240>

Скачано с сайта

<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>
на 10/14/2020

Рекомендации по лечению COVID-19
24

20. Ненека МТ, Golenbock D, Latz E, Morgan D, Brown R. непосредственные и долгосрочные последствия COVID-19 инфекций для развития неврологических заболеваний. *Alzheimers Res Ther*. 2020;12(1):69. Доступно по адресу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32498691>

Скачано с сайта

<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>
на 10/14/2020

Рекомендации по лечению COVID-19
25

Уход за тяжелобольными пациентами с КОВИД-19

Последнее Обновление: 9 Октября 2020 Года

Сводные Рекомендации

контроль инфекции:

- Для медицинских работников, выполняющих аэрозольобразующие процедуры на пациентах с COVID-19, COVID-19

Группа рекомендаций по лечению (the Panel) рекомендует использовать респиратор N95 (или эквивалентный или более высокий уровень респиратора)

вместо хирургических масок, в дополнение к другим средствам индивидуальной защиты (например, перчаткам, халату и защите глаз

, таким как защитная маска или защитные очки) (AIII).

* Группа рекомендует, чтобы эндотрахеальная интубация у пациентов с COVID-19 проводилась медицинскими работниками.

с большим опытом управления дыхательными путями, если это возможно (АШ).

* Группа рекомендует проводить интубацию с использованием видео-ларингоскопии, если это возможно (СШ).

Гемодинамическая Поддержка:

* Группа рекомендует норадреналин в качестве вазопрессора первого выбора (АИИ).

• Для взрослых с COVID-19 и рефрактерным септическим шоком, которые не получают кортикостероиды для лечения своего COVID-19,

группа рекомендует использовать низкодозированную кортикостероидную терапию (“шок-реверсия”) вместо отсутствия кортикостероидной терапии (Бии).

Вентиляционная Опора:

• Для взрослых с COVID-19 и острой гипоксемической дыхательной недостаточностью, несмотря на традиционную кислородотерапию, панель рекомендует высокоточную носовую канюлю (HFNC) с кислородом над неинвазивной вентиляцией положительного давления (NIPPV) (В).

• В отсутствие показаний для эндотрахеальной интубации группа рекомендует провести тщательно контролируемое исследование НИППВ

для взрослых с COVID-19 и острой гипоксемической дыхательной недостаточностью, для которых HFNC недоступен (ВШ).

• Для взрослых с COVID-19, которые получают дополнительный кислород, группа рекомендует тщательный мониторинг

для ухудшения респираторного статуса и того, чтобы интубация, если она станет необходимой, была выполнена опытным

практикующим врачом в контролируемой обстановке (АИИ).

• Для пациентов с персистирующей гипоксемией, несмотря на увеличение дополнительной потребности в кислороде, у которых эндотрахеальная

интубация в противном случае не показана, группа рекомендует рассмотреть возможность проведения испытания положения лежа в бодрствующем состоянии для

улучшения оксигенации (СШ).

* Группа **рекомендует не** использовать бодрствующее положение лежа в качестве спасательной терапии при рефрактерной гипоксемии, чтобы избежать

интубация у пациентов, которые в противном случае нуждаются в интубации и механической вентиляции **легких** (АШ).

• Для механически вентилируемых взрослых с COVID-19 и острым респираторным дистресс-синдромом (ОРЗ) панель

рекомендует использовать вентиляцию с низким приливным объемом (VT) (VT 4-8 мл / кг прогнозируемой массы тела) по сравнению с более высокими приливными объемами (VT >8 мл/кг) > (А).

• Для механически вентилируемых взрослых с COVID-19 и рефрактерной гипоксемией, несмотря на оптимизированную вентиляцию, панель

рекомендует склонную вентиляцию в течение 12-16 часов в день по сравнению с не склонной вентиляцией (В).

• Для механически вентилируемых взрослых с COVID-19, тяжелой ОРЗ и гипоксемией, несмотря на оптимизированную вентиляцию и

другие стратегии спасения, группа рекомендует использовать ингаляционный легочный вазодилататор в качестве спасательной терапии; если не

наблюдается быстрого улучшения оксигенации, лечение следует сократить (СШ).

• Нет достаточных данных, чтобы рекомендовать либо за, либо против рутинного использования экстракорпоральной мембраны

оксигенация (ЭКМО) для пациентов с COVID-19 и рефрактерной гипоксемией.

Острое повреждение почек и заместительная почечная терапия:

• Для тяжелобольных пациентов с COVID-19, у которых есть острое повреждение почек и у которых развиваются показания к почечной недостаточности.

заместительная терапия, группа рекомендует непрерывную заместительную почечную терапию (CRRT), если таковая имеется (ВШ).

• Если CRRT недоступна или невозможна из-за ограниченных ресурсов, группа рекомендует длительную прерывистую почечную терапию.

заместительная терапия, а не прерывистый гемодиализ (ВШ).

Фармакологические Вмешательства:

• Видеть

[Терапевтическое ведение пациентов с COVID-19](#)

для получения рекомендаций по применению дексаметазона и ремдесивир, либо один, либо в комбинации.

Скачано с сайта

<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>

на 10/14/2020

Рекомендации по лечению COVID-19

26

• У пациентов с COVID-19 и тяжелым или критическим заболеванием недостаточно данных, чтобы рекомендовать эмпирическую широкую-

спектр антимикробной терапии при отсутствии других показаний.

Рейтинг рекомендаций: А = сильный; В = умеренный; С = необязательный

рейтинг доказательств: I = одно или несколько рандомизированных исследований с клиническими исходами и / или подтвержденными лабораторными конечными точками;

II = одно или несколько хорошо разработанных, неслучайных исследований или наблюдательных когортных исследований; III = экспертное заключение

Скачано с сайта

<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>

на 10/14/2020

Рекомендации по лечению COVID-19

27

общие вопросы

Последнее Обновление: 9 Октября 2020 Года

Тяжелые случаи COVID-19 могут быть связаны с острым респираторным дистресс-синдромом, септическим шоком,

сердечная дисфункция, повышение уровня множественных воспалительных цитокинов, тромбоэмболические заболевания и/или

обострение сопутствующих заболеваний, лежащих в основе заболевания. В

дополнение к легочным заболеваниям, пациенты с КОВИД-19

могут также возникнуть заболевания сердца, печени, почек и центральной нервной системы. Потому что пациенты с

критические заболевания, скорее всего, будут подвергаться аэрозолеобразующим процедурам, их следует помещать в воздушно-капельную среду

инфекционные изоляторы, если таковые имеются.

Большинство рекомендаций по ведению тяжелобольных пациентов с КОВИД-19

таковы:

экстраполировано из опыта работы с другими причинами сепсиса.

1

В настоящее время существует ограниченная информация о том, чтобы предполагать, что ведение критической помощи пациентам с COVID-19 должно существенно отличаться от

ведение других тяжелобольных пациентов, хотя и особая предосторожность для предотвращения воздействия окружающей среды

заражение коронавирусом 2 тяжелого острого респираторного синдрома (SARS-CoV-2) оправдано.

Как и у любого пациента в отделении интенсивной терапии (ОИТ), успешное клиническое ведение пациента с COVID-19 зависит от внимания к первичному процессу, ведущему к поступлению в отделение интенсивной терапии, но также и к сопутствующие заболевания и нозокомиальные осложнения.

Сопутствующие Заболевания

Некоторые признаки и сопутствующие заболевания, такие как пожилой возраст, сердечно-сосудистые заболевания, диабет, хронические обструктивная болезнь легких, рак, почечная недостаточность, ожирение, серповидноклеточная болезнь и получение твердого вещества трансплантация органов связана с повышенным риском развития тяжелых заболеваний от COVID-19.

2

Бактериальная суперинфекция COVID-19-ассоциированной пневмонии

Существует ограниченная информация о частоте и микробиологии легочных коинфекций и суперинфекции у пациентов с COVID-19, такие как Госпитальная пневмония (НАР) и ИВЛ-ассоциированная пневмония (ВАП). Некоторые исследования из Китая подчеркивают отсутствие бактериальных коинфекций в пациенты с КОВИД-19, в то время как другие исследования показывают, что эти пациенты испытывают частые бактериальные осложнения.

3-8

Существует соответствующая озабоченность по поводу выполнения легочных диагностических процедур, таких как как бронхоскопия или другие процедуры отбора проб дыхательных путей, требующие нарушения замкнутого контура дыхательных путей. Таким образом, в то время как некоторые клиницисты обычно не начинают эмпирическую антимикробную терапию широкого спектра действия для пациенты с тяжелой болезнью КОВИД-19, другие опытные клиницисты регулярно используют такую терапию. Для лечение шока, однако, эмпирическая антимикробная терапия широкого спектра действия является стандартом лечения.

Управление антибиотиками имеет решающее значение для того, чтобы избежать рефлексивных или продолжительных курсов антибиотиков.

Септический шок и воспалительная реакция, вызванная COVID-19

Пациенты с COVID-19 могут экспрессировать высокие уровни целого ряда воспалительных цитокинов, часто в установка ухудшения гемодинамического или дыхательного статуса. Это часто называют " высвобождением цитокинов синдром " или "цитокиновая буря", хотя это неточные термины. Реаниматологи должны рассмотреть полный

дифференциальная диагностика шока для исключения других поддающихся лечению причин шока (например, бактериального сепсиса вследствие легочные или внелегочные источники, гиповолемический шок из-за желудочно-кишечного кровотечения, которое является не связанные с COVID-19, сердечная дисфункция, связанная с COVID-19 или сопутствующее атеросклеротическое заболевание, стрессовая надпочечниковая недостаточность).

Скачано с сайта

<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>

на 10/14/2020

Рекомендации по лечению COVID-19

28

КОВИД-19-индуцированная сердечная дисфункция, включая миокардит

Существует растущее количество литературы, относящейся к COVID-19 для миокардита и перикардиальной дисфункции в примерно 20% пациентов.

4,6,9-12

Острая сердечная травма и аритмии также были описаны в пациенты с COVID-19.

Тромбоэмболические события и КОВИД-19

У критически больных пациентов с COVID-19 наблюдалось протромботическое состояние, которое является

характеризуется повышением уровня определенных биомаркеров, а также наблюдается явное увеличение частоты

венозные тромбоэмболические заболевания в этой популяции. В некоторых исследованиях были диагностированы тромбоэмболии

у пациентов, получавших химическую профилактику гепариноидами.

13-15

Аутопсийные исследования дают дополнительную информацию

наличие как тромбоэмболических заболеваний, так и микрососудистых тромбозов у пациентов с COVID-19.

16

Некоторые авторы призывают к регулярному наблюдению за пациентами ОРИТ в связи с венозной тромбоэмболией.

17

Пожалуйста

ссылаться на

Антитромботическая терапия у пациентов с COVID-19

для более детального обсуждения.

Почечная и печеночная дисфункция вследствие КОВИД-19

Хотя SARS-CoV-2 является главным образом легочным патогеном, почечная и печеночная дисфункции являются

последовательно описан у пациентов с тяжелой формой КОВИД-19.

4

В одном случае серия непрерывных почечных

заместительная терапия была необходима более чем в 15% случаев критического заболевания.

6

Видеть

Острое Повреждение Почек

и заместительная почечная терапия

для более детального обсуждения.

Соображения у детей

Несколько крупных эпидемиологических исследований свидетельствуют о том, что показатели госпитализации в ОРИТ существенно ниже для детей с COVID-19, чем у взрослых с этим заболеванием. Однако тяжелое заболевание действительно встречается у

дети.

18,23

Факторы риска развития тяжелой формы COVID-19 у детей до сих пор не установлены. Основанный на данные исследований взрослых и экстраполяция данных по другим педиатрическим респираторным вирусам, детям те, у кого сильно ослаблен иммунитет, и те, у кого есть основные сердечно-легочные заболевания, могут быть в

повышенный риск развития тяжелых заболеваний.

Новый синдром, мультисистемный воспалительный синдром у детей (MIS-C),

который, по-видимому, является было описано постинфекционное осложнение.

24,25

Некоторые симптомы MIS-C часто требуют интенсивной терапии уход, включая кровяное давление и инотропную поддержку. Эти симптомы включают сильную боль в животе, мультисистемное воспаление, шок, сердечная дисфункция и, реже, аневризма коронарной артерии. Большинство дети с MIS-C соответствуют критериям типичной или атипичной болезни Kawasaki. Для получения более подробной информации о MIS-C клинические особенности и методы лечения, которые исследуются, см.

[Особые соображения у детей](#)

.

[Взаимодействие между препаратами, используемыми для лечения COVID-19, и препаратами, используемыми для лечения сопутствующих заболеваний](#)

Все пациенты отделения интенсивной терапии должны регулярно контролироваться на предмет лекарственного взаимодействия. Потенциал для наркотика-наркотик взаимодействие между исследуемыми лекарственными препаратами или лекарствами, используемыми вне этикетки для лечения COVID-19 и следует рассмотреть возможность одновременного применения препаратов.

[Седативное лечение у пациентов с COVID-19](#)

Международные руководящие принципы предоставляют мультипрофессиональной команде ICU рекомендации по профилактика, выявление и лечение боли, седации и Бреда.

26,27

Стратегии управления седативными препаратами такие как поддержание легкого уровня седации, когда это уместно, и минимизация воздействия седативных средств имеют сокращена продолжительность искусственной вентиляции легких и продолжительность пребывания в ОРИТ у пациентов без COVID-19.

28,29

Скачано с сайта

<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>

на 10/14/2020

Рекомендации по лечению COVID-19

29

Освободительная кампания ICU общества реанимационной медицины (SCCM) продвигает ICU

Пакет освобождения (A-F) для улучшения исходов пациентов после ОРИТ. Комплект A-F включает в себя следующее элементы:

A. оценка, предотвращение и Управление болью;

B. как спонтанное пробуждение, так и дыхательные испытания;

C. выбор анальгезии и седации;

D. делирий: оценка, предотвращение и управление;

E. ранняя мобильность и физические упражнения; и

F. вовлечение семьи и расширение прав и возможностей.

Этот инструмент также предоставляет фронтовым сотрудникам практические стратегии применения каждого элемента.

30

Включение пакета A-F с использованием модели межпрофессиональной команды помогает стандартизировать коммуникацию

среди членов команды лечения и улучшить выживаемость и уменьшить долгосрочную когнитивную дисфункцию

пациентов.

31

Несмотря на известные преимущества пакета A-F, его влияние непосредственно не оценивалось

у пациентов с COVID-19; однако использование пучка следует поощрять, когда это уместно, чтобы

улучшение результатов лечения пациентов в отделении интенсивной терапии. Длительная искусственная вентиляция легких COVID-19 пациентов, сочетанная

при глубокой седации и потенциально нервно-мышечной блокаде увеличивается нагрузка на персонал отделения интенсивной терапии.

Кроме того, значительная нехватка лекарств может препятствовать рутинному осуществлению

Руководящие принципы Пади

вынуждая вернуться к старым седативным средствам с увеличенной длительностью действия и активными метаболитами, тем самым

подвергая этих пациентов дополнительному риску развития осложнений в ОРИТ и после ОРИТ.

Синдром После Интенсивной Терапии

Сообщается, что пациенты с COVID-19 испытывают длительный делирий и / или энцефалопатию

связано с механической вентиляцией легких.

32

Неврологические осложнения связаны с более старым возрастом и

с сопутствующими заболеваниями, такими как гипертония и сахарный диабет.

33

Исследования вскрытия показывают макрососудистый, а также микрососудистый тромбоз, с признаками гипоксической ишемии.

³⁴

Адекватный

управление требует тщательного внимания к лучшим методам седации и бдительности при обнаружении инсульта.

Синдром постинтенсивной терапии (PICS)-это спектр когнитивных,

психиатрических и / или физических нарушений

это влияет на выживших после критического заболевания и сохраняется после того, как пациент покидает отделение интенсивной терапии.

³⁵

Пациенты с фотками

может проявляться различными уровнями нарушений, включая глубокую мышечную слабость (приобретенную в отделении интенсивной терапии слабость), проблемы с мышлением и суждениями (когнитивная дисфункция), а также проблемы с психическим здоровьем,

например, проблемы со сном, посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР), депрессия и тревога. ICU-приобретено

слабость поражает 33% всех больных, получающих искусственную вентиляцию легких, 50% больных с сепсисом,

и $\leq 50\%$ пациентов, которые остаются в отделении интенсивной терапии в течение ≥ 1 недели.

³⁶⁻³⁸

Когнитивная дисфункция поражает 30 человек%

до 80% пациентов выписываются из реанимации.

³⁹⁻⁴¹

Около 50% выживших в реанимации не возвращаются на работу в течение 1 года после выписки.

⁴²

Хотя ни один фактор риска не был связан с PICS, есть и другие факторы риска. возможности минимизировать риск развития ФПН с помощью медикаментозного лечения (A-F Bundle), физического реабилитации, последующие клиники, поддержка семьи и улучшение образования о синдроме. Фото также

влияет на членов семьи, которые участвуют в заботе о своих близких. В одном исследовании треть членов семьи

члены группы, которые играли основную роль в принятии решений, испытывали проблемы с психическим здоровьем, такие как депрессия, тревога и ПТСР.

⁴³

Ранние сообщения предполагают, что некоторые пациенты с COVID-19, которые были пролечены

в отделении интенсивной терапии выражаются проявления ФП.

⁴⁴

Хотя специфическая терапия для КОВИД-19-индуцированных фото пока еще недоступны, врачи должны поддерживать высокий индекс подозрительности на когнитивные нарушения и

другие сопутствующие проблемы у выживших после тяжелой или критической болезни КОВИД-19.

Скачано с сайта

<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>

на 10/14/2020

Рекомендации по лечению COVID-19

30

Другие Осложнения, Связанные С Отделением Интенсивной Терапии

Пациенты, которые находятся в критическом состоянии с КОВИД-19, подвержены риску развития внутрибольничных инфекций и других заболеваний.

осложнения лечения критических заболеваний, такие как VAP, HAP, инфекции кровотока, связанные с катетером, и

венозная тромбоэмболия. При лечении пациентов с COVID-19 клиницисты также должны минимизировать

риск обычных осложнений ОРИТ с целью оптимизации вероятности успешного исхода ОРИТ.

Заблаговременное планирование ухода и цели ухода

Предварительные планы ухода и цели ухода за всеми тяжелобольными пациентами должны быть оценены в больнице

прием и регулярно после этого. Это важнейший элемент ухода за всеми пациентами. Информация

о паллиативной помощи пациентам с COVID-19 можно узнать на сайте

[Национальная коалиция За хоспис и](#)

[Сайт паллиативной помощи](#)

Чтобы направлять совместное принятие решений в случаях серьезных заболеваний,

предварительное планирование ухода должно включать в себя определение существующих предварительных директив, определяющих предпочтения и ценности пациента. Ценности и забота

предпочтения должны обсуждаться, документироваться и регулярно пересматриваться для пациентов с предшествующим или без него

директивы. Специализированные бригады паллиативной помощи могут облегчить общение между клиницистами и суррогатными матерями

лица, принимающие решения, поддерживают передовых клиницистов и

предоставляют прямые услуги по уходу за пациентами, когда это необходимо.

Суррогатные лица, принимающие решения, должны быть идентифицированы для

всех тяжелобольных пациентов с COVID-19 в больнице

вход. Политика инфекционного контроля для COVID-19 часто создает барьеры для общения с

суррогатные лица, принимающие решения, и большинство суррогатов физически не будут присутствовать при обсуждении лечения

варианты с клиницистами. Многие обсуждения, связанные с принятием решений, будут проводиться посредством телекоммуникаций.

Подтверждения

Кампания по выживанию при сепсисе (SSC), инициатива, поддержанная SCCM и Европейским союзом
Общество интенсивной терапии, издало *руководство по ведению тяжелобольных взрослых с*

Коронавирусная болезнь 2019 года (COVID-19) в марте 2020 года.

¹
Группа рекомендаций по лечению COVID-19 (группа) основала рекомендации, содержащиеся в настоящем разделе, на руководящих принципах SSC COVID-19 С разрешение, и группа с благодарностью признает работу группы руководящих принципов SSC COVID-19.

Группа также признает вклад и опыт Эндрю Родса, МББС, доктора медицинских наук, из Санкт-Петербурга.

Университетские больницы Джорджа в Лондоне, Англия, и валид Альхаззани, MBBS, MSc, из McMaster

Университет в Гамильтоне, Канада.

Рекомендации

1. Alhazzani W, Moller MH, Arabi YM и др. Выжившая кампания по борьбе с сепсисом: руководство по ведению тяжелобольных взрослых с коронавирусной болезнью 2019 года (COVID-19). *Crit Care Med.* 2020;48 (6): e440-e469.

Доступно по адресу:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32224769>

2. Центры по контролю и профилактике заболеваний. Доказательства, используемые для обновления списка основных медицинских состояний

это увеличивает риск тяжелой болезни человека от COVID-19. 2020. Доступно по адресу:

<https://www.cdc.gov/>

[коронавирус / 2019-ncov/need-extra-меры предосторожности/доказательства-таблица.HTML](#)

. Дата Обращения 22 Сентября 2020 Года.

3. Wu C, Chen X, Cai Y и др. Факторы риска, связанные с острым респираторным дистресс-синдромом и смертью в пациенты с коронавирусной болезнью 2019 года пневмония в Ухане, Китай. *Джама интерн мед.* 2020;180(7):934-943.

Доступно по адресу:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32167524>

4. Arentz M, Yim E, Klaff L и др. Характеристика и исходы 21 тяжелобольного пациента с КОВИД-19

в штате Вашингтон. *Джама.* 2020;323(16):1612-1614. Доступно по адресу:

[https://www.ncbi.nlm.nih.gov/](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32191259)

[pubmed/32191259](#)

5. Bhatraju PK, Ghassemieh BJ, Nichols M и др. COVID-19 у тяжелобольных пациентов в районе Сиэтла—

серия дел. *N Engl J Med.* 2020;382(21):2012-2022. Доступно по адресу:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>

Скачано с сайта

<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>

на 10/14/2020

Рекомендации по лечению COVID-19

31

pubmed/32227758

6. Yang X, Yu Y, Xu J и др. Клиническое течение и исходы тяжелобольных с пневмонией SARS-CoV-2 в Ухане, Китай: одноцентровое ретроспективное наблюдательное исследование. *Ланцет Респир Мед.* 2020;8(5):475-481. Доступно по адресу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32105632>
7. Chen T, Wu D, Chen H и др. Клиническая характеристика 113 умерших пациентов с коронавирусной болезнью 2019 года: ретроспективное исследование. *БМЖ.* 2020;368:m1091. Доступно по адресу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32217556>
8. Du Y, Tu L, Zhu P, et al. Клинические особенности 85 летальных случаев COVID-19 из Уханя: ретроспектива обсервационное исследование. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;201(11):1372-1379.. Доступно по адресу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32242738>
9. Ши с, Цинь м, Шэнь Б и др. Ассоциация травмы сердца со смертностью у госпитализированных пациентов с COVID-19 в городе Ухань, Китай. *Джама Кардиол.* 2020;5(7):802-810. Доступно по адресу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32211816>
10. Хуан с, Ван И, Ли х и др. Клинические особенности пациентов, инфицированных новым коронавирусом 2019 года в Ухане, Китай. *Ланцет.* 2020;395(10223):497-506. Доступно по адресу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31986264>
11. Чжоу Ф, Юй Т, Ду Р и др. Клиническое течение и факторы риска смертности взрослых стационарных больных с КОВИД-19 в Ухань, Китай: ретроспективное когортное исследование. *Ланцет.* 2020;395(10229):1054-1062. Доступно по адресу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32171076>
12. Ван Д, Ху Б, Ху С и др. Клиническая характеристика 138 госпитализированных пациентов с новым коронавирусом 2019 года-инфицированная пневмония в Ухане, Китай. *Джама.* 2020;323(11):1061-1069. Доступно по адресу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32031570>
13. Llitjos JF, Leclerc M, Chochois C и др. Высокая частота венозных тромбоэмболических осложнений при антикоагулянтной терапии тяжелой КОВИД-19 больных. *Джей Тромб Хаэстем.* 2020;18(7):1743-1746. Доступно по адресу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32320517>
14. Helms J, Tacquard C, Severac F и др. Высокий риск тромбоза у пациентов с тяжелой инфекцией SARS-CoV-2: а

многоцентровое проспективное когортное исследование. *Реанимация Мед.* 2020; опубликовано в интернете перед печатью. Доступно по адресу:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7197634/>

15. Klok FA, Kruip M, van der Meer NJM, et al. Частота тромботических осложнений в отделении интенсивной терапии тяжелобольных пациенты с COVID-19. *Тромб Рез.* 2020;191:145-147. Доступно по адресу:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32291094>

16. Menter T, Haslbauer JD, Nienhold R и др. Посмертное обследование пациентов COVID19 выявило диффузное альвеолярное повреждение с сильным застоем капилляров и пестрыми находками легких и других органов наводит на мысль сосудистая дисфункция. *Гистопатология.* 2020; опубликовано в интернете перед печатью. Доступно по адресу:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32364264>

17. Tavazzi G, Cividari L, Caneva L, Mongodi S, Mojoli F. тромботические события у пациентов с SARS-CoV-2: неотложная помощь вызовите ультразвуковое обследование. *Реанимация Мед.* 2020;46(6):1121-1123. Доступно по адресу:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32322918>

18. Sun D, Li H, Lu XX и др. Клинические особенности тяжелых педиатрических больных с коронавирусной болезнью 2019 г. в Ухань: наблюдательное исследование одного центра. *World J Pediatr.* 2020;16(3):251-259. Доступно по адресу:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32193831>

19. Dong Y, Mo X, Hu Y и др. Эпидемиологическая характеристика 2143 педиатрических пациентов с коронавирусом 2019 года болезнь в Китае. *Педиатрия.* 2020. Доступно по адресу:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32179660>

20. Центры по контролю и профилактике заболеваний. Коронавирусная болезнь 2019 года у детей — США, февраль 12-2 апреля 2020 года. 2020. Доступно по адресу:
<https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/mm6914e4.htm>
. Доступный
29 сентября 2020 года.

21. ЧАО Джи, Дереспина КР, Герольд БК и др. Клинические характеристики и исходы госпитализированных и находящихся в критическом состоянии больные дети и подростки с коронавирусной болезнью 2019 (COVID-19) в медицинском центре третичной медицинской помощи в г. Нью-Йорк. *J Педиатр.* 2020. Доступно по адресу:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32407719>

Скачано с сайта

<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>
на 10/14/2020

22. Захария П, Джонсон КЛ, Халаби КК и др. Эпидемиология, клинические особенности и тяжесть заболевания у пациентов с коронавирусной болезнью 2019 года (COVID-19) в детской больнице в Нью-Йорке, штат Нью-Йорк. *Джама* *Педиатр*. 2020; опубликовано в интернете перед печатью. Доступно по адресу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32492092>
23. DeBiasi RL, Song X, Delaney M и др. Тяжелый КОВИД-19 у детей и молодых взрослых в Вашингтоне, Столичный регион DC. *J Педиатр*. 2020. Доступно по адресу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32405091>
24. Уиттакер е, Бэмфорд а, Кенни Дж и др. Клиническая характеристика 58 детей с детским воспалительным процессом мультисистемный синдром, временно связанный с SARS-CoV-2. *Джама*. 2020 ;324(3):259-269. Доступно по адресу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32511692>
25. Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A и др. Вспышка тяжелой Кавасаки-подобной болезни в итальянском эпицентре эпидемии SARS-CoV-2: наблюдательное когортное исследование. *Ланцет*. 2020;395(10239):1771-1778. Доступно около: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32410760>
26. Barr J, Fraser GL, Puntillo K и др. Клинические практические рекомендации по управлению болью, возбуждением и делирием у взрослых пациентов в отделении интенсивной терапии. *Crit Care Med*. 2013;41(1):263-306. Доступно по адресу: протокол <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23269131>
27. Devlin JW, Skrobik Y, Gelinas C и др. Руководство по клинической практике для профилактики и лечения боль, возбуждение / седация, бред, неподвижность и нарушение сна у взрослых пациентов в отделении интенсивной терапии. *Crit Care Med*. 2018;46 (9): e825-e873. Доступно по адресу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30113379>
28. Kress JP, Vinayak AG, Levitt J и др. Ежедневное седативное прерывание у пациентов с механической вентиляцией легких в группе риска для ишемической болезни сердца. *Crit Care Med*. 2007;35(2):365-371. Доступно по адресу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17205005>
29. Girard TD, Kress JP, Fuchs BD и др. Эффективность и безопасность парного седативного и ИВЛ отлучения от груди протокол для механически вентилируемых пациентов в интенсивной терапии (контролируемое исследование пробуждения и дыхания): рандомизированное контролируемое исследование. *Ланцет*. 2008;371(9607):126-134. Доступно по адресу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18191684>

- .
30. Общество неотложной медицинской помощи. ICU Liberation Bundle (A-F). Доступно по адресу:
<https://www.sccm.org/ICULiberation/ABCDEF-Bundles>
. Дата Обращения 22 Сентября 2020 Года.
31. Барнс-Дейли Ма, Филлипс Джи, Эли ю. улучшение выживаемости в больнице и снижение мозговой дисфункции в семь лет калифорнийские общественные больницы: внедрение рекомендаций PAD с помощью пакета ABCDEF у 6064 пациентов. *Crit Уход Мед.* 2017;45(2):171-178. Доступно по адресу:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27861180>
- .
32. Хелмс J, Кремер S, мерджи Н и др. Неврологические особенности при тяжелой инфекции SARS-CoV-2. *N Engl J Med.* 2020;382(23):2268-2270. Доступно по адресу:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32294339>
- .
33. Мао л, Цзинь х, Ван м и др. Неврологические проявления госпитализированных больных с коронавирусной болезнью 2019 год в Ухане, Китай. *ДжамаНейро* . 2020;77(6):683-690. Доступно по адресу:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32275288>
- .
34. Соломон ИН, Нормандин Е, Бхаттачария S и др. Невропатологические особенности КОВИДА-19. *N Engl J Med.* 2020;383(10):989-992. Доступно по адресу:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32530583>
- .
35. Общество неотложной медицинской помощи. Синдром после интенсивной терапии. 2013. Доступно по адресу:
https://www.sccm.org/MyICUCare/THRIVE/Постинтенсивный_уход-синдром
. Дата Обращения 22 Сентября 2020 Года.
36. Fan E, Dowdy DW, Colantuoni E и др. Физические осложнения у выживших после острой травмы легких: двухлетний период продольное проспективное исследование. *Crit Care Med.* 2014;42(4):849-859. Доступно по адресу:
<https://www.ncbi.nlm.национальные институты здравоохранения.gov/pubmed/24247473>
- .
37. De Jonghe B, Sharshar T, Lefaucheur JP и др. Парез, приобретенный в отделении интенсивной терапии: перспектива многоцентровое исследование. *Джама*. 2002;288(22):2859-2867. Доступно по адресу:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12472328>
- .
38. Ali NA, O'Brien JM, Jr., Hoffmann SP и др. Приобретенная слабость, сила захвата и смертность в критическом состоянии больные пациенты. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;178(3):261-268. Доступно по адресу:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18511703>
- .

<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>

на 10/14/2020

Рекомендации по лечению COVID-19

33

39. Pandharipande PP, Girard TD, Jackson JC и др. Длительное когнитивное расстройство после критической болезни. *N Англ*

Джей Мед. 2013;369(14):1306-1316. Доступно по адресу:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24088092>

40. Ивашина TJ, Эли EW, Смит DM, Ланга KM. Долгосрочные когнитивные нарушения и функциональная инвалидность

среди выживших с тяжелым сепсисом. *Джама.* 2010;304(16):1787-1794. Доступно по адресу:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20978258>

41. Миккельсен я, Кристи Джей Ди, Ланкен ПН и др. Когнитивные исходы респираторного дистресс-синдрома у взрослых

исследование: длительная нейропсихологическая функция у выживших после острого повреждения легких. *Am J Respir Crit Care Med.*

2012;185(12):1307-1315. Доступно по адресу:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22492988>

42. Камдар ББ, Сепульведа ка, Чонг А и др. Возвращение на работу и потерянный заработок после острого респираторного дистресса

синдром: 5-летнее проспективное лонгитюдное исследование длительно выживших людей. *Груднаяклетка .* 2018;73(2):125-133.

Доступно по адресу:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28918401>

43. Азулай е, Почард Ф, Кентиш-Барнс Н и др. Риск возникновения симптомов посттравматического стресса у членов семьи

пациенты отделения интенсивной терапии. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171(9):987-994. Доступно по адресу:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15665319>

44. Carfi A, Bernabei R, Landi F, Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Стойкие симптомы

у больных после острого КОВИД-19. *Джама.* 2020;324(6):603-605. Доступно по адресу:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32644129>

Скачано с сайта

<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>

на 10/14/2020

Рекомендации по лечению COVID-19

34

КОНТРОЛЬ ИНФЕКЦИИ

Последнее Обновление: 9 Октября 2020 Года

Работники здравоохранения должны следовать политике и процедурам инфекционного контроля, разработанным их здравоохранением учреждения по уходу.

Рекомендация

- Для медицинских работников, выполняющих аэрозолеобразующие процедуры на пациентах с COVID-19, группа рекомендаций по лечению COVID-19 (the Panel) рекомендует использовать N95

респиратор (или эквивалентный или более высокий уровень респиратора), а не хирургические маски, в дополнение к другим средства индивидуальной защиты (СИЗ) (например, перчатки, халат и средства защиты глаз, такие как защитная маска для лица или защитные очки) (AIII).

* Аэрозолеобразующие процедуры включают эндотрахеальную интубацию и экстубацию мокроты.

индукция, бронхоскопия, мини-бронхоальвеолярный лаваж, открытое отсасывание дыхательных путей, ручное вентилирование, непреднамеренное или преднамеренное отключение вентилятора, неинвазивное положительное давление вентилирование (NIPPV) (например, двухуровневое положительное давление в дыхательных путях [BiPAP], непрерывное положительное давление в дыхательных путях [CPAP]), сердечно-легочная реанимация и, возможно, введение небулайзера и высокоточная подача кислорода. Осторожность в отношении образования аэрозоля уместна в таких ситуациях например, трахеостомия и промывание, где, скорее всего, произойдет отключение вентилятора.

Обоснование

Во время эпидемии тяжелого острого респираторного синдрома (торс) аэрозолеобразующие процедуры повышает риск инфицирования среди медицинских работников.

^{1,2}

Респираторы N95 блокируют от 95% до 99% аэрозольные частицы; однако медицинский персонал должен быть проверен на соответствие используемому типу.

³

Хирургические маски блокируются большими частицы, капли и брызги, но менее эффективны в блокировании мелких частиц (

⁴

Рекомендация

- Группа рекомендует свести к минимуму использование аэрозолеобразующих процедур при интенсивной терапии.

блок пациентов с COVID-19 и проведение любых необходимых аэрозолеобразующих процедур в помещении с отрицательным давлением, также известном как изолятор воздушно-капельной инфекции (AIIR), когда доступно (AIII).

- Группа признает, что процедуры генерирования аэрозолей необходимы для выполнения в некоторых случаях; пациентам, и что такие процедуры можно проводить с высокой степенью безопасности, если инфекция соблюдаются руководящие принципы контроля.

Обоснование

AIIRs снижают риск перекрестного загрязнения между помещениями и снижают риск заражения персонала и персонала.

пациенты вне помещения при проведении аэрозольобразующих процедур. Аиир были эффективны

в предотвращении распространения вируса во время эпидемии ОРВИ.

²

Если AIIR не доступен, то высокая эффективность

частичный воздушный фильтр (HEPA) следует использовать, особенно для пациентов с высокоточными носовыми канюлями или

неинвазивная вентиляция легких. Фильтры HEPA уменьшают передачу вируса в симуляциях.

⁵

Рекомендации

- Для медицинских работников, оказывающих обычную помощь невентилируемым пациентам с COVID-19,

группа рекомендует использовать респиратор N95 (или эквивалентный или более высокий уровень респиратора) или

хирургическая маска, в дополнение к другим СИЗ (например, перчатки, халат и защита глаз, такие как защитная маска для лица

Скачано с сайта

<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>

на 10/14/2020

Рекомендации по лечению COVID-19

35

или защитные очки) (АИИ).

- Для медицинских работников, выполняющих процедуры, не генерирующие аэрозоль, на пациентах с

COVID-19 которые находятся на закрытой механической вентиляции, панель рекомендует использовать N95

респиратор (или эквивалентный или более высокий уровень респиратора), в дополнение к другим СИЗ (например, перчатки, халат,

и защита глаз, такая как защитная маска или защитные очки), потому что контуры вентилятора могут стать

неожиданно нарушается (ВШ).

Обоснование

Имеются данные о вирусных заболеваниях, включая ОРВИ, что как хирургические маски, так и маски N95 снижают

передача инфекции.

⁶

Современные данные свидетельствуют о том, что хирургические маски, вероятно, не уступают

к респираторам N95 для предотвращения передачи лабораторно подтвержденных сезонных респираторных вирусных инфекций

инфекции (например, грипп).

^{7,8}

Недавний систематический обзор и метаанализ рандомизированных контролируемых исследований

испытания, сравнившие защитный эффект медицинских масок с респираторами N95, показали, что

использование медицинских масок не привело к увеличению лабораторно подтвержденных вирусных (в том числе коронавирусных) респираторных заболеваний.

инфекция или клиническое респираторное заболевание.

9

Рекомендации

* Группа рекомендует проводить эндотрахеальную интубацию у пациентов с COVID-19 с помощью

медицинские работники с большим опытом управления дыхательными путями, если это возможно (AIII).

* Группа рекомендует проводить интубацию с использованием видео-ларингоскопии, если это возможно (CIII).

Обоснование

Следует использовать методы, которые максимизируют шансы на успех первого прохода и минимизируют аэролизацию при интубации больных с подозрением или подтвержденным КОВИД-19.

10,11

Таким образом, группа рекомендует, чтобы медицинский работник с наибольшим опытом и навыками в управлении дыхательными путями будет первым, кто попытается это сделать интубация. Близкая лицевая близость прямой ларингоскопии может подвергнуть медицинских работников более высокому риску концентрации вирусных аэрозолей. Также важно избегать присутствия ненужного персонала в номере во время работы. процедуры интубации.

Рекомендации

1. Ям Ли, Чэнь РК, Чжун НС. ОРВИ: ИВЛ и интенсивная терапия. *Респирология*. 2003;8 Suppl:S31-35.

Доступно по адресу:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15018131>

.

2. Twu SJ, Chen TJ, Chen CJ и др. Меры борьбы с тяжелым острым респираторным синдромом (торс) на Тайване.

Эмерг Заражает Дис. 2003;9(6):718-720. Доступно по адресу:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12781013>

.

3. Центры по контролю и профилактике заболеваний. Национальная Лаборатория Технологий Индивидуальной Защиты

(NRPPTL): респиратор доверенный-информация из источника. 2020. Доступно по адресу:

https://www.cdc.gov/niosh/npptl/topics/респираторы / disp_part/respsource1quest2.HTML

. Дата Обращения 23 Сентября 2020 Года.

4. Milton DK, Fabian MP, Cowling BJ, Grantham ML, McDevitt JJ. Аэрозоли вируса гриппа в выдыхаемом воздухе человека

дыхание: размер частиц, культивируемость и эффект хирургических масок. *Плос*

Патог. 2013;9 (3): e1003205. Доступно

около:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23505369>

.

5. Qian H, Li Y, Sun H, Nielsen PV, Huang X, Zheng X. эффективность удаления частиц поргативного воздуха HEPA

уборщица в симулированной больничной палате. *Моделирование Зданий*. 2010;3:215-224. Доступно по адресу:
<https://link.прыгун.com/article/10.1007/s12273-010-0005-4>

6. Offeddu V, Yung CF, Low MSF, Tam CC. Эффективность масок и респираторов против респираторных инфекций in healthcare workers: a systematic review and meta-analysis. *Клин Заражает Дис*. 2017;65(11):1934-1942. Доступно по адресу:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29140516>

Скачано с сайта

<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>
на 10/14/2020

Рекомендации по лечению COVID-19
36

7. Всемирная организация здравоохранения. Профилактика инфекции и контроль за ней во время оказания медицинской помощи при появлении нового коронавируса (nCoV) инфекция подозревается. 2020. Доступно по адресу:
[https://www.who.int/publications-detail/infection-prevention-and-control-during-health-care-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected-20200125](https://www.who.int/publications-detail/infection-prevention-and-control-during-health-care-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected-20200125)

Дата Обращения: 8 Апреля 2020 Года.

8. Центры по контролю и профилактике заболеваний. Промежуточные рекомендации по профилактике инфекций и борьбе с ними для пациенты с подозрением или подтвержденным коронавирусом заболеванием 2019 года (COVID-19) в медицинских учреждениях. 2020. Доступно по адресу:
<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/infection-control/control-recommendations.html>

Дата Обращения: 28 Сентября 2020 Года.

9. Bartoszko JJ, Farooqi MAM, Alhazzani W, Loebe M. медицинские маски vs респираторы N95 для профилактики COVID-19 у медицинских работников: систематический обзор и метаанализ рандомизированных исследований. *Групп Другое Респираторные Вирусы*. 2020;14(4):365-373. Доступно по адресу:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32246890>

10. Tran K, Simon K, Severn M, Pessoa-Silva CL, Conly J. процедуры генерации аэрозоля и риск передача острых респираторных инфекций медицинским работникам: систематический обзор. *Плос Один*. 2012;7 (4):e35797. Доступно по адресу:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22563403>

11. Льюис-старший, Батлер AP, Паркер Джей, Кук ТМ, Шофилд-Робинсон О. Дж., Смит АФ. Видеоларингоскопия против прямой ларингоскопия для взрослых пациентов, нуждающихся в интубации трахеи: Кокрейновский систематический обзор. *БР Дж Анаст*. 2017;119(3):369-383. Доступно по адресу:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28969318>

Скачано с сайта

лабораторная диагностика

Последнее Обновление: 21 Апреля 2020 Года

Рекомендации:

- Для интубированных и механически вентилируемых взрослых, у которых подозревается наличие COVID-19, но которые не имеют подтвержденного диагноза:
- Группа руководящих принципов лечения COVID-19 (the Panel) рекомендует получать более низкие образцы дыхательных путей для установления диагноза COVID-19 над верхними дыхательными путями (носоглоточные или орофарингеальные) образцы **(ВП)**.
- * Группа рекомендует получать эндотрахеальные аспираты над бронхиальной промывкой или образцы бронхоальвеолярного лаважа (бал) при получении образцов нижних дыхательных путей для установления диагноза COVID-19 **(ВП)**.

Обоснование

Коронавирус 2 тяжелого острого респираторного синдрома (SARS-CoV-2) представляет собой ряд диагностических проблем, в том числе потенциально диссоциирующее пролитие вируса из верхних и нижних дыхательных путей.

Диагностика COVID-19 в настоящее время основана на использовании обратной транскриптазной полимеразной цепной реакции (РТ-ПЦР) анализ для обнаружения вирусной РНК в респираторных образцах. Высокая специфичность РТ-ПЦР устраняет потребность в образцах нижних дыхательных путей для диагностики COVID-19 при использовании мазка из носоглотки положительный результат для пациента с недавним началом заболевания. Рассматриваются образцы нижних дыхательных путей по мнению некоторых экспертов, более высокая урожайность, обусловленная высокой вирусной нагрузкой, согласуется с тем, что уже наблюдалось для тяжелого острого респираторного синдрома (торс) и ближневосточного респираторного синдрома (БВРС).

¹⁻⁷

Таким образом, образцы нижних дыхательных путей следует получать по возможности при наличии диагностической неопределенности

что касается КОВИДА-19.

Однако индукция бал и мокроты - Это процедуры, генерирующие аэрозоль, и

должны выполняться только с тщательным учетом риска для персонала аэрозольной генерации. Эндотрахеальные аспираты, по-видимому,

они несут меньший риск аэролизации, чем бал, и, по мнению некоторых экспертов, имеют сопоставимый чувствительность и специфичность к образцам бал.

Рекомендации

1. Chan PK, To WK, Ng KC и др. Лабораторная диагностика ОРВИ. *Эмерг Заражает Дис.* 2004;10(5):825-831.

Доступно по адресу:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15200815>.

2. Ван Ш, Сюй у, Гао Р и др. Обнаружение SARS-CoV-2 в различных типах клинических образцов. *Джама.* 2020.

Доступно по адресу:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32159775>.

3. Центры по контролю и профилактике заболеваний. Оценка и тестирование людей на коронавирусную болезнь 2019

(КОВИД-19). 2020;

<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-nCoV/hcp/clinical-criteria.html>.

Дата Обращения 8 Апреля,

2020.

4. Hase R, Kurita T, Muranaka E, Sasazawa H, Mito H, Yano Y. случай импортированного COVID-19 диагностирован

ПЦР-положительный образец нижних дыхательных путей, но с ПЦР-отрицательными мазками из горла. *Заразить Дис (Лонд).* 2020:1-4.

Доступно по адресу:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32238024>.

5. Тан П, Луи м, Ричардсон СЕ и др. Интерпретация диагностических лабораторных тестов при тяжелых острых респираторных заболеваниях

синдром: Торонтский опыт. *СМАЖ.* 2004;170(1):47-54. Доступно по адресу:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14707219>.

pubmed / 14707219.

6. Мемиш за, Аль-Тауфик Джа, штаб Махдума и др. Образцы дыхательных путей, вирусная нагрузка и фракция генома

выход у пациентов с ближневосточным респираторным синдромом. *Ж Заразить Дис.* 2014;210(10):1590-1594. Доступно по адресу:

Доступно по адресу:

Скачано с сайта

<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>

на 10/14/2020

Рекомендации по лечению COVID-19

38

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24837403>.

7. Центры по контролю и профилактике заболеваний. Промежуточные рекомендации по сбору, обработке и тестированию клинических данных

образцы от лиц, находящихся под следствием (PUIs), для коронавируса ближневосточного респираторного синдрома

(БВРС-КоВ). Версия 2.1. 2020. Доступно по адресу:

<https://www.cdc.gov/coronavirus/mers/guidelines-clinical-образцы.HTML>.

образцы.HTML.

Дата Обращения: 8 Апреля 2020 Года.

Скачано с сайта

<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>

на 10/14/2020

Рекомендации по лечению COVID-19

39

Гемодинамика

Последнее Обновление: 9 Октября 2020 Года

Большинство приведенных ниже гемодинамических рекомендаций аналогичны ранее опубликованным в

Выжившая кампания по борьбе с сепсисом: международные рекомендации по лечению сепсиса и септического шока:

2016. В конечном счете, пациенты с КОВИД-19, которым требуется жидкая реанимация или гемодинамическое управление шок должен лечиться и управляться так же, как и пациенты с септическим шоком.

¹ COVID-19 пациенты, которым требуется жидкостная реанимация или гемодинамическое лечение шока, должны быть лечение и лечение септического шока в соответствии с другими опубликованными руководящими принципами, включая следующие исключения.

Рекомендация

- Для взрослых с COVID-19 и шоком, панель рекомендаций по лечению COVID-19 (the Panel)

рекомендует использовать динамические параметры, температуру кожи, время наполнения капилляров и / или лактат уровни над статическими параметрами для оценки чувствительности жидкости (**ВII**).

Обоснование

Нет прямых доказательств оптимальной стратегии реанимации для пациентов с COVID-19 и шоком.

В систематическом обзоре и метаанализе 13 нековидных-19 рандомизированных клинических исследований (n = 1652),

² динамическая оценка для руководства жидкой терапией снизила смертность (отношение рисков 0,59; 95% Ди 0,42-0,83),

продолжительность пребывания в отделении интенсивной терапии (ОИТ) (средневзвешенная разница -1,16 дня; 95% Ди, от -1,97 до -0,36),

и продолжительность искусственной вентиляции легких (средневзвешенная разница -2,98 часа; 95% Ди, от -5,08 до -0,89).

Динамические параметры, используемые в этих испытаниях, включали изменение ударного объема (SVV), импульсное давление вариация (PPV) и изменение объема хода с пассивным подъемом ноги или вызовом жидкости. Пассивное поднятие ноги, за ними следуют PPV и SVV, которые, по-видимому, предсказывают реакцию жидкости с самой высокой точностью.

³ Статика

параметры включали компоненты ранней целенаправленной терапии (например, центральное венозное давление, среднее

артериальное давление).

Обобщена реанимация нековидных пациентов с шоком на основе уровня лактата в

сыворотке крови

в систематическом обзоре и метаанализе семи рандомизированных клинических исследований (n = 1,301). По сравнению с

центральная венозная терапия, направленная на насыщение кислородом, была связана с ранней терапией, направленной на клиренс лактата при снижении смертности (относительное соотношение 0,68; 95% Ди 0,56-0,82), более короткой продолжительности пребывания в отделении интенсивной терапии (среднее значение разница -1,64 дня; 95% Ди, от -3,23 до -0,05) и более короткая продолжительность искусственной вентиляции легких (среднее значение разница -10,22 часа; 95% Ди, от -15,94 до -4,50).

4

Рекомендация

- Для острой реанимации взрослых с COVID-19 и шоком группа рекомендует использовать буферизованные / сбалансированные кристаллоиды над несбалансированными кристаллоидами (**ВII**).

Обоснование

Прагматичное рандомизированное исследование, в котором сравнивались сбалансированные и несбалансированные кристаллоиды в 15802 критических случаях

больные взрослые обнаружили, что частота комбинированного исхода смерти, новой заместительной почечной терапии или стойкая почечная дисфункция была ниже в группе сбалансированных кристаллоидов (OR 0,90; 95% Ди 0,82-0,99; $P = 0,04$).

5

Вторичный анализ сравнивал исходы в подгруппе пациентов с сепсисом ($n = 1641$). Среди больных сепсисом в группе сбалансированных кристаллоидов было меньше смертей (AOR 0,74; 95% Ди, 0,59-0,93; $P = 0,01$), а также меньшее количество дней, требующих применения вазопрессоров и заместительной почечной терапии.

6

Скачано с сайта

<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>

на 10/14/2020

Рекомендации по лечению COVID-19

40

Последующий метаанализ 21 рандомизированного контролируемого исследования ($n = 20\,213$), включавшего прагматический анализ приведенное выше исследование сравнивало сбалансированные кристаллоиды с 0,9% физиологическим раствором для реанимации тяжелобольных взрослых и детей и сообщили о незначительных различиях в госпитальной смертности (OR 0,91; 95% Ди 0,83-1,01) и острое повреждение почек (OR 0,92; 95% Ди 0,84–1,00).

7

Рекомендация

- В случае острой реанимации взрослых с COVID-19 и шоком группа **рекомендует не** начальное применение альбумина для реанимации (**Би**).

Обоснование

Метаанализ 20 нековидных-19 рандомизированных контролируемых исследований ($n = 13\,047$), в которых сравнивалось использование

из альбумина или свежезамороженной плазмы в кристаллоиды у тяжелобольных пациентов не обнаружено различий по всем причинам смертности,

8

принимая во внимание метаанализ 17 нековидных-19 рандомизированных контролируемых исследований ($n = 1,977$), который при сравнении применения альбумина с кристаллоидами в частности у больных сепсисом наблюдалось снижение смертности (ОР 0,82; 95% Ди 0,67-1,0; $P = 0,047$).

9

Учитывая более высокую стоимость альбумина и отсутствие окончательная клиническая польза, группа **рекомендует не применять** рутинное применение альбумина при начальной острой форме заболевания. реанимация больных с КОВИД-19 и шоком.

Дополнительные рекомендации, основанные на общих принципах оказания реанимационной помощи

* Группа **рекомендует не** использовать гидроксипроксиэтилкрахмалы для внутрисосудистого объема

Замена у больных с сепсисом или септическим шоком **(III)**.

* Группа рекомендует норадреналин в качестве вазопрессора первого выбора **(AIII)**. панель

рекомендует добавлять либо вазопрессин (до 0,03 ЕД/мин) **(BII)**, либо адреналин **(CII)**.

норадреналин для повышения среднего артериального давления до целевого или добавление вазопрессина (до 0,03 ед./

минута) **(CII)** для уменьшения дозы норадреналина.

• Когда норадреналин доступен, группа **рекомендует не** использовать допамин для пациентов

с COVID-19 и shock **(AI)**.

* Группа **рекомендует не** использовать низкие дозы дофамина для защиты почек **(Bии)**.

* Группа рекомендует использовать добутамин пациентам с признаками сердечной дисфункции.

и стойкая гипоперфузия несмотря на адекватную нагрузку жидкостью и применение вазопрессорных средств

(Bии).

* Группа рекомендует всем пациентам, нуждающимся в вазопрессорах, установить артериальный катетер.

как только это будет практично, если будут доступны ресурсы **(BIII)**.

• Для взрослых с COVID-19 и рефрактерным септическим шоком, которые не получают кортикостероиды, чтобы

лечить их COVID-19 группа рекомендует с помощью низкодозированной кортикостероидной терапии ("шок-

реверсирование") по сравнению с отсутствием кортикостероидной терапии **(Bии)**.

* Типичный режим кортикостероидов при септическом шоке - внутривенное введение гидрокортизона 200 мг в день.

вводят либо в виде инфузии, либо в прерывистых дозах. Продолжительность терапии гидрокортизоном обычно это клиническое решение.

* Пациенты, получающие кортикостероиды для COVID-19, получают достаточную замену

терапия такая, что они не требуют дополнительного гидрокортизона.

Рекомендации

1. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W и др. Выжившая кампания по борьбе с сепсисом: международные рекомендации для лечение сепсиса и септического шока: 2016. *Crit Care Med.* 2017;45(3):486-552. Доступно по адресу:

[https://www.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28098591)

Скачано с сайта

<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>

на 10/14/2020

Рекомендации по лечению COVID-19

41

[ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28098591](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28098591)

.

2. Беднарчик JM, Фридфинсон JA, Кумар А и др. Включение динамической оценки реактивности жидкости в целенаправленную терапию: систематический обзор и метаанализ. *Crit Care Med.* 2017;45(9):1538-1545.

Доступно по адресу:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28817481>

.

3. Бентцер П, Грисдейл де, Бойд Дж, Маклин к, Сирунис Д, Айас НТ. Будет ли это гемодинамически нестабильным пациент реагирует на болюсное введение внутривенной жидкости? *Джама.* 2016;316(12):1298-1309. Доступно по адресу:

[https://www.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27673307)

[ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27673307](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27673307)

.

4. Pan J, Peng M, Liao C, Hu X, Wang A, Li X. относительная эффективность и безопасность раннего клиренса лактата-guided терапия реанимационных мероприятий у больных сепсисом: метаанализ. *Медицина (Балтимор).* 2019;98 (8): e14453.

Доступно по адресу:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30813144>

.

5. Semler MW, Self WH, Wanderer JP и др. Сбалансированные кристаллоиды по сравнению с физиологическим раствором у тяжелобольных взрослых. *N Англ J Мед.* 2018;378(9):829-839. Доступно по адресу:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29485925>

.

6. Brown RM, Wang L, Coston TD и др. Сбалансированные кристаллоиды против физиологического раствора при сепсисе. Вторичный анализ умное клиническое испытание. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019;200(12):1487-1495. Доступно по адресу:

[https://www.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31454263)

[ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31454263](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31454263)

.

7. Antequera Martin AM, Barea Mendoza JA, Muriel A и др. Буферные растворы против 0,9% физиологического раствора для

реанимация у тяжелобольных взрослых и детей. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;7: CD012247. Доступно

около:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31334842>

8. Льюис старший, Притчард МВт, Эванс ди-джей и др. Коллоиды против кристаллоидов для реанимации жидкости в критическом состоянии

больные. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;8: CD000567. Доступно по адресу:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30073665>

9. Delaney AP, Dan A, McCaffrey J, Finfer S. роль альбумина в качестве реанимационной жидкости для пациентов с

сепсис: систематический обзор и метаанализ. *Crit Care Med.* 2011;39(2):386-391. Доступно по адресу:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21248514>

Скачано с сайта

<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>

на 10/14/2020

Рекомендации по лечению COVID-19

42

Оксигенация и вентиляция легких

Последнее Обновление: 17 Июля 2020 Года

Для пациентов с гипоксией приведенные ниже рекомендации подчеркивают хорошо описанные и документированные

рекомендации из руководства кампании по выживанию при сепсисе для **сепсис взрослых**

, **педиатрический сепсис**

, и

КОВИД-19

, которые предоставляют более подробную информацию об управлении и данных, поддерживающих рекомендации.

Рекомендации

- Для взрослых с COVID-19, получающих дополнительный кислород, лечение COVID-19

Группа руководящих принципов (the Panel) рекомендует проводить тщательный мониторинг на предмет ухудшения респираторного статуса

и эта интубация, если она станет необходимой, будет выполнена опытным практикующим врачом в течение длительного времени.

контролируемая настройка **(AII)**.

- Для взрослых с COVID-19 и острой гипоксемической дыхательной недостаточностью, несмотря на обычный кислород

терапия, группа рекомендует высокоточную носовую канюлю (HFNC) кислородом над неинвазивной

вентиляция с положительным давлением (NIPPV) **(BI)**.

- При отсутствии показаний к эндотрахеальной интубации группа рекомендует тщательно контролируемое исследование NIPPV для взрослых с COVID-19 и острой гипоксемической дыхательной недостаточностью для кому HFNC недоступен (ВШ).
 - Для пациентов с персистирующей гипоксемией, несмотря на увеличение дополнительной потребности в кислороде в если эндотрахеальная интубация не показана иным образом, группа рекомендует рассмотреть вопрос о испытание бодрствующего склонного положения для улучшения оксигенации (СШ).
- * Группа **рекомендует не** использовать бодрствующее склонное положение в качестве спасательной терапии для рефрактерных пациентов. гипоксемия, чтобы избежать интубации у пациентов, которые в противном случае требуют интубации и механической вентиляции (АШ).

Обоснование

Гипоксемия часто встречается у госпитализированных пациентов с COVID-19. Критерии госпитализации в стационар, прием в отделение интенсивной терапии (ОИТ) и искусственная вентиляция легких различаются в разных странах. В некоторых больницы в Соединенных Штатах, >25% госпитализированных пациентов нуждаются в интенсивной терапии, в основном из-за острой дыхательная недостаточность.

¹⁻⁵ У взрослых с COVID-19 и острой гипоксемической дыхательной недостаточностью традиционная кислородотерапия может быть недостаточно для удовлетворения потребности пациента в кислороде. Варианты включают HFNC, NIPPV, или интубацию и инвазивная механическая вентиляция легких.

HFNC и NIPPV предпочтительнее традиционной кислородотерапии, основанной на данных из нековид-19 клинические испытания и мета-анализы, которые показали снижение потребности в терапевтической эскалации и необходимость интубации у пациентов, получавших HFNC или NIPPV.

^{6,7} HFNC предпочтительнее NIPPV у пациентов с острой гипоксемической дыхательной недостаточностью на основании полученных данных из открытого клинического исследования, которое было проведено до пандемии COVID-19. Этот судебный процесс нашел больше дней без ИВЛ с HFNC, чем при обычной кислородной терапии или NIPPV (24 дня против 22 дня против 19 дней соответственно; $P = 0,02$) и более низкая 90-дневная смертность при ГФНК, чем при любом из них. обычная кислородотерапия (отношение рисков [ЧСС] 2,01; 95% доверительный интервал [Ди] 1,01-3,99) или НИПВ (ОР 2,50; 95% ДИ, 1,31-4,78).

В подгруппе более тяжелых гипоксемических больных с ПАО

²

/FiO

²

≤200, HFNC уменьшило тариф

Скачано с сайта

<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>

на 10/14/2020

Рекомендации по лечению COVID-19

⁴³

интубации по сравнению с обычной кислородотерапией или НИППВ (ч 2,07 и 2,57 соответственно).

Эти результаты были подтверждены в мета-анализе, который показал более низкую вероятность интубации (шансы коэффициент [OR] 0,48; 95% Ди, 0,31–0,73) и смертность в ОПИТ (OR 0,36; 95% Ди, 0,20 - 0,63) при ГФНК, чем с НИППВ.

⁹

В ситуациях, когда возможности респираторной поддержки ограничены, снижается потребность в

интубация может быть особенно важна.

Положение лежа улучшает оксигенацию и результаты лечения пациентов с

умеренной и тяжелой степенью тяжести заболевания.

острый респираторный дистресс-синдром (ОРЗ), требующий искусственной вентиляции легких.

^{10,11}

Склонное позиционирование

считается, что он улучшает оксигенацию, потому что улучшает вентиляционно-перфузионное соответствие и рекрутирование

коллапс альвеол в дорсальных легких.

¹²

Две серии дел, которые были опубликованы до COVID-19

пандемия сообщила об улучшении оксигенации и низких скоростях интубации после размещения спонтанного дыхания

пациенты с гипоксемией в положении лежа,

^{13,14}

и несколько новых серий дел сообщили о схожих результатах

при бодрствующем положении лежа у пациентов с пневмонией КОВИД-19,

которым требовался дополнительный кислород.

В серии случаев из 50 пациентов с пневмонией COVID-19, которым требовался

дополнительный кислород при

презентация в Нью-Йоркском департаменте по чрезвычайным ситуациям (ED),

бодрствующее склонное позиционирование улучшилось в целом

средняя насыщенность кислородом. Однако 13 из этих пациентов все еще

нуждались в интубации из-за респираторных заболеваний

отказ в течение 24 часов после представления в редакцию.

¹⁵

Еще одна серия кейсов из провинции Цзянсу используется бодрствующее склонное позиционирование как часть стратегии лечения у неинтубированных пациентов с COVID-19 пневмония и сообщили о частоте интубации менее 1%.

¹⁶

В отчете 24 пациентов, которым потребовалось либо носовая канюля, либо HFNC, и у кого была компьютерная томография грудной клетки, которая была последовательной при пневмонии COVID-19 25% пациентов переносили лежачее положение не менее 3 часов и показали > 20% улучшение парциального давления кислорода в артериальной крови. О каких-либо осложнениях не сообщалось с лежачим положением.

¹⁷

Еще одна серия случаев из 15 пациентов с ОРЗ, вызванных пневмонией КОВИД-19 кто получал бодрствующее положение лежа во время неинвазивной вентиляции легких сообщил, что все пациенты показали улучшение их насыщения кислородом во время лежачего положения, при этом 80% пациентов сохраняют свое улучшенное насыщение кислородом после повторного введения. Семь процентов пациентов нуждались в интубации.

¹⁸

Подходящими кандидатами для бодрствующего положения лежа являются те, кто способен корректировать свое положение самостоятельно и терпимо лежать ничком. Бодрствующее склонное положение **противопоказано** пациентам, которые находятся в респираторном дистрессе и требуют немедленной интубации. Бодрствующее положение лежа также является **противопоказан** при гемодинамически нестабильных пациентах, пациентах, недавно перенесших абдоминальные операции, и пациенты с нестабильным позвоночником.

¹⁹

Бодрствующее положение лежа приемлемо и выполнимо для беременным пациентам и может быть выполнена в левом боковом положении пролежня или полностью лежачем положении.

²⁰

Крайне важно, чтобы гипоксемические пациенты с КОВИД-19 находились под пристальным наблюдением на предмет наличия признаков респираторных заболеваний.

декомпенсация. Чтобы обеспечить безопасность как пациента, так и медицинских работников, интубация должна быть

выполняется в контролируемой обстановке опытным практикующим врачом.

Ранняя интубация может быть особенно целесообразна при наличии у пациентов

дополнительной острой органной дисфункции или хронические сопутствующие заболевания, или когда HFNC и NIPPV недоступны. NIPPV имеет высокую частоту отказов у обоих пациентов с нековидной-19 вирусной пневмонией

^{21,22}

и пациенты с ОРЗ.

23,24

НИППВ май

генерировать аэрозольное распространение коронавируса 2 тяжелого острого респираторного синдрома (SARS-CoV-2) и таким образом увеличить внутрибольничную передачу инфекции.

25,26

Остается неясным, приводит ли HFNC к

более низкий риск внутрибольничной передачи SARS-CoV-2.

Использование дополнительного кислорода у взрослых с COVID-19 не было

изучено, но косвенные доказательства

из других критических заболеваний следует, что оптимальной кислородной мишенью является SpO₂

2

от 92% до 96%:

* Метаанализ 25 рандомизированных контролируемых исследований показал, что либеральная кислородная стратегия (медиана

SpO₂

2

96%) был связан с повышенным риском госпитальной летальности (относительный риск 1,21; 95% Ди, 1.03–1.43).

27

Скачано с сайта

<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>

на 10/14/2020

Рекомендации по лечению COVID-19

44

• Рандомизированное контролируемое исследование LOCO2 сравнило консервативную кислородную стратегию (target SpO₂

2

88% - 92%) к либеральной кислородной стратегии (целевой SpO₂

2

≥96%).

28

Судебный процесс был остановлен досрочно из-за

бесполезность. Смартность возросла среди тех, кто получал консервативную кислородную терапию на 28-е сутки

(разница рисков +8%; 95% Ди, от -5% до +21%) и 90-й день (разница рисков +14%; 95% Ди, +0,7%

до +27%). Эти различия были бы важны, если бы они были реальными, но

исследование было слишком маленьким, чтобы

окончательно подтвердить или исключить эффект.

Рекомендации

Для механически вентилируемых взрослых с COVID-19 и ОРЗ:

* Группа рекомендует использовать вентиляцию с низким приливным объемом (VT) (VT 4-8 мл / кг прогнозируемого тела

вес) над более высокими приливными объемами (VT >8 мл/кг) > (AI).

• Группа рекомендует ориентироваться на плато давления в

2

О (АII).

* Группа рекомендует использовать консервативную текучую стратегию вместо либеральной текучей стратегии (**БиИ**).

* Группа **рекомендует отказаться от** регулярного использования ингаляционного оксида азота (**ИИ**).

Обоснование

В настоящее время нет данных о том, что ИВЛ у пациентов с ОРЗ обусловлена КОВИД-19

должно отличаться от ведения больных вирусной пневмонией вследствие гриппа или других заболеваний дыхательные вирусы.

Рекомендации

Для механически вентилируемых взрослых с COVID-19 и ОРЗ средней и тяжелой степени тяжести:

- Группа рекомендует использовать более высокую стратегию положительного давления на конце выдоха (РЕЕР) по сравнению с стратегия Нижнего писка (**ВII**).

- Для механически вентилируемых взрослых с COVID-19 и рефрактерной гипоксемией, несмотря на оптимизацию вентилиция, панель рекомендует склонную вентилицию в течение 12-16 часов в день над не склонной вентилиция (**ВII**).

Обоснование

Пип полезен у больных ОРЗ, так как предотвращает альвеолярный коллапс, улучшает оксигенацию, и минимизирует ателектотравму, источник вызванного ИВЛ повреждения легких. Метаанализ личности

данные пациентов из трех крупнейших исследований, которые сравнивали более низкие и более высокие уровни РЕЕР, обнаружили более низкие уровни РЕЕР. показатели смертности в отделении интенсивной терапии и внутрибольничной смертности с более высоким ПЭ у пациентов с умеренным (P / F отношение 100-200) и тяжелые ОРЗ (соотношение P/F

²⁹

Хотя нет четкого стандарта относительно того, что представляет собой Пип высокого уровня, один условный порог

is >10 см Н

²

О.

³⁰

Недавние сообщения показали, что, в отличие от других причин ОРЗ, некоторые пациенты

при умеренной или тяжелой ОРЗ вследствие COVID-19 имеют нормальную статическую комплаентность; более высокие уровни РЕЕР

может нанести вред в этой группе путем нарушения гемодинамики и сердечно-сосудистой деятельности.

^{31,32}

Однако этот вывод не был подтвержден другими исследованиями. Сообщалось о нескольких наблюдательных исследованиях

что пациенты с умеренной и тяжелой ОРЗ из-за КОВИД-19 имели низкую комплаентность, аналогичную легочной комплаенс наблюдается у пациентов с обычной ОРЗ.

33-36

У пациентов с ОРЗ вследствие КОВИД-19, оценка чувствительности к более высокому Пип может быть индивидуализирована на основе оксигенации и податливость легких. Клиницисты должны контролировать пациентов на предмет известных побочных эффектов более высокого Пипа, таких как баротравма и гипотония.

Скачано с сайта

<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>

на 10/14/2020

Рекомендации по лечению COVID-19

45

Рекомендации

* Группа рекомендует использовать, по мере необходимости, прерывистые болюсы нервно-мышечных блокирующих агентов.

(NMBA) или непрерывная инфузия NMBA для облегчения защитной вентиляции легких (ВШ).

• В случае стойкой диссинхронии пациента-ИВЛ, которая ставит пациента в группу риска для

ИВЛ-индуцированное повреждение легких, или в тех случаях, когда пациент нуждается в постоянной глубокой седации, склонный

вентиляция, или устойчиво высокое давление плато, панель рекомендует использовать непрерывное

Инфузия NMBA в течение 48 часов до тех пор, пока тревога и боль пациента могут быть адекватно устранены

контролируется и контролируется (ВШ).

Обоснование

Рекомендация для прерывистых болюсов NMBA или непрерывной инфузии NMBA для облегчения

защита легких может потребовать от медицинского работника более частого входа в палату пациента для закрытия

клинический мониторинг. Поэтому в некоторых ситуациях риски воздействия КОВИД-19 и использования

средства индивидуальной защиты для каждого входа могут перевешивать преимущества лечения NMBA.

Рекомендации

Для механически вентилируемых взрослых с COVID-19, тяжелой ОРЗ и гипоксемией, несмотря на оптимизацию вентиляции и другие стратегии спасения:

• Группа рекомендует использовать маневры по набору персонала, а не отказываться от них.

(СИ).

• Если используются маневры набора персонала, группа **рекомендует**

не использовать лестничные (инкрементные

PEEP) вербовочные маневры (АШ).

* Группа рекомендует использовать ингаляционный легочный вазодилататор в качестве спасательной терапии; если нет быстрого наблюдения улучшения оксигенации, лечение должно быть сужено (СIII).

Рекомендации

1. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y и др. Клиническая характеристика коронавирусной болезни 2019 года в Китае. *N Engl J Med*.

2020. Доступно по адресу:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32109013>

2. Wu Z, McGoogan JM. Характеристика и важные уроки из коронавирусной болезни 2019 года (COVID-19) вспышка в Китае: резюме доклада о 72 314 случаях заболевания от китайского Центра по болезням

Контроль и профилактика. *Джама*. 2020. Доступно по адресу:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32091533>

3. Arentz M, Yim E, Klaff L и др. Характеристика и исходы 21 тяжелообольного пациента с КОВИД-19 в

штат Вашингтон. *Джама*. 2020. Доступно по адресу:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32191259>

4. Alhazzani W, Moller MH, Arabi YM и др. Выжившая кампания по борьбе с сепсисом: руководство по ведению

тяжелобольные взрослые с коронавирусной болезнью 2019 (COVID-19). *Crit Care Med*. 2020. Доступно по адресу:

протокол <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32224769>

5. Ван Д, Ху Б, Ху С и др. Клиническая характеристика 138 госпитализированных пациентов с Романом 2019 года

коронавирусная пневмония в Ухане, Китай. *Джама*. 2020. Доступно по адресу:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32031570>

6. Xu XP, Zhang XC, Hu SL и др. Неинвазивная вентиляция легких при остром гипоксемическом негиперкапническом дыхании

неудача: систематический обзор и метаанализ. *Crit Care Med*. 2017;45 (7):e727-e733. Доступно по адресу:

протокол <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28441237>

7. Zhao H, Wang H, Sun F, Lyu S, an Y. высокоточная носовая канюля кислородотерапия превосходит обычную

кислородотерапия, но не к неинвазивной механической вентиляции легких по скорости интубации: систематический обзор и

мета-анализ. *Крит Заботится*. 2017;21(1):184. Доступно по адресу:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28701227>

Скачано с сайта

<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>

на 10/14/2020

Рекомендации по лечению COVID-19

8. Братство JP, Thille AW, Mercat A и др. Высокоточный кислород через носовую канюлю при острой гипоксемии дыхательная недостаточность. *N Engl J Med.* 2015;372(23):2185-2196. Доступно по адресу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25981908>
9. Ni YN, Luo J, Yu H, Liu D, Liang BM, Liang ZA. Влияние высокоточной назальной канюли на снижение смертность и частота эндотрахеальной интубации при использовании перед искусственной вентиляцией легких сравниваются с обычной кислородотерапией и неинвазивной вентиляцией под положительным давлением. Систематический обзор и метаанализ. *Am J Emerg Med.* 2018;36(2):226-233. Доступно по адресу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28780231>
10. Guerin C, Reignier J, Richard JC и др. Склонное положение при тяжелом остром респираторном дистресс-синдроме. *Н Энгл Джей Мед.* 2013;368(23):2159-2168. Доступно по адресу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23688302>
11. Fan E, Del Sorbo L, Goligher EC и др. Официальное американское торакальное общество/европейское общество интенсивной терапии Care Medicine/Society of Critical Care Medicine руководство по клинической практике: искусственная вентиляция легких у взрослых пациенты с острым респираторным дистресс-синдромом. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;195(9):1253-1263. Доступно по адресу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28459336>
12. Nyren S, Mure M, Jacobsson H, Larsson SA, Lindahl SG. Легочная перфузия более равномерна в лежачем положении чем в положении лежа: скинтиграфия у здоровых людей. *J Appl Physiol* (1985). 1999;86(4):1135-1141. Доступно по адресу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10194194>
13. Scaravilli V, Grasselli G, Castagna L и др. Склонное положение улучшает оксигенацию спонтанно дыхание неинтубированных больных с гипоксемической острой дыхательной недостаточностью: ретроспективное исследование. *J Crit Care.* 2015;30(6):1390-1394. Доступно по адресу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26271685>
14. Ding L, Wang L, Ma W, He H. эффективность и безопасность раннего склонного позиционирования в сочетании с HFNC или NIV при ОРЗ средней и тяжелой степени тяжести: многоцентровое проспективное когортное исследование. *Crit Care.* 2020;24(1):28. Доступно по адресу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32000806>
15. Капуто н. д., Страйер Р. Дж., Левитан Р. раннее самопронирование у бодрствующих, неинтубированных пациентов в экстренной ситуации отдел: опыт одного Эда во время пандемии COVID-19. *Acad Emerg Med.* 2020;27(5):375-378. Доступно по адресу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32320506>

16. Sun Q, Qiu H, Huang M, Yang Y. снижение смертности от COVID-19 путем раннего распознавания и вмешательства: опыт работы в провинции Цзянсу. *Энн В Реанимации*. 2020;10(1):33. Доступно по адресу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32189136>
17. Elharrar X, Trigui Y, Dols AM и др. Использование наклонного позиционирования у неинтубированных пациентов с COVID-19 и гипоксемическая острая дыхательная недостаточность. *Джама*. 2020. Доступно по адресу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32412581>
18. Sartini C, Tresoldi M, Scarpellini P, et al. Респираторные показатели у пациентов с COVID-19 после применения неинвазивная вентиляция легких в положении лежа вне отделения интенсивной терапии. *Джама*. 2020. Доступно по адресу: [протокол https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32412606](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32412606)
19. Vamford P, Bentley A, Dean J, Whitmore D, Wilson-Baig N. ICS руководство по наклонному позиционированию сознательный COVID-пациент. *Общество Интенсивной Терапии*. 2020. Доступно по адресу: <https://emcrit.org/wp-content/uploads/2020/04/2020-04-12-руководство-для-сознательного-пронирования.PDF>. Дата Обращения: 14 Мая 2020 Года.
20. Общество охраны материнства и плода. Рекомендации по ведению беременных пациенток с COVID-19. 2020. Доступно по адресу: https://s3.amazonaws.com/cdn.smfm.org/media/2336/SMFM_COVID_Management_of_COVID_pos_preg_patients_4-30-20_final.PDF. Дата Обращения: 20 Мая 2020 Года.
21. Alraddadi BM, Qushmaq I, Al-Nameed FM и др. Неинвазивная вентиляция легких у тяжелобольных пациентов с Ближневосточный респираторный синдром. *Групп И Другие Респираторные Вирусы*. 2019;13(4):382-390. Доступно по адресу: [протокол https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30884185](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30884185)
22. Esquinas AM, Egbert Pravinkumar S, Scala R и др. Неинвазивная механическая вентиляция легких в условиях высокого риска легочные инфекции: клинический обзор. *Eur Respir Rev*. 2014;23(134):427-438. Доступно по адресу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25445941>

Скачано с сайта

<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>

на 10/14/2020

Рекомендации по лечению COVID-19

47

23. He H, Sun B, Liang L и др. Многоцентровое РКИ неинвазивной вентиляции легких при пневмонии ранней легкой степени тяжести острый респираторный дистресс-синдром. *Крит Заботится*. 2019;23(1):300. Доступно по адресу:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31484582>

24. Антонелли м, Конти г, Моро мл и др. Предикторы отказа неинвазивной вентиляции с положительным давлением у пациентов с острой гипоксемической дыхательной недостаточностью: многоцентровое исследование. *Реанимация Мед.*

2001;27(11):1718-1728. Доступно по адресу:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11810114>

25. Tran K, Cimon K, Severn M, Pessoa-Silva CL, Conly J. процедуры генерации аэрозоля и риск передача острых респираторных инфекций медицинским работникам: систематический обзор. *Плос Один.*

2012;7 (4):e35797. Доступно по адресу:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22563403>

26. Юй ИТ, Се ж, Цой КК и др. Почему в некоторых больницах случались вспышки тяжелого острого респираторного синдрома

в палатах, но не в других? *Клин Заражает Дис.* 2007;44(8):1017-1025. Доступно по адресу:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17366443>

27. Чу ДК, Ким ЛХ, Янг Пи Джей и др. Смертность и заболеваемость у остро больных взрослых, получавших либеральную терапию против консервативная кислородотерапия (ИОТА): систематический обзор и метаанализ. *Ланцет.* 2018;391(10131):1693-

1705. Доступно по адресу:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29726345>

28. Barrot L, Asfar P, Mauny F и др. Либеральная или консервативная кислородотерапия при остром респираторном дистрессе

синдром. *N Engl J Med.* 2020;382(11):999-1008. Доступно по адресу:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32160661>

29. Briel M, Meade M, Mercat A и др. Более высокое против более низкого положительного давления конца выдоха у пациентов с

острое повреждение легких и острый респираторный дистресс-синдром: систематический обзор и мета-анализ. *Джама.*

2010;303(9):865-873. Доступно по адресу:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20197533>

30. Alhazzani W, Moller MH, Arabi YM и др. Выжившая кампания по борьбе с сепсисом: руководство по ведению

Тяжелобольные взрослые с коронавирусной болезнью 2019 (COVID-19). *Crit Care Med.* 2020;48 (6): e440-e469.

Доступно по адресу:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32224769>

31. Марини Джей Джей, Гаттинони л. лечение респираторного дистресса COVID-19. *Джама.* 2020. Доступно по адресу:

протокол <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32329799>

32. Tsolaki V, Sempos I, Magira E, Kokkoris S, Zakyntinos GE, Zakyntinos S. PEEP levels in COVID-19 пневмония. *Круп Заботится*. 2020;24(1):303. Доступно по адресу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32505186>
33. Bhatraju PK, Ghassemieh BJ, Nichols M и др. Covid-19 у тяжелобольных пациентов в регионе Сиэтла-случай
Серии. *N Engl J Med*. 2020. Доступно по адресу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32227758>
34. Каммингс МДЖ, Болдуин МР, Абрамс Д и др. Эпидемиология, клиническое течение и исходы тяжелобольных взрослые с COVID-19 в Нью-Йорке: проспективное когортное исследование. *Ланцет*. 2020;395(10239):1763-1770. Доступно по адресу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32442528>
35. Ziehr DR, Alladina J, Petri CR и др. Респираторная патофизиология механически вентилируемых пациентов с КОВИД-19: когортное исследование. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;201(12):1560-1564. Доступно по адресу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32348678>
36. Schenck EJ, Hoffman K, Goyal P и др. Дыхательная механика и газообмен в КОВИДЕ-19 Сопутствующая Дыхательная Недостаточность. *Ann Am Thorac Soc*. 2020. Доступно по адресу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32432896>

Скачано с сайта

<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>
на 10/14/2020

Рекомендации по лечению COVID-19

48

Острое повреждение почек и заместительная почечная терапия

Последнее Обновление: 11 Июня 2020 Года

Рекомендации

- Для тяжелобольных пациентов с COVID-19, у которых есть острое повреждение почек (ОПП) и которые развиваются показания к заместительной почечной терапии (ЗПТ), группа рекомендаций по лечению COVID-19 (the Группа экспертов) рекомендует непрерывную заместительную почечную терапию (CRRT), если таковая имеется (ВШ).
- Если CRRT недоступна или невозможна из-за ограниченных ресурсов, группа рекомендует продлить ее действие. прерывистая заместительная почечная терапия (ПИРПТ) вместо прерывистого гемодиализа (ИБС) (ВШ).

Обоснование

ОПП, требующее ЗПТ, встречается примерно у 22% пациентов с COVID-19, поступивших в клинику.

отделение интенсивной терапии.

¹

Данные, относящиеся к ЗПТ у пациентов с COVID-19, скудны. До дополнительных имеются данные, что группа предлагает использовать те же показания для ЗПТ у пациентов с COVID-19

как те, которые используются для других тяжелобольных пациентов.

²

Методы ЗПТ не сравнивались у пациентов COVID-19; рекомендации группы заключаются в следующем:

мотивируется желанием минимизировать риск передачи вируса медицинским работникам. панель

считает CRRT предпочтительной модальностью RRT. CRRT предпочтительнее PIRRT, потому что лекарства

дозирование для CRRT более легко оптимизируется, и CRRT не требует, чтобы медсестринский персонал входил в комнату пациента.

комната для начала и окончания сеансов диализа. CRRT и PIRRT оба

предпочтительнее ИБС, потому что ни то, ни другое

требуется специальная медсестра для гемодиализа. Перитонеальный диализ также был использован во время ситуаций пульсации в

пациенты с COVID-19.

В ситуациях, когда может быть недостаточно машин или оборудования CRRT для

удовлетворения спроса, панель

сторонники выполнения PIRRT вместо CRRT, а затем использования аппарата для другого пациента после

соответствующая чистка.

Рекомендации

1. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M и др. Представление характеристик, сопутствующих заболеваний и исходов среди

5700 пациентов госпитализированы с COVID-19 в районе Нью-Йорка. *Джама*. 2020;323(20):2052-2059.

Доступно по адресу:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32320003>

.

2. Американское общество нефрологии. Рекомендации по уходу за госпитализированными пациентами с КОВИД-19 и

почечная недостаточность, требующая заместительной почечной терапии. 21 марта 2020 года. Доступно по адресу:

https://www.ACH-онлайн.org/g/blast/files/AKI_COVID-19_Recommendations_Document_03.21.2020.PDF

.

Скачано с сайта

<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>

на 10/14/2020

Рекомендации по лечению COVID-19

49

Фармакологические Вмешательства

Последнее Обновление: 9 Октября 2020 Года

[противовирусная терапия](#)

[Видеть](#)

[Терапевтическое ведение пациентов с COVID-19](#)

для получения рекомендаций по применению ремдесивира с кортикостероидами или без них.

[Иммунотерапия](#)

Несколько методов иммунотерапии, которые, как ожидается, изменят течение COVID-19, включая

кортикостероиды в настоящее время находятся в стадии исследования или уже используются. Эти агенты могут быть нацелены на вирус

(например, выздоравливающая плазма) или модулировать иммунный ответ (например, кортикостероиды, интерлейкин [IL]-1

или ингибиторы ИЛ-6). Рекомендации по иммунотерапии можно найти в разделе

[Иммунная Система](#)

[Оцениваемая терапия для лечения COVID-19](#)

.

[Кортикостероиды](#)

[Видеть](#)

[Терапевтическое ведение пациентов с COVID-19](#)

для получения рекомендаций по использованию

Дексаметазон С ремдесивиром или без него.

[Вспомогательная Терапия](#)

Рекомендации по вспомогательной терапии, применяемой в условиях реанимации и интенсивной терапии, включая антитромботические препараты

терапию и витамин С, можно найти в

[Вспомогательная Терапия](#)

Раздел.

[Эмпирическая Антимикробная Терапия Широкого Спектра Действия](#)

Рекомендации

- У пациентов с COVID-19 и тяжелым или критическим заболеванием недостаточно данных для рекомендации эмпирической антимикробной терапии широкого спектра действия при отсутствии других показаний.
- В случае начала применения противомикробных препаратов группа рекомендует ежедневно пересматривать их применение в чтобы свести к минимуму неблагоприятные последствия ненужной антимикробной терапии (АИТ).

Обоснование

Достоверных оценок заболеваемости или распространенности копатогенов при тяжелой острой форме заболевания не существует

респираторный синдром коронавирус 2 в это время.

Некоторые специалисты регулярно назначают антибиотики широкого спектра

действия в качестве эмпирической терапии бактериальных заболеваний.

пневмония всем пациентам с COVID-19 и умеренной или тяжелой гипоксемией. Другие эксперты администрируют

антибиотики только для специфических ситуаций, таких как наличие долевого инфильтрата на рентгенограмме грудной клетки,

лейкоцитоз, повышенный уровень лактата в сыворотке крови, микробиологические данные или шок.

Окрашивание грамм, культивирование или другие испытания респираторных образцов часто недоступны из-за опасений по поводу аэролизация вируса во время диагностических процедур или при обработке образцов.

Не существует клинических исследований, в которых оценивалось бы применение эмпирических антимикробных средств у пациентов с КОВИД-19 или другие тяжелые коронавирусные инфекции.

Скачано с сайта

<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>

на 10/14/2020

Рекомендации по лечению COVID-19

50

Экстракорпоральная мембранная оксигенация

Последнее Обновление: 21 Апреля 2020 Года

Рекомендация:

- Нет достаточных данных, чтобы рекомендовать либо за, либо против рутинного использования экстракорпоральных препаратов.

мембранная оксигенация (ЭКМО) для пациентов с COVID-19 и рефрактерной гипоксемией (ВШ).

Обоснование

В то время как ЭКМО может служить эффективной краткосрочной спасательной терапией у пациентов с тяжелой острой респираторный дистресс-синдром и рефрактерная гипоксемия, нет убедительных доказательств того, что ЭКМО является ответственный за лучшие клинические исходы у пациентов, получавших ЭКМО, чем у пациентов, которые этого не делали получите ЭКМО.

¹⁻⁴

ЭКМО используется некоторыми специалистами, когда это возможно, для пациентов с рефрактерной гипоксемией, несмотря на то, что оптимизация вентиляционных стратегий и вспомогательных методов лечения. В идеале, клиницисты, которые заинтересованы в используя ЭКМО, следует либо попытаться ввести своего пациента в клинические испытания, либо в клинические реестры, чтобы больше информативные данные могут быть получены. Следующие ресурсы предоставляют более подробную информацию об использовании ЭКМО у пациентов с КОВИД-19:

-

[Организация Экстракорпорального Жизнеобеспечения](#)

-

Клинические испытания оценки ЭКМО у пациентов с COVID-19

на

[ClinicalTrials.gov](https://www.clinicaltrials.gov)

.

Рекомендации

1. Peek GJ, Mugford M, Tiruvoipati R и др. Эффективность и экономическая оценка традиционной вентиляции легких поддержка по сравнению с экстракорпоральной мембранной оксигенацией при тяжелой дыхательной недостаточности взрослых(Цесар): а многоцентровое рандомизированное контролируемое исследование. *Ланцет*. 2009;374(9698):1351-1363. Доступно по адресу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19762075>

.

2. Фам Т, Комбс а, Розе Н и др. Экстракорпоральная мембранная оксигенация при пандемическом гриппе А(Н1N1)-индуцированный острый респираторный дистресс syndrome: когортное исследование и сопоставленный по склонности анализ. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187(3):276-285. Доступно по адресу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23155145>

.

3. Харрингтон Д., Дразен Дж. Обучение на основе судебного разбирательства, остановленного советом по контролю данных и безопасности. *N Engl J Med*. 2018;378(21):2031-2032. Доступно по адресу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29791830>

.

4. Munshi L, Walkey A, Goligher E, Pham T, Uleryk EM, Fan E. Веновенозная экстракорпоральная мембрана оксигенация при остром респираторном дистресс-синдроме: систематический обзор и мета-анализ. *Ланцет Респир Мед*. 2019;7(2):163-172. Доступно по адресу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30642776>

.

Скачано с сайта

<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>

на 10/14/2020

Рекомендации по лечению COVID-19

51

Терапевтическое ведение пациентов с COVID-19

Последнее Обновление: 9 Октября 2020 Года

В настоящее время существует ряд исследуемых агентов и лекарственных препаратов, которые одобрены для других показаний.

изучается в клинических испытаниях для лечения COVID-19 и связанных с ним осложнений. Данные из

рандомизированные контролируемые исследования, проспективные и ретроспективные наблюдательные когорты и тематические серии исследований они быстро появляются. Группа по руководящим принципам лечения COVID-19 (the Panel) продолжает рассматривать

самые последние клинические данные для предоставления современных рекомендаций по лечению клиницистам, которые заботятся о вас

для пациентов с COVID-19. В этом разделе группа рекомендует стратегии ведения пациентов

с разной степенью тяжести заболевания. Всестороннее резюме клинических данных по препаратам, которые используются в настоящее время. исследованные можно найти в [противовирусная терапия](#)

,
[Иммунотерапия](#)

, и

[Вспомогательная Терапия](#)

разделы настоящих руководящих принципов.

Скачано с сайта

<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>

на 10/14/2020

Рекомендации по лечению COVID-19

52

[Для пациентов с COVID-19, которые не госпитализированы или которые госпитализированы с](#)

[умеренным заболеванием, но не нуждаются в дополнительном кислороде](#)

Рекомендации

* Группа не рекомендует какой-либо специфической противовирусной или иммуномодулирующей терапии для лечение КОВИД-19 у этих пациентов. Считается, что пациенты имеют умеренное заболевание, если

у них есть клинические или рентгенологические признаки инфекции нижних дыхательных путей и насыщение крови кислородом.

кислород (SpO

2

) $\geq 94\%$ на комнатном воздухе на уровне моря.

- Нет достаточных данных для того, чтобы группа рекомендовала либо за, либо против применения ремдесивира.

для лечения КОВИД-19.

- Группа **рекомендует не использовать дексаметазон (ИИ) или другие кортикостероиды** для лечения

лечение COVID-19 (АПП), если у пациента нет других клинических показаний для приема кортикостероидов

терапия.

дополнительные факторы

* Комиссия признает, что могут быть ситуации, в которых клиницист считает, что ремдесивир является

соответствующее лечение для госпитализированного пациента с умеренным заболеванием (например, человека, находящегося в особенно высокий риск клинического ухудшения).

Обоснование нецелесообразности рутинного применения Ремдесивира у данной группы пациентов

В адаптивном исследовании лечения COVID-19 (АСТТ-1), многонациональном рандомизированном контролируемом исследовании

что по сравнению ремдесивира с плацебо у госпитализированных пациентов с КОВИД-19 не наблюдалось

польза для ремдесивира у пациентов с легкой и средней степенью заболевания (определяется как SpO₂)

>94% на комнатном воздухе или частота дыхания

¹ В компании, спонсируемой производителем, открытое рандомизированное исследование 596 пациентов с умеренным COVID-19, получавших 5 дней лечения ремдесивир имел более высокие шансы на улучшение клинического состояния на 11-й день, чем те, кто получал стандартную помощь (ОР 1,65; 95% ДИ 1,09-2,48; $P = 0,02$). Однако разница между группами была неопределенной

клиническое значение.

Группа считает имеющиеся данные недостаточными для того, чтобы

рекомендовать рутинное лечение или против него с ремдесивиром для всех госпитализированных пациентов с умеренным COVID-19. Однако группа признает, что могут возникнуть ситуации, в которых клиницист решит, что ремдесивир является подходящим лечением для пациента.

госпитализированный пациент с умеренным заболеванием (например, человек, находящийся в группе особенно высокого риска для клинического ухудшения).

Обоснование рекомендации не применять кортикостероиды в этой группе пациентов

В рандомизированной оценке исследования Covid-19 Therapy (RECOVERY), многоцентрового, открытого исследования в Соединенном Королевстве, госпитализированные пациенты с COVID-19 были рандомизированы для получения дексаметазон плюс стандарт ухода или только стандарт ухода (Контрольная рука).

² Среди участников, которые не требовал дополнительного кислорода при поступлении, никакого преимущества для выживания дексаметазона не наблюдалось:

17,8% участников в группе дексаметазона и 14% в контрольной группе умерли в течение 28 дней после приема дексаметазона.

зачисление (коэффициент коэффициента 1,19; 95% Ди, 0,91-1,55). Основываясь на этих данных, группа **рекомендует не**

применение **дексаметазона** для лечения COVID-19 у данной группы больных (**III**).

Скачано с сайта

<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>

на 10/14/2020

Рекомендации по лечению COVID-19

53

Для госпитализированных пациентов с COVID-19, которым требуется дополнительный кислород, но

которые не нуждаются в доставке кислорода через высокоточное устройство,

неинвазивная

вентиляция, инвазивная механическая вентиляция или экстракорпоральная мембранная

оксигенация

Рекомендации

Ниже перечислены варианты в порядке предпочтения; однако все эти варианты считаются приемлемыми.

* **Ремдесивир** 200 мг внутривенно (внутривенно) в течение 1 дня, затем ремдесивир 100 мг внутривенно в течение 4 дней или до выписки из больницы, в зависимости от того, что наступит раньше (**ИИ**); *или*

* Комбинация **ремдесиви́ра** (доза и продолжительность, как указано выше) плюс **дексаметазон** 6 мг внутривенно или перорально в течение 10 дней или до выписки из больницы (**ВШ**); *или*

• Если ремдесивир **не может быть использован**, вместо него может быть использован дексаметазон (**ВШ**). Видеть

[Ремдесивир](#)

для

подробная информация.

дополнительные факторы

* Терапия ремдесивиром может быть продлена до 10 дней, если нет существенного клинического улучшения.

видели на 5-й день.

* Комбинация ремдесиви́ра и дексаметазона не была изучена в клинических испытаниях; однако, существуют теоретические основания для комбинирования этих препаратов.

* Группа признает, что существуют теоретические причины для добавления дексаметазона в схему приема лекарств.

пациентов, которые в настоящее время получают ремдесивир, но клинически ухудшаются.

• Если дексаметазон недоступен, альтернативный кортикостероид, такой как **преднизолон**,

можно использовать метилпреднизолон или гидрокортизон (ВШ). Видеть

[Кортикостероиды](#)

для дозирования

рекомендации.

Обоснование применения Ремдесиви́ра

В конечном анализе АСТТ-1 ремдесивир был связан с улучшением времени до восстановления (recovery

коэффициент скорости 1,45; 95% Ди, 1,18-1,79) в подгруппе из 435 участников. В пост-специальном анализе смертей

к 29-му дню ремдесивир, по-видимому, давал значительное преимущество в выживании (ЧСС при смерти 0,30; 95% Ди,

0.14–0.64).¹ для получения дополнительной информации см.

[Клинические Данные Ремдесиви́ра](#)

.

Обоснование применения Дексаметазона

В испытании восстановления лечение дексаметазоном давало преимущество в выживании среди участников

ВОЗ требовала дополнительной кислородной, но не инвазивной механической вентиляции легких при поступлении; 23,3% из них участники группы дексаметазона умерли в течение 28 дней после регистрации по сравнению с 26,2% в группе дексаметазона. стандарт ухода за рукой (коэффициент скорости 0,82; 95% Ди, 0,72-0,94).

² Количество дополнительного кислорода, которое участники получали и пропорции участников, которым требовалась доставка кислорода через высокоточные устройства или неинвазивная вентиляция не были определены. Для получения дополнительной информации, пожалуйста, смотрите [Кортикостероиды](#)

Причина, по которой рутинная монотерапия дексаметазоном не рекомендуется, заключается в теоретическом беспокойстве о том, что кортикостероиды могут замедлять вирусный клиренс, когда они вводятся без противовирусного препарата. То результаты обсервационного исследования показывают, что задержка вирусного клиренса может быть проблемой у пациентов с нетяжелый COVID-19, получающий кортикостероиды без противовирусных препаратов. Кортикостероиды имеют также были связаны с задержкой вирусного клиренса и / или худшими клиническими исходами у пациентов с другими заболеваниями. вирусная респираторная инфекция.

³⁻⁵

Скачано с сайта

<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>

на 10/14/2020

Рекомендации по лечению COVID-19

54

Даже несмотря на то, что в пробе восстановления не было специально записано участников с характеристиками, которые могли бы сделать их непригодными для применения ремдесивира, основываясь на выводах о восстановлении, группа рекомендует:

дексаметазон может быть использован отдельно, если ремдесивир не может быть дан (ВПИ).

Обоснование применения Ремдесивира плюс Дексаметазон

Безопасность и эффективность применения ремдесивира плюс дексаметазона для лечения COVID-19 имеет

не было оценено в клинических испытаниях. Несмотря на отсутствие данных клинических испытаний, существует теоретическое обоснование

для комбинирования ремдесивира и дексаметазона. У пациентов с тяжелой формой COVID-19 может развиваться системная

воспалительная реакция, приводящая к повреждению легких и дисфункции мультисистемных органов. Мощный анти --

воспалительные эффекты кортикостероидов могут предотвращать или смягчать эти гиперинфляционные эффекты. Таким образом,

сочетание противовирусного и противовоспалительного средства может лечить вирусную инфекцию, а также ослаблять ее действие.

потенциально вредная воспалительная реакция, которая является следствием инфекции.

Основываясь на этих теоретических соображениях, группа рассматривает

комбинацию ремдесивира и дексаметазон-это вариант для пациентов этой группы. Некоторые эксперты сначала дали бы ремдесивир один и ограничить применение комбинированной терапии теми, кто клинически ухудшается во время приема ремдесивира, те, кто проявляет признаки избыточного воспаления (например, на основании лабораторных показателей), и/или те, кто у кого есть другие заболевания, которые могут привести к более высокому риску прогрессирования заболевания.

Для госпитализированных пациентов с COVID-19, которым требуется доставка кислорода через

высокоточное устройство или неинвазивная вентиляция легких, но не инвазивная механическая

вентиляция легких или экстракорпоральная мембранная оксигенация

Рекомендации

Ниже перечислены варианты в порядке предпочтения, однако оба варианта считаются приемлемыми.

* Комбинация дексаметазона плюс ремдесивир в дозах и длительностях, описанных выше.

(AIII); или

* Только дексаметазон в дозе и продолжительности, обсужденных выше (III).

дополнительные факторы

* Комбинация дексаметазона и ремдесивира не изучалась в клинических испытаниях. Потому что существуют теоретические основания для комбинирования этих препаратов, группа рассматривает как комбинацию ремдесивир и Дексаметазон и только дексаметазон являются приемлемыми вариантами лечения КОВИД-19 в этой группе пациентов.

- Потому что существует неопределенность относительно того, дает ли начало приема ремдесивира клиническую пользу при этом группа пациентов, которым группа **не рекомендует** применять ремдесивир самостоятельно.

- Для пациентов, которые первоначально получали монотерапию ремдесивиром и прогрессировали до состояния, требующего высокого кровотока. добавление кислорода или неинвазивная вентиляция легких, дексаметазон должны быть начаты и

ремдесивир следует продолжать до завершения курса лечения.

- Если дексаметазон недоступен, эквивалентные дозы других кортикостероидов, таких как **преднизолон**,

может быть использован метилпреднизолон или гидрокортизон (**ВП**). Видеть [Кортикостероиды](#)

для большего

Информация.

Обоснование

В исследовании восстановления лечение дексаметазоном давало преимущество в выживании среди

участники, которым требовался дополнительный кислород, но не инвазивная механическая вентиляция легких при поступлении:

Скачано с сайта

<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>

на 10/14/2020

Рекомендации по лечению COVID-19

55

23,3% участников группы дексаметазона умерли в течение 28 дней после регистрации по сравнению с

26,2% в стандартной руке ухода (коэффициент тарифа 0,82; 95% Ди, 0,72-0,94).

²

В АКГТ-1 не наблюдалось разницы во времени до выздоровления между ремдесивиром и плацебо

группы (коэффициент восстановления 1,09; 95% Ди 0,76-1,57) в подгруппе участников, которым потребовалось

высокоточная кислородная или неинвазивная вентиляция легких при поступлении (n = 193). Пост-специальный анализ не показал а

пособие по выживанию на 29-й день.

¹

Тем не менее, исследование не было приведено в действие, чтобы обнаружить различия в результатах внутри

подгруппы. Потому что существует неопределенность относительно клинической пользы использования ремдесивира только в этом случае

подгруппа, группа **не рекомендует** использовать монотерапию ремдесивиром у

этих пациентов.

Комбинация ремдесивира и дексаметазона не была изучена в клинических

испытаниях; поэтому,

безопасность и эффективность этой комбинации неизвестны. Несмотря на отсутствие данных клинических испытаний, группа экспертов

признает, что существуют теоретические основания для использования дексаметазона и ремдесивира в комбинации.

Одной из причин одновременного применения ремдесивира и дексаметазона является то, что противовирусная терапия может снижаться

вирусная линия или предотвратить вредные клинические исходы, которые наблюдались у пациентов с другими заболеваниями.

вирусные инфекции, получившие стероиды. При вспышках других коронавирусных инфекций (например, средней

Восточный респираторный синдром (БВРС) и тяжелый острый респираторный синдром (торс)), кортикостероиды

использование было связано с задержкой очистки вируса.

3,4

В случаях тяжелой пневмонии, вызванной гриппом, терапия кортикостероидами, по-видимому, ухудшает клинические исходы, включая вторичную бактериальную инфекцию и смертность.

5

Для госпитализированных пациентов с COVID-19, которым требуется инвазивная механическая

вентиляция легких или экстракорпоральная мембранная оксигенация

Рекомендации

Ниже перечислены варианты в порядке предпочтения, однако оба варианта считаются приемлемыми.

* **Дексаметазон** в дозе и продолжительности, обсужденных выше (**ИИ**); *или*

* **дексаметазон** плюс **ремдесивир** для пациентов, которые недавно были

интубированы в этих дозах и

продолжительность обсуждалась выше (**СШ**).

дополнительные факторы

* Комбинация дексаметазона и ремдесивира не изучалась в клинических испытаниях. Там

имеются теоретические основания для совместного применения этих препаратов у недавно интубированных пациентов.

• Если дексаметазон недоступен, альтернативные кортикостероиды, такие как **преднизолон**,

можно использовать метилпреднизолон или гидрокортизон (ВШ). Видеть

Кортикостероиды

для дозирования

рекомендации.

• Для тех, кто первоначально начал монотерапию ремдесивиром, а затем перешел на механическую терапию.

следует начать вентиляцию легких или экстракорпоральную мембранную оксигенацию (ЭКМО) дексаметазоном

а ремдесивир следует продолжать до завершения курса лечения.

Обоснование

В исследовании восстановления преимущество выживания было замечено для дексаметазона среди участников, которые

необходимая инвазивная искусственная вентиляция легких при рандомизации:

29,3% участников, получавших дексаметазон

группа умерла в течение 28 дней после зачисления по сравнению с 41,4% в

контрольной группе (коэффициент скорости 0,64; 95%

CI, 0.51–0.81). После публикации исследования восстановления было проведено

несколько небольших рандомизированных исследований.

опубликована работа, в которой изучалась роль кортикостероидов у

тяжелобольных пациентов с COVID-19. Мета-

анализ семи рандомизированных контролируемых исследований сравнил 28-

дневную смертность тяжелобольных пациентов

Скачано с сайта

<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>

на 10/14/2020

Рекомендации по лечению COVID-19

с КОВИД-19, получавшим кортикостероиды (дексаметазон, гидрокортизон или метилпреднизолон)

тем, кто получал обычный уход или плацебо. В этом мета-анализе 92% из 1703 пациентов

обследованы были на инвазивной механической вентиляции легких. Смертность составила 32,7% у пациентов, которые были

рандомизированы для получения кортикостероидов и 41,4% пациентов, которые были рандомизированы для получения обычных

уход или плацебо (или 0,66; 95% Ди, 0,53–0,82). Следует отметить, что восстановительный судебный процесс учитывался

для 59% пациентов в этом мета-анализе.

⁶

Причина, по которой дексаметазон имеет приоритет перед монотерапией ремдесивиром, заключается в том, что существует

неопределенность в отношении клинической пользы применения ремдесивира в этой группе. В АКТТ-1 такого не было

наблюдаемая разница во времени до выздоровления между группами ремдесивира и плацебо (соотношение скорости выздоровления

0,98; 95% Ди, 0,70-1,36) среди участников, находившихся на искусственной вентиляции легких или ЭКМО в исходном состоянии

(n = 285). В пост-специальном анализе смертей к 29-му дню не было никаких доказательств того, что ремдесивир повлиял на них.

летальность в этой подгруппе (ОР 1,13; 95% Ди 0,67-1,89).

¹

Впрочем, потому что суда не было

имея возможность обнаружить различия в результатах внутри подгрупп, существует неопределенность в отношении эффекта

ремдесивир на курсе КОВИД-19 у пациентов, находящихся на механической вентиляции легких или на ЭКМО. Там

не было никакой информации о продолжительности механической вентиляции легких у участников исследования.

Одна из теоретических причин одновременного применения ремдесивира и

дексаметазона у пациентов, которые недавно

интубация заключается в том, что противовирусная терапия может предотвратить связанную со стероидами задержку вирусного клиренса. Этот

задержка была сообщена в предыдущих исследованиях когда кортикостероиды были даны в обстановке других вирусных

инфекции.

^{3,4}

Наблюдательное исследование у людей с нетяжелым COVID-19 показало аналогичную задержку в развитии

вирусный клиренс у пациентов, получавших кортикостероиды,

⁷

но эти результаты не были проверены. Несмотря на

из-за отсутствия данных клинических испытаний некоторые члены группы будут совместно назначать дексаметазон и ремдесивир в

пациенты, недавно переведенные на искусственную вентиляцию легких. Противовирусные препараты, такие как ремдесивир, могут не оказывать влияния на течение заболевания в более поздние сроки, поскольку скорость репликации вируса может снижаться.

Рекомендации

1. Beigel JH, Tomashek K, Dodd L и др. Ремдесивир для лечения КОВИДА-19-заключительный отчет. *N*

Энгл Джей Мед. 2020; опубликовано в интернете перед печатью. Доступно по адресу:

[https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/](https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2007764)

[NEJMoa2007764](https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2007764)

2. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS и др. Дексаметазон у госпитализированных пациентов

с КОВИД-19-предварительный отчет. *N Engl J Med.* 2020. Доступно по адресу:

[https://www.ncbi.nlm.nih.gov/](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32678530)

[pubmed/32678530](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32678530)

3. Араби YM, Мандура Y, Аль-Хамид F и др. Кортикостероидная терапия для тяжелобольных пациентов с Ближнего Востока

Респираторный Синдром. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018;197(6):757-767. Доступно по адресу:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29161116>

[nih.gov/pubmed/29161116](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29161116)

4. Stockman LJ, Bellamy R, Garner P. SARS: систематический обзор эффектов лечения. *PLoS Med.* 2006;3 (9): e343.

Доступно по адресу:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16968120>

5. Родриго с, Леонарди-Би Джей, Нгуен-Ван-там Джей, Лим ус. Кортикостероиды как вспомогательная терапия в

лечение гриппа. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;3: CD010406. Доступно по адресу:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26950335>

[nih.gov/pubmed/26950335](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26950335)

6. Рабочая группа ВОЗ по быстрой оценке фактических данных для терапии COVID-19 (REACT), Sterne JAC, Murthy

S, et al. Связь между приемом системных кортикостероидов и смертностью среди критически больных

больные пациенты с COVID-19: метаанализ. *Джама.* 2020. Доступно по адресу:

[https://www.ncbi.nlm.nih.gov/](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32876694)

[pubmed/32876694](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32876694)

7. Li Q, Li W, Jin Y и др. Оценка эффективности ранних, низких доз краткосрочных кортикостероидов у взрослых, госпитализированных в стационар

с нетяжелой пневмонией КОВИД-19: ретроспективное когортное исследование. *Зарази Дис Тер.* 2020. Доступно по адресу:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32880102>

Скачано с сайта

<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>

на 10/14/2020

Рекомендации по лечению COVID-19

Противовирусные препараты, которые находятся на стадии оценки для лечения КОВИД-19

Последнее Обновление: 9 Октября 2020 Года

Сводные рекомендации

не существует одобренных Управлением по контролю за продуктами и лекарствами препаратов для лечения КОВИД-19. В этом разделе

Группа рекомендаций по лечению COVID-19 (the Panel) дает рекомендации по использованию противовирусных препаратов для лечения COVID-19

на основе имеющихся данных. **Как и при лечении любого заболевания, решение о лечении в конечном счете остается за**

пациентом и его лечащим врачом.

Для получения дополнительной информации о противовирусных препаратах, которые в настоящее время оцениваются для лечения COVID-19, см.

[Таблица 2](#)

Ремдесивир

Раздел руководства по Ремдесивиру будет обновлен в ближайшее время. Видеть

[Терапевтическое ведение пациентов с COVID-19](#)

для получения рекомендаций по применению ремдесивира с кортикостероидами или без них.

Рекомендация по приоритизации ограниченных поставок Ремдесивира

- Поскольку поставки ремдесивира ограничены, группа рекомендует уделять приоритетное **внимание ремдесивиру** для использования у госпитализированных пациентов с COVID-19, которым требуется дополнительный кислород, но которые не требуют доставки кислорода через высокоточное устройство, неинвазивную вентиляцию, инвазивную механическую вентиляцию или экстракорпоральную мембранную оксигенацию (ЕСМО) (ВІ).

Рекомендация для пациентов с легкой или умеренной COVID-19

- Нет достаточных данных для того, чтобы группа экспертов рекомендовала либо за, либо против применения **ремдесивира** у пациентов с мягкий или умеренный КОВИД-19.

Рекомендации для пациентов с COVID-19, которым требуется дополнительный кислород для пациентов, которым не требуется доставка кислорода через высокоточное устройство, неинвазивная вентиляция легких, инвазивная механическая вентиляция легких или ЭКМО

* Группа рекомендует использовать **ремдесивир** в течение 5 дней или до выписки из больницы, в зависимости от того, что наступит раньше (ИИ).

- Если пациент, находящийся на дополнительном кислороде во время приема ремдесивира, прогрессирует до необходимости доставки кислорода через высокоточное устройство, неинвазивную вентиляцию, инвазивную механическую вентиляцию или ЭКМО курс ремдесивира должен быть завершен.

Для пациентов, которым требуется доставка кислорода через высокоточное устройство, неинвазивная вентиляция, инвазивная механическая вентиляция или ЭКМО

* Поскольку существует неопределенность относительно того, дает ли начало приема ремдесивира клиническую пользу этим группам пациентов, группа не может вынести рекомендацию ни за, ни против начала применения ремдесивира.

Продолжительность терапии для пациентов, у которых не было выявлено клинического улучшения после 5 дней терапии

• Отсутствуют достаточные данные об оптимальной продолжительности терапии ремдесивиром для пациентов с COVID-19, у которых нет показано клиническое улучшение после 5 дней терапии. В этой группе некоторые специалисты увеличивают общую продолжительность лечения ремдесивиром до 10 дней (СШ).

Хлорохин или Гидроксихлорохин с Азитромицином или без него

• Группа **рекомендует не использовать хлорохин или гидроксихлорохин с азитромицином или без него** для лечения COVID-19 у госпитализированных пациентов (ИИ).

• У негоспитализированных пациентов группа **рекомендует не применять хлорохин или гидроксихлорохин** с или без **азитромицина** для лечения COVID-19, за исключением клинических испытаний (ИИ).

* Группа **рекомендует не использовать для лечения высокие дозы хлорохина** (600 мг два раза в день в течение 10 дней).
COVID-19 (AI).

Лопинавир/ритонавир и другие ингибиторы протеазы ВИЧ

* Группа **рекомендует не использовать лопинавир/ритонавир (ИИ) или другие ингибиторы протеазы ВИЧ (ИИИ)** для лечения COVID-19, за исключением клинических испытаний.

Скачано с сайта

<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>

на 10/14/2020

Рекомендации по лечению COVID-19

58

противовирусная терапия

Поскольку репликация коронавируса 2 тяжелого острого респираторного синдрома (SARS-CoV-2) приводит ко многим клинические проявления COVID-19, противовирусной терапии исследуются для лечения

COVID-19. Эти препараты ингибируют проникновение вируса (через рецептор ангиотензинпревращающего фермента 2 [ACE2] и трансмембранная сериновая протеаза 2 [TMPRSS2]), слияние вирусных мембран и эндоцитоз, или активность SARS-CoV-2 3-химотрипсиноподобной протеазы (3CLpro) и РНК-зависимой РНК полимеразный.

¹

Потому что вирусная репликация может быть особенно активна на ранних стадиях развития COVID-19,

противовирусная терапия может оказать наибольшее влияние еще до того, как болезнь перейдет в гиперинфляционную стадию состояние, которое может характеризовать поздние стадии заболевания, в том числе критическое.

²

По этой причине он является необходимо понять роль противовирусных препаратов в лечении легких, умеренных, тяжелых и критических заболеваний у детей.

приказ об оптимизации лечения людей с COVID-19.

В следующих разделах описывается основное обоснование использования

различных противовирусных препаратов, представьте рекомендации группы по использованию этих препаратов для лечения COVID-19 и подведите итоги

существующие данные клинических испытаний. В этот раздел будут добавлены дополнительные противовирусные методы лечения.

Руководящие принципы по мере появления новых доказательств

.

Рекомендации

1. Сандерс JM, Моног мл, Йодловски TZ, Катрелл JB. Фармакологические методы лечения коронавирусных заболеваний

2019 (COVID-19): обзор. *Джама*. 2020;323(18):1824-1836. Доступно по адресу:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32282022>

.

2. Siddiqi HK, Mehra MR. COVID-19 болезнь в нативных и иммуносупрессивных состояниях: клиничко-терапевтическая

постановочное предложение. *J Пересадка Сердца И Легких*. 2020;39(5):405-407. Доступно по адресу:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32362390>

.

Ивермектин

* Группа **рекомендует не** использовать **ивермектин** для лечения COVID-19, за исключением клинических испытаний (АИИ).

Рейтинг рекомендаций: А = сильный; В = умеренный; С = необязательный

рейтинг доказательств: I = одно или несколько рандомизированных исследований с клиническими исходами и / или подтвержденными лабораторными конечными точками;

II = одно или несколько хорошо разработанных, неслучайных исследований или наблюдательных когортных исследований; III = экспертное заключение

Скачано с сайта

<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>

на 10/14/2020

Рекомендации по лечению COVID-19

59

Ремдесивир

Последнее Обновление: 24 Июля 2020 Года

Ремдесивир - это внутривенное (внутривенное) исследуемое нуклеотидное пролекарство аналога аденозина.

Ремдесивир связывается с вирусной РНК-зависимой РНК-полимеразой, ингибируя репликацию вируса через

преждевременное прекращение транскрипции РНК. Он продемонстрировал *in vitro* активность против тяжелых острых заболеваний

респираторный синдром коронавируса 2 (SARS-CoV-2).

1

В модели макаки-резуса SARS-CoV-2

инфекция, лечение ремдесивиром было начато вскоре после прививки; животные, получавшие ремдесивир, имели

более низкие уровни вируса в легких и меньшее повреждение легких, чем у контрольных животных.

²

Ремдесивир был изучен в нескольких клинических испытаниях для лечения КОВИД-19. То

рекомендации группы Covid-19 Treatment Guidelines Panel (the Panel) основаны на полученных результатах

из этих исследований.

Ремдесивир доступен через Управление по контролю за продуктами питания и лекарствами (FDA) разрешение на чрезвычайное использование (EUA) для людей с тяжелым COVID-19.

[Рекомендация по приоритизации ограниченных поставок Ремдесивира](#)

•

Поскольку поставки ремдесивира ограничены, группа рекомендует уделять приоритетное внимание ремдесивиру для применение у госпитализированных пациентов с COVID-19, которым требуется дополнительный кислород, но которые его получают не требует доставки кислорода через высокоточное устройство, неинвазивной вентиляции, инвазивной искусственная вентиляция легких, или экстракорпоральная мембранная оксигенация (ЭКМО) (Би).

[Рекомендация для пациентов с легкой или умеренной COVID-19](#)

• Нет достаточных данных для того, чтобы группа рекомендовала либо за, либо против применения **ремдесивира**.

у пациентов с легкой или средней степенью КОВИД-19.

[Рекомендации для пациентов с COVID-19, которым требуется дополнительный кислород](#)

Для пациентов, которым не требуется доставка кислорода через высокоточное устройство,

Неинвазивная вентиляция, инвазивная механическая вентиляция или ЭКМО

* Группа рекомендует использовать **ремдесивир** в течение 5 дней или до выписки из больницы, в зависимости от того, что наступит первый (ИИ).

• Если пациент, находящийся на дополнительном кислороде во время приема ремдесивира, прогрессирует до состояния, требующего доставка кислорода через высокоточное устройство, неинвазивная вентиляция, инвазивная механическая вентиляция, или ЭКМО, курс ремдесивира должен быть завершен.

Для пациентов, которым требуется доставка кислорода через высокоточное устройство, неинвазивное

Вентиляция, инвазивная механическая вентиляция или ЭКМО

• Поскольку существует неопределенность относительно того, дает ли начало приема ремдесивира клиническую пользу в эти группы пациентов, группа экспертов не может дать рекомендацию ни за, ни против начала лечения. ремдесивир.

Продолжительность терапии для пациентов, у которых не было выявлено клинического улучшения после 5 дней терапии

• Отсутствуют достаточные данные об оптимальной продолжительности терапии ремдесивиром у пациентов с COVID-19, которые не показали клинического улучшения после 5 дней терапии. В этой группе некоторые

Скачано с сайта

<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>

на 10/14/2020

Рекомендации по лечению COVID-19

60

специалисты продлевают общую продолжительность лечения ремдесивиром до 10 дней (СIII).

Обоснование

Рекомендации по применению ремдесивира в значительной степени основаны на данных многонационального рандомизированного исследования., плацебо-контролируемое исследование (Adaptive Covid-19 Treatment Trial [АСТТ-1]). Этот судебный процесс включал в себя 1,063 госпитализированные пациенты с COVID-19 и признаками инфекции нижних дыхательных путей, получившие внутривенное введение

ремдесивир или плацебо в течение 10 дней (или до выписки из больницы, в зависимости от того, что наступит раньше).

Участники, получавшие ремдесивир, имели более короткое время до клинического выздоровления, чем те, кто получал ремдесивир. плацебо (медиана времени восстановления составила 11 дней против 15 дней соответственно).

³

Для Пациентов, Которым Не Требуется Дополнительный Кислород

В предварительном подгрупповом анализе АСТТ-1 не было отмечено никакой пользы для ремдесивира у людей с COVID-19, который не нуждался в дополнительном кислороде; однако количество людей в этой категории было относительно небольшой. Ремдесивир оценивается в другом клиническом испытании для лечения пациентов с умеренным COVID-19; полные данные из этого исследования ожидаются в ближайшее время.

Для Пациентов, Которым Требуется Дополнительный Кислород, Но Не Требуется Доставка Кислорода

Через высокоточное устройство, неинвазивную вентиляцию, инвазивную механическую вентиляцию или ЭКМО

Предварительный анализ АСТТ-1 также показал, что участники с наиболее четкими доказательствами клиническую пользу от начала приема ремдесивира получали те, кому требовался дополнительный кислород, но кто его получал

не требует доставки кислорода через высокоточное устройство, неинвазивной вентиляции, инвазивной механической вентиляции, или ЭКМО на исходном уровне (n = 421). В этой подгруппе те, кто получал ремдесивир, имели более короткое время до выздоровления, чем у тех, кто получал плацебо (коэффициент скорости выздоровления 1,47; 95% Ди, 1,17-1,84); в пост-специальном анализе смертности к 14-му дню ремдесивир, по-видимому, давал преимущество в выживании (HR для смерть 0,22; 95% Ди 0,08-0,58).

Для пациентов, которым требуется доставка кислорода через высокоточное устройство или неинвазивное Вентиляция

У пациентов, которым требовалась доставка кислорода через высокоточное устройство или неинвазивная вентиляция легких при исходно (n = 197), не наблюдалось разницы во времени до выздоровления между ремдесивиром и группы плацебо (коэффициент скорости восстановления 1,20; 95% Ди, 0,79–1,81). В пост-спонтанном анализе смертности от На 14-й день не было никаких доказательств того, что ремдесивир оказывал влияние на смертность в этой подгруппе (ЧСС 1.12; 95% CI, 0.53–2.38). Однако, поскольку испытание не было приведено в действие, чтобы обнаружить различия в результатах внутри этих подгрупп существует неопределенность относительно влияния ремдесивира на течение COVID-19 в этот пациент.

Для пациентов, которым требуется инвазивная механическая вентиляция легких или ЭКМО

У участников, находившихся на инвазивной механической вентиляции легких или ЭКМО в исходном состоянии (n = 272), наблюдалось не наблюдалось разницы во времени восстановления между группами ремдесивира и плацебо (скорость восстановления коэффициент 0,95; 95% Ди, 0,64-1,42). В пост-специальном анализе смертей к 14-му дню не было никаких доказательств того, что ремдесивир оказал влияние на смертность в этой подгруппе (ОР 1,06; 95% Ди 0,59–1,92).

В целом обзор окончательного набора данных, включавшего 28-дневную смертность, показал, что этот набор данных был в соответствии с опубликованными предварительными данными (неопубликованные данные были предоставлены группе Исследовательская группа АСТТ-1 [письменное сообщение, июль 2020 года]).

Скачано с сайта

<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>

на 10/14/2020

Рекомендации по лечению COVID-19

Для пациентов с COVID-19, которым требовалась доставка кислорода через высокоточное устройство, неинвазивное вентиляция, инвазивная механическая вентиляция, или ЭКМО, не было никакой наблюдаемой разницы между ремдесивир и плацебо группируют во времени до выздоровления или смертности. Однако, поскольку судебный процесс не было приведено в действие, чтобы обнаружить различия в результатах внутри этих подгрупп, существует неопределенность относительно независимо от того, дает ли начало приема ремдесивира клиническую пользу этим пациентам. По этой причине группа не может сделать рекомендацию либо за, либо против начала приема ремдесивира у этих пациентов. Потому что поставка поскольку ремдесивир ограничен, группа рекомендует отдавать приоритет препарату для применения у тех, для кого эффективность препарата ограничена. было продемонстрировано (например, у госпитализированных пациентов, которым требуется дополнительный кислород, но которые это делают не требует доставки кислорода через высокоточное устройство, неинвазивной вентиляции, инвазивной механической вентиляции, или ЭКМО).

продолжительность лечения

Данные многонационального открытого исследования госпитализированных пациентов с тяжелой формой COVID-19 показали, что лечение ремдесивиром в течение 5 или 10 дней имело сходную клиническую пользу.

⁴

Оптимальная продолжительность терапии для пациентам, у которых не улучшается самочувствие после 5 дней приема ремдесивира, неясно. В отсутствие данных некоторые из них эксперты рассматривают возможность продления общей продолжительности лечения ремдесивиром до 10 дней у пациентов, которые это делают не улучшается после 5 дней терапии ремдесивиром.

⁵

Видеть

[Ремдесивир: Избранные Клинические Данные](#)

за дополнительной информацией.

[Мониторинг, побочные эффекты и лекарственные взаимодействия](#)

Ремдесивир может вызывать желудочно-кишечные симптомы (например, тошноту, рвоту), повышенный уровень трансаминаз,

и увеличение протромбинового времени (без изменения международного нормализованного соотношения).

Клинические исследования лекарственного взаимодействия ремдесивира с другими препаратами не проводились. Уровни ремдесивира таковы маловероятно, что они будут существенно изменены ферментами цитохрома P450 (CYP) 2C8, CYP2D6 или CYP3A4, или

с помощью Р-гликопротеина (Р-gp) или органических анион-транспортирующих полипептидов (ОАТР) переносчиков лекарственных средств.

Ремдесивир можно назначать со слабыми или умеренными индукторами или с сильными ингибиторами СYP450, ОАТР, или Р-gp. Сильная индукция может несколько снизить уровень ремдесивира. Клиническая значимость более низкие уровни ремдесивира неизвестны.

⁶ На основе информации, предоставленной компанией Gilead Sciences (письменно communication, июль 2020 г.), применение ремдесивира с препаратами, которые являются сильными индукторами (например, рифампицином), **является не рекомендуется.**

Минимальное или полное отсутствие снижения экспозиции ремдесивира ожидается при совместном применении ремдесивира с другими препаратами. дексаметазон, согласно информации, предоставленной компанией Gilead Sciences (письменное сообщение, Июль 2020 года). Хлорохин или гидроксихлорохин могут снижать противовирусную активность ремдесивира; одновременное применение этих препаратов **не рекомендуется.**

⁷ Потому что препарат ремдесивира содержит ренально очищенный сульфобутилэфир-бета-циклодекстрин натрия, пациенты с расчетной скоростью клубочковой фильтрации (рскф) клинические испытания (некоторые испытания имеют отсечение eGFR

Соображения во время беременности

* Применять ремдесивир у беременных пациенток только в том случае, когда потенциальная польза оправдывает потенциальный риск для здоровья. мать и плод.

⁵ * Безопасность и эффективность ремдесивира для лечения КОВИД-19 не были оценены у беременных пациенток. Ремдесивир не следует отказывать беременным пациентам, если это не так указанный.

Скачано с сайта

<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>

на 10/14/2020

Рекомендации по лечению COVID-19

62

* Ремдесивир доступен через FDA EUA для взрослых и детей, а также через сострадательные используйте программы для беременных женщин и детей с COVID-19.

* Девяносто восемь участниц женского пола получали ремдесивир в рамках рандомизированного контролируемого исследования для

лечение инфекции, вызванной вирусом Эбола; у шести из этих участниц был положительный тест на беременность. То

в исследовании не сообщалось об акушерских и неонатальных исходах.

8

Соображения у детей

* Безопасность и эффективность ремдесивира для лечения КОВИД-19 не были оценены

у педиатрических пациентов.

* Ремдесивир доступен через FDA EUA для взрослых и детей, а также через сострадательные

используйте программы для детей с COVID-19. В настоящее время проводится клиническое исследование по оценке

фармакокинетики ремдесивира у детей (*ClinicalTrials.gov* идентификатор [NCT04431453](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04431453)

).

• В том же рандомизированном контролируемом исследовании для лечения инфекции, вызванной вирусом Эбола, которое обсуждалось выше, 41 педиатрический пациент получил ремдесивир. Среди этих пациентов были новорожденные и дети в возрасте

годы.

8

Безопасность и клинические исходы для детей не были сообщены отдельно в опубликованном исследовании

результаты для испытания. Один новорожденный получил ремдесивир для лечения вертикально передающихся заболеваний

Заражение вирусом Эбола и выздоровление.

9

проведение клинических испытаний

В настоящее время проводятся или находятся в стадии разработки многочисленные клинические испытания ремдесивира. Пожалуйста

проверяйте

[ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov)

для получения самой последней информации.

Рекомендации

1. Ван м, ЦАО Р, Чжан л и др. Ремдесивир и хлорохин эффективно подавляют недавно появившийся Роман

коронавирус (2019-nCoV) in vitro. *Ячейка Res.* 2020;30(3):269-271. Доступно по адресу:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32020029>

.

2. Williamson BN, Feldmann F, Schwarz B, et al. Клиническая польза ремдесивира у макак-резусов, инфицированных

Атипичная пневмония-2. *Природа.* 2020. Доступно по адресу:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32516797>

.

3. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE и др. Ремдесивир для лечения КОВИД-19-предварительный отчет. *Н*

Энгл Джей Мед. 2020. Доступно по адресу:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32445440/>

.

4. Goldman JD, Lye DCB, Hui DS и др. Ремдесивир в течение 5 или 10 дней у пациентов с тяжелой формой КОВИД-19. *Н Англ*

Джей Мед. 2020. Доступно по адресу:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32459919>

5. Управление по контролю за продуктами и лекарствами. Информационный бюллетень для поставщиков медицинских услуг разрешение на чрезвычайное использование (EUA) Веклуры (ремдесивир). 2020. Доступно по адресу:

<https://www.fda.gov/media/137566/download>

. Дата Обращения 25 Августа,

2020.

6. Гилеадские Науки. Брошюра следователя ремдесивира (GS-5734). Издание 5. 21 февраля 2020 года.

7. Управление по контролю за продуктами и лекарствами. Remdesivir by Gilead Sciences: FDA

предупреждает о недавно обнаруженном потенциале

Лекарственное взаимодействие, которое может снизить эффективность

лечения. 2020. Доступно по адресу:

<https://www.fda.gov/safety/>

[medical-product-safety-information/remdesivir-gilead-sciences-fda-warns-newly-discovered-potential-drug-](https://www.fda.gov/safety/medical-product-safety-information/remdesivir-gilead-sciences-fda-warns-newly-discovered-potential-drug-)

[взаимодействиес-может-уменьшиться](https://www.fda.gov/safety/medical-product-safety-information/remdesivir-gilead-sciences-fda-warns-newly-discovered-potential-drug-)

. Дата Обращения: 25 Августа 2020 Года.

8. Mulangu S, Dodd LE, Davey RT Jr и др. Рандомизированное контролируемое исследование терапии болезни, вызванной вирусом Эбола. *Н*

Английский J Med. 2019;381(24):2293-2303. Доступно по адресу:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31774950>

9. Dornemann J, Burzio C, Ronsse A и др. Первый новорожденный ребенок, получивший экспериментальную терапию, выживает

Болезнь, вызванная вирусом Эбола. *J Заразить Дис.* 2017;215(2):171-174. Доступно по адресу:

[https://www.ncbi.nlm.nih.gov/](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28073857)

[pubmed/28073857](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28073857)

Скачано с сайта

<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>

на 10/14/2020

Рекомендации по лечению COVID-19

63

Ремдесивир: Избранные Клинические Данные

Последнее Обновление: 24 Июля 2020 Года

Ремдесивир-это исследуемое противовирусное средство. Он не одобрен Управлением по контролю за продуктами и лекарствами, но он доступен по разрешению экстренного использования для лечения госпитализированных пациентов с тяжелыми

КОВИД-19.

Информация, представленная в этом разделе, может включать данные из

препринтов или статей, которые еще не были опубликованы.

прошел экспертную оценку. Этот раздел будет обновляться по мере поступления новой информации. Пожалуйста смотрите

[ClinicalTrials.gov](https://www.clinicaltrials.gov)

для получения дополнительной информации о клинических испытаниях, которые оценивают ремдесивир.

Многонациональное рандомизированное контролируемое исследование Ремдесивира по сравнению с плацебо у госпитализированных пациентов

Адаптивное исследование лечения COVID-19 (АСТТ-1) является спонсируемым Национальными институтами здравоохранения, многонациональное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование.

¹
Основной конечной точкой исследования была время для клинического выздоровления. Тяжесть заболевания в исходном состоянии и на 15-й день оценивали с помощью восьмибалльной шкалы. порядковая шкала:

1. Не госпитализирован, ограничений нет
2. Не госпитализирован, с ограничениями
3. Госпитализирован, активных медицинских проблем нет
4. Госпитализирован, не на кислороде
5. Госпитализирован, на кислороде
6. Госпитализирован, на высокоточном кислороде или неинвазивной механической вентиляции
7. Госпитализирован, на искусственной вентиляции легких или экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО)
8. Смерть

изучаемая популяция

* Исследуемая популяция состояла из госпитализированных пациентов в возрасте ≥ 18 лет с лабораторно подтвержденным тяжелой инфекцией коронавируса 2 острого респираторного синдрома (SARS-CoV-2). Пациенты были зачислены если они удовлетворяли хотя бы одному из следующих условий:

- У больного имелись легочные инфильтраты, определяемые по данным рентгенографии;

- * насыщение кислородом (СПО

²

) был $\leq 94\%$ на комнатном воздухе;

- * пациенту требовался дополнительный кислород;

- пациент находился на искусственной вентиляции легких; *или*

- * пациент находился на ЭКМО.

- * Исследование исключало лиц, у которых была аланиновая трансаминаза (АЛТ) или аспартаттрансаминаза (АСТ) уровни >5 раз превышают верхнюю границу нормы (локтевая кость), у тех, у кого была оценена клубочковая скорость фильтрации

предварительный результат

- Из 1063 зарегистрированных участников 1059 имели предварительные результаты, доступные для анализа.

- * Медиана времени от появления симптомов до рандомизации составила 9 дней (IQR 6-12 дней).

Скачано с сайта

<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>

на 10/14/2020

Рекомендации по лечению COVID-19

64

- * Ремдесивир значительно сократил время до выздоровления по сравнению с плацебо (медиана времени до

восстановление составило 11 дней против 15 дней; коэффициент скорости восстановления 1,32; 95% Ди 1,12-1,55; *P*

- * Клиническое улучшение, основанное на порядковой шкале, описанной выше, было значительно выше в дневное время.

15 у пациентов, получавших ремдесивир, чем у тех, кто получал плацебо (OR 1,50; 95% Ди,

1.18-1.91, *P*

- * Преимущество ремдесивира для сокращения времени до выздоровления было наиболее очевидным в подгруппе

госпитализированные пациенты, которым требовалась дополнительная оксигенация при поступлении в исследование (порядковая шкала

5, *n* = 421; коэффициент скорости восстановления 1,47; 95% Ди, 1,17-1,84). В пост-спонтанном анализе смертности в течение дня

14, ремдесивир, по-видимому, давал преимущество в выживании в этой подгруппе (ЧСС для смерти 0,22; 95% Ди, 0.08–0.58).

- У пациентов, которым требовалась высокоточная кислородная или неинвазивная вентиляция легких при поступлении в исследование (порядковый номер шкала 6, *n* = 197), не наблюдалось разницы во времени до выздоровления между ремдесивиром и

группы плацебо (коэффициент скорости восстановления 1,20, 95% Ди, 0,79–1,81). В пост-спонтанном анализе смертности от

На 14-й день не было никаких доказательств того, что ремдесивир оказывал влияние на смертность в этой подгруппе (OR 1,12; 95% ДИ 0,53-2,38).

- Среди пациентов, находившихся на искусственной вентиляции легких или ЭКМО при поступлении в исследование (порядковый номер

шкала 7, *n* = 272), не наблюдалось разницы во времени до выздоровления между ремдесивиром и

группы плацебо (коэффициент скорости восстановления 0,95; 95% Ди, 0,64–1,42). В пост-спонтанном анализе смертности от

На 14-й день не было никаких доказательств того, что ремдесивир оказывал влияние на смертность в этой подгруппе

(OR 1,06; 95% ДИ 0,59-1,92).

- Среди пациентов, которые были классифицированы как имеющие легкое или умеренное заболевание при поступлении, было нет разницы в медиане времени до выздоровления между группами ремдесивира и плацебо. Мягкий к умеренное заболевание определялось как СПО

²
> 94% на комнатном воздухе и частота дыхания >

без дополнительного кислорода.

- * Оценка смертности к 14-му дню была ниже в группе ремдесивира, чем в группе плацебо (7,1% против 11,9%), но разница не была статистически значимой (ОР 0,70; 95% Ди 0,47–1,04).

- * Применение ремдесивира было связано с более коротким временем до выздоровления, независимо от продолжительности лечения. симптомы до рандомизации (≤ 10 дней против > 10 дней).

- * Процент участников с серьезными побочными эффектами (AEs) был подобен в ремдесивире и группы плацебо (21,1% против 27,0%).

- * Повышение уровня трансаминаз наблюдалось у 4,1% реципиентов ремдесивира и у 5,9% реципиентов плацебо.

Ограничения

На момент публикации полный набор данных не был доступен для анализа. Это резюме будет обновлено когда будут опубликованы окончательные результаты анализа.

Толкование

У пациентов с тяжелой формой COVID-19 ремдесивир сокращал время до клинического выздоровления. Польза от этого ремдесивир был наиболее заметен у госпитализированных пациентов, которым требовался только дополнительный кислород. Там не наблюдалось никакой пользы от ремдесивира у тех, кто находился на высокоточной кислородной, неинвазивной вентиляции легких, искусственная вентиляция легких, или ЭКМО, но исследование не было проведено для выявления различий внутри подгрупп.

Не было никакой наблюдаемой пользы ремдесивира у пациентов с легкой или умеренной COVID-19, но количество участников в этих категориях было относительно невелико.

Скачано с сайта

<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>

на 10/14/2020

Рекомендации по лечению COVID-19

65

Многонациональное рандомизированное исследование различных сроков лечения

Ремдесивиром госпитализированных пациентов

Это было спонсируемое производителем, многонациональное, рандомизированное, открытое исследование в госпитализированных подростки и взрослые с COVID-19. Участники были рандомизированы 1:1, чтобы получить либо 5 дней, либо 10

дни внутривенного (внутривенного) введения ремдесивира. Первичной конечной точкой исследования был клинический статус на 14-й день, который оценивалась по семибалльной порядковой шкале:

2

1. Смерть
2. Госпитализирован, на инвазивной механической вентиляции легких или ЭКМО
3. Госпитализирован, на неинвазивной вентиляции легких или высокоточных кислородных аппаратах
4. Госпитализирован, требуя низкоточного дополнительного кислорода
5. Госпитализирован, не требуя дополнительного кислорода, но требуя постоянной медицинской помощи для COVID-19 или по другим причинам
6. Госпитализирован, не требуя дополнительного кислорода или постоянной медицинской помощи (кроме той помощи, которая был указан в протоколе приема ремдесивира)
7. Не госпитализирован

изучаемая популяция

- В исследование были включены госпитализированные пациенты в возрасте ≥ 12 лет с подтвержденной инфекцией SARS-CoV-2 и рентгенологические признаки легочных инфильтратов.

- * Пациенты в этом исследовании имели либо СПО

2

$\leq 94\%$ на комнатном воздухе или получали дополнительный кислород.

В исследование не включались пациенты, получавшие искусственную вентиляцию легких или ЭКМО или имевшие

мультиорганная недостаточность, уровень АЛТ или АСТ > 5 раз в локтевой кости или расчетный клиренс креатинина $>$

мл/мин.

Результаты

- Из 402 рандомизированных участников 397 начали принимать ремдесивир через 5 дней ($n = 200$) или через 10 дней ($n = 197$).
лечение.

- В исходном состоянии участники 10-дневной группы имели худший клинический статус (по порядковой шкале распределение), чем в 5-дневной группе ($P = 0,02$).

- После корректировки на дисбалансы в исходном клиническом статусе, распределение 14-го дня в клиническом состоянии по порядковой шкале было сходным в 5-дневной и 10-дневной группах ($P = 0,14$)

- * Время до клинического улучшения не менее двух уровней по порядковой шкале (медиана дня 50%

кумулятивная заболеваемость) была сходной в 5-дневной и 10-дневной группах (10 дней против 11 дней).

- * Медиана продолжительности госпитализации среди пациентов, выписанных на следующий день или ранее;

14 были аналогичны в 5-дневной группе (7 дней; IQR 6-10 дней) и 10-дневной группе (8 дней; IQR 5-10 дней)

дни).

* Серьезные ССЗ чаще встречались в 10-дневной группе (35%), чем в 5-дневной группе (21%). Четыре процента пациентов в 5-дневной группе и 10% пациентов в 10-дневной группе прекратили лечение из-за айз.

Ограничения

• Это было открытое исследование без плацебо-контрольной группы, поэтому клиническая польза ремдесивира не поддается оценке.

Скачано с сайта

<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>

на 10/14/2020

Рекомендации по лечению COVID-19

66

• Наблюдались исходные дисбалансы в клиническом статусе участников в 5-дневный и 10-дневный периоды.

Группы.

Толкование

У госпитализированных пациентов с COVID-19, которые не находились на искусственной вентиляции легких или ЭКМО, ремдесивир лечение в течение 5 или 10 дней имело сходную клиническую пользу. Потому что это исследование исключало пациентов, которые были на искусственная вентиляция легких, соответствующая продолжительность лечения ремдесивиром для тяжелобольных пациентов все еще остается непонятный.

Рандомизированное контролируемое исследование Ремдесивира против плацебо для тяжелого КОВИД-19 в

Китае

Это было многоцентровое, двойное слепое, рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование, в котором оценивались пациенты с тяжелым КОВИДОМ-19 в Китае. Пациенты были рандомизированы 2:1 для получения внутривенного ремдесивира или нормального физиологический раствор плацебо в течение 10 дней. Основной конечной точкой исследования было время до клинического улучшения, определяемое как улучшение по порядковой шкале или выписка живым из больницы, в зависимости от того, что наступит раньше. То планируемый объем выборки составил 453 пациента.

3

изучаемая популяция

• В это исследование были включены госпитализированные взрослые с лабораторно подтвержденным COVID-19, чье время от начало симптома до рандомизации было У этих пациентов были СПО

2

≤94% на воздухе комнаты или

ципао

2

/FiO

2

<300 мм рт. ст. и рентгенологически подтвержденной пневмонии.

Результаты

• В этом исследовании 237 пациентов были рандомизированы для получения ремдесивира (n = 158) или плацебо (n = 79).
Исследование было остановлено до достижения целевого набора из-за контроля COVID-19

вспышка в Китае.

* Медиана времени от начала симптомов до рандомизации составила 9 дней для группы ремдесивира и 10 дней для группы плацебо.

* Шестьдесят пять процентов участников группы ремдесивира и 68 процентов участников группы плацебо получала кортикостероиды.

• Двадцать восемь процентов участников группы ремдесивира и 29 процентов участников группы плацебо получала лопинавир/ритонавир.

* Двадцать девять процентов участников группы ремдесивира и 38 процентов участников группы плацебо получала интерферон альфа-2b.

Конечные Точки Исследования

• Не было никакой разницы во времени до клинического улучшения между группами (медиана времени до клинического улучшения составила 21 день против 23 дней; ОР 1,23; 95% Ди, 0.87–1.75).

• Для пациентов, начавших прием ремдесивира или плацебо в течение 10 дней после появления симптомов, более быстрое время для начала лечения клиническое улучшение наблюдалось в группе ремдесивира, чем в группе плацебо (медиана 18 дней против 23 дней; ОР 1,52; 95% Ди 0,95-2,43); однако это не было статистически значимым.

* 28-дневная смертность была одинаковой для двух исследуемых групп (14% участников ремдесивира против 13% в группе плацебо).

• Не было никакой разницы между группами в вирусной нагрузке SARS-CoV-2 на исходном уровне и скорости

Скачано с сайта

<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>

на 10/14/2020

Рекомендации по лечению COVID-19

67

спад с течением времени был одинаковым между двумя группами.

• Число участников, испытавших АЕС, было одинаковым между двумя группами (66% от общего числа участников).

участники в группе ремдесивира против 64% в группе плацебо).

• Больше число участников ремдесивира АРМ прекратили терапию из-за АЕС (12% участников в группе ремдесивира против 5% в группе плацебо).

Ограничения

• Исследование было досрочно прекращено из-за того, что оно не достигло своей целевой регистрации; в результате размер выборки не обладал достаточной мощностью для выявления различий в клинических исходах.

* Применение сопутствующих лекарственных препаратов (например, кортикостероидов, лопинавира/ритонавира, интерферонов) может затемнили действие ремдесивира.

Толкование

Не было никакой разницы во времени до клинического улучшения, 28-дневной смертности или скорости развития атипичной пневмонии-ков-2 клиренс между пациентами, получавшими ремдесивир, и пациентами, получавшими плацебо; однако исследование было недостаточно силен, чтобы обнаружить различия в этих результатах между двумя группами.

Рекомендации

1. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE и др. Ремдесивир для лечения КОВИД-19-предварительный отчет. *N*

Энгл Джей Мед. 2020. Доступно по адресу:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32445440>

2. Goldman JD, Lye DCB, Hui DS и др. Ремдесивир в течение 5 или 10 дней у пациентов с тяжелой формой КОВИД-19. *N Англ*

Джей Мед. 2020. Доступно по адресу:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32459919>

3. Ван И, Чжан д, ду Г и др. Ремдесивир у взрослых с тяжелым COVID-19: рандомизированное двойное слепое исследование,

плацебо-контролируемое многоцентровое исследование. *Ланцет.* 2020;395(10236):1569-1578. Доступно по адресу:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32423584>

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32423584>

Скачано с сайта

<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>

на 10/14/2020

Рекомендации по лечению COVID-19

68

Хлорохин или Гидроксихлорохин с

Азитромицином или без него

Последнее Обновление: 9 Октября 2020 Года

Хлорохин-это противомаларийный препарат, который был разработан в 1934 году. Гидроксихлорохин, аналог

хлорохин был разработан в 1946 году. Гидроксихлорохин используется для лечения аутоиммунных заболеваний, таких как

как системная красная волчанка (СКВ) и ревматоидный артрит, в дополнение к малярии. В общем,

гидроксихлорохин обладает меньшей и менее выраженной токсичностью (в том числе меньшей склонностью к продлению QTc

интервал) и меньшее количество взаимодействий между лекарственными средствами, чем у хлорохина.

Как хлорохин, так и Гидроксихлорохин повышают эндосомальный pH, ингибируя слияние тяжелых острых респираторный синдром коронавирус 2 (SARS-CoV-2) и клеточные мембраны хозяина.

¹ Хлорохин ингибирует гликозилирование клеточного рецептора ангиотензинпревращающего фермента 2, который может мешать связывание тяжелого острого респираторного синдрома-ассоциированного коронавируса (SARS-CoV) с клеточным рецептором.

² Исследования *in vitro* показали, что как хлорохин, так и Гидроксихлорохин могут блокировать транспорт SARS-CoV-2 от ранних эндосом к эндолизосомам, возможно, предотвращая высвобождение вируса геном.

³ И Хлорохин, и Гидроксихлорохин также обладают иммуномодулирующим действием. Так оно и было выдвинута гипотеза, что эти эффекты являются другими потенциальными механизмами действия для лечения КОВИД-19.

Однако, несмотря на демонстрацию противовирусной активности в некоторых системах *in vitro*, гидроксихлорохин С или без азитромицина не снижалась вирусная нагрузка верхних или нижних дыхательных путей и не проявлялись клинические проявления эффективность в модели макаки-резуса.

⁴ Хлорохин и Гидроксихлорохин, с азитромицином или без него, были изучены в нескольких исследованиях. клинические испытания по лечению КОВИД-19. Приведенные ниже рекомендации основаны на оценке об этом свидетельствуют коллективные данные этих исследований.

Рекомендации

• Группа по руководящим принципам лечения COVID-19 (the Panel) **рекомендует не использовать**

хлорохин или **гидроксихлорохин** с **азитромицином** или **без** него для лечения КОВИД-19 у госпитализированных пациентов **(ИИ)**.

• У негоспитализированных пациентов группа **рекомендует не применять хлорохин** или

гидроксихлорохин с **азитромицином** или **без** него для лечения КОВИД-19, за исключением клинические испытания **(ИИ)**.

* Группа **рекомендует не применять высокие дозы хлорохина** (600 мг два раза в день в течение 10 дней) для лечения КОВИД-19 **(ИИ)**.

Обоснование

Безопасность и эффективность хлорохина и гидроксихлорохина с азитромицином или без него имеют

была оценена в рандомизированных клинических исследованиях, наблюдательных исследованиях и исследованиях с одной рукой. Пожалуйста смотрите

[Хлорохин или Гидроксихлорохин с Азитромицином или без него: избранные клинические данные](#)

для большего

Информация.

В крупном рандомизированном контролируемом исследовании

госпитализированных пациентов в Соединенном Королевстве, гидроксихлорохин не снижал 28-дневную смертность по сравнению с обычным стандартом лечения.

Участники, которые были рандомизированы для получения гидроксихлорохина, имели более длительный средний срок пребывания в больнице чем те, кто получил стандарт ухода. Кроме того, среди пациентов, которые не были на инвазивном

механическая вентиляция легких на момент рандомизации те, кто получал гидроксихлорохин, были

Скачано с сайта

<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>

на 10/14/2020

Рекомендации по лечению COVID-19

69

более вероятно, что впоследствии потребуются интубация или смерть во время госпитализации, чем у тех, кто получил стандарт внимательности.

5

В другом рандомизированном контролируемом исследовании, проведенном в Бразилии, ни один гидроксихлорохин не был единственным нор гидроксихлорохин плюс Азитромицин улучшили клинические исходы среди госпитализированных пациентов с легким и умеренным КОВИДОМ-19. Больше неблагоприятных событий произошло среди пациентов, получавших гидроксихлорохин или гидроксихлорохин плюс Азитромицин, чем среди тех, кто получал

стандарт внимательности.

6

Данные другого рандомизированного исследования госпитализированных пациентов с тяжелым COVID-19 не поддерживают использование гидроксихлорохина плюс азитромицина вместо одного только гидроксихлорохина.

7

В дополнение к этим рандомизированным исследованиям данные крупных ретроспективных наблюдательных исследований не содержат последовательно демонстрирующая доказательства пользы для гидроксихлорохина с азитромицином или без него

госпитализированы пациенты с КОВИД-19. Например, в большом ретроспективном наблюдательном исследовании у пациентов, госпитализированных с КОВИД-19, применение гидроксихлорохина не было связано с снижением риска смерти или искусственной вентиляции легких.

8

Еще одно многоцентровое ретроспективное наблюдательное исследование оценивали применение гидроксихлорохина с азитромицином и без него в случайной выборке большого количества когорты госпитализированных пациентов с КОВИД-19.

9

Пациенты, получавшие гидроксихлорохин С или без азитромицина не наблюдалось снижения риска внутрибольничной смертности по сравнению с теми, кто

не получал ни гидроксихлорохина, ни азитромицина.

И наоборот, большое ретроспективное когортное исследование сообщило о преимуществе выживания среди госпитализированных пациентов кто получал только гидроксихлорохин или гидроксихлорохин плюс Азитромицин, сравнивали тем, кто не получал ни того, ни другого лекарства.

10

Однако пациенты, которые не получали гидроксихлорохин, имели более низкий показатель поступления в отделение интенсивной терапии, что говорит о том, что пациенты этой группы могут получили менее агрессивный уход. Кроме того, значительно более высокий процент пациентов в гидроксихлорохин руки также получали кортикостероиды (77,1% пациентов в гидроксихлорохине руки против 36,5% пациентов в контрольной руке). Учитывая, что Рандомизированная оценка COVID-19 Исследование терапии (восстановления) показало, что кортикостероиды улучшают выживаемость пациентов с КОВИД-19 (см.

[Кортикостероиды](#)

), вполне возможно, что выводы в этом исследовании были сбиты с толку этим дисбаланс в применении кортикостероидов.

11

Эти и другие наблюдательные и однорукие исследования суммируются

в

[Хлорохин или Гидроксихлорохин с Азитромицином или без него: избранные клинические данные](#)

Многие из наблюдательных исследований, которые оценивали использование хлорохина или гидроксихлорохина в

пациенты с COVID-19 пытались контролировать смешивающиеся переменные. Однако изучение оружия может быть несбалансированным в некоторых из этих исследований, и некоторые исследования могут не учитывать все потенциальные путаницы факторы. Эти факторы ограничивают возможность интерпретации и обобщения результатов наблюдательных исследований; поэтому результаты этих исследований не столь однозначны, как результаты крупных рандомизированных исследований. Дано отсутствие пользы, наблюдаемой в рандомизированных клинических испытаниях, и потенциальная токсичность, группа экспертов **рекомендует не** использовать гидроксихлорохин или хлорохин с азитромицином или без него для лечения

КОВИД-19 у госпитализированных пациентов **(ИИ)**.

Группа также **рекомендует не** использовать высокие дозы хлорохина для лечения

КОВИД-19 **(ИИ)**. Высокая доза хлорохин (600 мг два раза в день в течение 10 дней) был связан с более тяжелой токсичностью, чем более низкая доза хлорохина (450 мг два раза в день в течение 1 дня, затем 450 мг один раз в день в течение 4 дней).

В рандомизированном клиническом исследовании сравнивалось применение высоких доз хлорохина и низких доз хлорохина в госпитализированные больные с тяжелой формой КОВИД-19. Кроме того, все участники получали азитромицин, а также 89% участников получили осельтамивир. Исследование было прекращено досрочно, когда появились предварительные результаты показал более высокие показатели смертности и пролонгации QTc в группе хлорохина в высоких дозах.

¹²

Несколько рандомизированных исследований не показали клинической пользы для гидроксихлорохина в негоспитализированных условиях пациенты с COVID-19. Однако другие клинические испытания все еще продолжаются.

^{13,14}

В негоспитализированном состоянии

Скачано с сайта

<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>

на 10/14/2020

Рекомендации по лечению COVID-19

70

пациентам группа **рекомендует не** применять хлорохин или гидроксихлорохин С или без него

Азитромицин для лечения КОВИД-19, за исключением клинических испытаний **(ИИ)**.

Комбинация гидроксихлорохина и азитромицина связана с пролонгацией QTc у пациентов с COVID-19. Учитывая длительный период полураспада как азитромицина (до 72 часов), так и

гидроксихлорохин (до 40 дней), осторожность оправдана даже при последовательном применении двух препаратов а не одновременно.

15

Пожалуйста смотрите

[Хлорохин или Гидроксихлорохин с Азитромицином или без него: избранные клинические данные](#)

для получения дополнительной информации.

отрицательные последствия

Хлорохин и Гидроксихлорохин имеют сходный профиль токсичности, хотя гидроксихлорохин является лучше переносится и имеет меньшую частоту токсичности, чем хлорохин.

Сердечные Побочные Эффекты

* Удлинение QTc, Torsade de Pointes, желудочковая аритмия и сердечные смерти.

16

Если хлорохин

или используется гидроксихлорохин, клиницисты должны следить за пациентом на предмет нежелательных явлений, особенно

длительный интервал QTc (AIII).

* Риск пролонгации QTc выше для хлорохина, чем для гидроксихлорохина.

• Сопутствующие лекарства, которые представляют умеренный или высокий риск

для продления QTc (например,, антиаритмические, антипсихотические, противогрибковые средства, макролиды [включая Азитромицин],

16

фторхинолоновые антибиотики)

17

следует использовать только в случае необходимости. Подумайте о том, чтобы скорее использовать доксициклин

чем азитромицин в качестве эмпирической терапии атипичной пневмонии.

* Многочисленные исследования показали, что одновременное применение гидроксихлорохина и азитромицина

может продлить интервал QTc;

18-20

в наблюдательном исследовании применение гидроксихлорохина плюс Азитромицин ассоциировался с повышением вероятности остановки сердца.

9

Использование этой комбинации

требует тщательного контроля.

* Исходные и последующие электрокардиограммы рекомендуются при наличии потенциальных лекарственных средств.

взаимодействие с сопутствующими лекарственными препаратами (например, азитромицином) или основными сердечными заболеваниями.

21

* Соотношение риска и пользы должно быть оценено для пациентов с сердечными заболеваниями, желудочковыми заболеваниями в анамнезе.

аритмия, брадикардия (

другие неблагоприятные воздействия

* Гипогликемия, сыпь и тошнота. Разделенные дозы могут уменьшить тошноту.

* Ретинопатия. Подавление костного мозга может произойти при длительном применении, но это маловероятно при длительном применении.
кратковременное использование.

Лекарственное Взаимодействие

Хлорохин и Гидроксихлорохин являются умеренными ингибиторами цитохрома P450 (CYP) 2D6, а также

эти препараты также являются ингибиторами P-гликопротеина (P-ГП). Соблюдайте осторожность при назначении этих препаратов с лекарства, метаболизируемые CYP2D6 (например, некоторые антипсихотические препараты, бета-блокаторы, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, метадон) или транспортируемые P-gp (например, некоторые пероральные препараты прямого действия антикоагулянты, дигоксин).

²²

Хлорохин и Гидроксихлорохин могут снижать противовирусную активность ремдесивир; одновременное применение этих препаратов **не рекомендуется**.

²³

Скачано с сайта

<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>

на 10/14/2020

Рекомендации по лечению COVID-19

⁷¹

Соображения во время беременности

* Противоревматические дозы хлорохина и гидроксихлорохина были безопасно использованы во время беременности.

женщины с СКВ.

* Воздействие гидроксихлорохина не было связано с неблагоприятными исходами беременности при ≥ 300 человеческая беременность.

* Более низкая доза хлорохина (500 мг один раз в неделю) используется для профилактики малярии во время беременности.
беременность.

* Никаких изменений дозы хлорохина или гидроксихлорохина во время беременности не требуется.

Соображения у детей

* Хлорохин и Гидроксихлорохин были регулярно использованы в педиатрических популяциях для лечение и профилактика малярии и ревматологических заболеваний.

Доступность Лекарств

* Гидроксихлорохин, Хлорохин и Азитромицин **не** одобрены пищевыми продуктами и лекарствами.

Администрация (FDA) для лечения COVID-19.

* Гидроксихлорохин одобрен FDA для лечения малярии, красной волчанки, и ревматоидный артрит. Хлорохин одобрен для лечения малярии и внекишечных заболеваний

амебиаз. Азитромицин обычно используется для лечения и / или профилактики нетуберкулезных заболеваний

микобактериальная инфекция, различные инфекции, передающиеся половым путем, и различные бактериальные инфекции.

Рекомендации

1. Ван м, ЦАО Р, Чжан л и др. Ремдесивир и хлорохин эффективно подавляют недавно появившийся Роман
коронавирус (2019-nCoV) in vitro. *Ячейка Res.* 2020;30(3):269-271. Доступно по адресу:
[https://www.ncbi.nlm.nih.gov/
pubmed/32020029](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32020029)
2. Vincent MJ, Bergeron E, Benjannet S и др. Хлорохин является мощным ингибитором
коронавирусной инфекции ОРВИ
и распространился. *Вируль Дж.* 2005;2:69. Доступно по адресу:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16115318>
3. Лю Джей, ЦАО Р, Сюй м и др. Гидроксихлорохин, менее токсичное производное
хлорохина, эффективен в
ингибирование инфекции SARS-CoV-2 in vitro. *Сотовый Дисковод.* 2020;6:16. Доступно по
адресу:
[https://www.ncbi.nlm.nih.gov/
pubmed/32194981](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32194981)
4. Maisonnasse P, Guedj J, Contreras V и др. Применение гидроксихлорохина против инфекции
SARS-CoV-2 в
нечеловеческие приматы. *Природа.* 2020;585(7826):584-587. Доступно по адресу:
[https://www.ncbi.nlm.nih.gov/
pubmed/32698191](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32698191)
5. Horby P, Mafham M, Linsell L и др. Влияние гидроксихлорохина на госпитализированных
пациентов с КОВИД-19:
предварительные результаты многоцентрового рандомизированного контролируемого
исследования. *медрхив.* 2020;препринт. Доступно по адресу:
<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.07.15.20151852v1>
6. Cavalcanti AB, Zampieri FG, Rosa RG и др. Гидроксихлорохин с азитромицином или без него
в легкой форме-
умеренный КОВИД-19. *N Engl J Med.* 2020; опубликовано в интернете перед
печатью. Доступно по адресу:
[https://www.ncbi.
nlm.nih.gov/pubmed/32706953](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32706953)
7. Фуртадо RHM, Бервангер О, Фонсека НА и др. Азитромицин в дополнение к стандарту
ухода против
стандарт оказания медицинской помощи только при лечении пациентов, поступивших в
больницу с тяжелой формой COVID-19 в Бразилии
(Коалиция П): рандомизированное клиническое исследование. *Ланцет.* 2020. Доступно по
адресу:
[https://www.ncbi.nlm.nih.gov/
pubmed/32896292](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32896292)
8. Geleris J, Sun Y, Platt J и др. Обсервационное исследование Гидроксихлорохина у
госпитализированных пациентов с
Ковид-19. *N Engl J Med.* 2020; опубликовано в интернете перед печатью. Доступно по адресу:
[https://www.ncbi.nlm.nih.gov/
pubmed/32379955](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32379955)

Скачано с сайта

<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>

на 10/14/2020

Рекомендации по лечению COVID-19

72

9. Rosenberg ES, Dufort EM, Udo T, et al. Ассоциация лечения с гидроксихлорохином или азитромицином

с внутрибольничной смертностью у пациентов с COVID-19 в штате Нью-Йорк. *Джамма*. 2020;323(24):2493-2502.

Доступно по адресу:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32392282>

10. Аршад с, Килгор П, Чаудри ЗС и др. Лечение гидроксихлорохином, азитромицином и их комбинацией

у пациентов, госпитализированных с КОВИД-19. *Int J Infect Dis*. 2020;97:396-403. Доступно по адресу:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32623082>

11. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS и др. Дексаметазон у госпитализированных пациентов с

COVID-19-предварительный отчет. *N Engl J Med*. 2020; опубликовано в интернете перед печатью. Доступно по адресу:

протокол [https://](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32678530)

www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32678530

12. Vorba MGS, Val FFA, Samraio VS и др. Влияние высоких и низких доз хлорохиндифосфата в качестве

дополнительная терапия для пациентов, госпитализированных с тяжелым острым респираторным синдромом коронавируса 2 (атипичная пневмония-

CoV-2) инфекция: рандомизированное клиническое исследование. *JAMA Netw Open*. 2020;3(4):e208857. Доступно по адресу:

протокол [https://](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32330277/)

pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32330277/

13. Шкипер СР, пастик КА, Engen NW и др. Гидроксихлорохин у негоспитализированных взрослых с ранним

COVID-19: рандомизированное исследование. *Энн Интерн Мед*. 2020; опубликовано в интернете перед печатью. Доступно по адресу:

протокол [https://](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32673060)

www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32673060

14. Митя о, Корбачо-Монне м, Убальс м и др. Гидроксихлорохин для раннего лечения взрослых с легкой степенью тяжести

COVID-19: рандомизированное контролируемое исследование. *Клин Заражает Дис*. 2020; опубликовано в интернете перед печатью. Доступно по адресу:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32674126>

15. Институт безопасных методов лечения. Специальное Издание: Предупреждение О Безопасности Лекарств! 2020. Доступно по адресу:

протокол [https://](https://ismp.org/acute-care/special-edition-medication-safety-alert-april-9-2020/covid-19)

ismp.org/acute-care/special-edition-medication-safety-alert-april-9-2020/covid-19

. Дата Обращения 24 Сентября, 2020.

16. Nguyen LS, Dolladille C, Drici MD и др. Сердечно-сосудистые токсичности, связанные с гидроксихлорохином и Азитромицин: анализ базы данных фармаконадзора Всемирной Организации Здравоохранения. *Циркуляция*. 2020;142(3):303-305. Доступно по адресу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32442023>
17. Доверчивые люди. Комбинированный список препаратов, продлевающих QT и / или вызывающих torsades de pointes (TDP). 2020. Доступно по адресу: <https://crediblemeds.org/pdftemp/pdf/CombinedList.pdf>
18. Хорин е, дай м, Шульман Е и др. Интервал QT у пациентов с COVID-19, получавших лечение с помощью гидроксихлорохин и Азитромицин. *Природная Медицина*. 2020. Доступно по адресу: <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0888-2>
19. Mercurio NJ, Yen CF, Shim DJ и др. Риск удлинения интервала QT, связанный с использованием гидроксихлорохин с сопутствующим азитромицином или без него у госпитализированных пациентов тест положительный для коронавирусной болезни 2019 года (COVID-19). *Джама Кардиол*. 2020;5(9):1036-1041. Доступно по адресу: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32936252>
20. Bessiere F, Roccia H, Deliniere A и др. Оценка интервалов QT в серии случаев у пациентов с коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) инфекция, леченная гидроксихлорохином самостоятельно или в комбинации с азитромицином в отделении интенсивной терапии. *Джама Кардиол*. 2020;5(9):1067-1069. Доступно по адресу: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32936266/>
21. Американский колледж кардиологии. Риск желудочковой аритмии из-за гидроксихлорохина-лечение азитромицином КОВИДА-19. 2020. Доступно по адресу: <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2020/03/27/14/00/ventricular-arrhythmia-risk-due-to-hydroxychloroquine-azithromycin-treatment-for-ковид-19>
- . Дата Обращения 24 Сентября 2020 Года.
22. университет Ливерпуля. Лекарственные взаимодействия КОВИД-19. 2020. Доступно по адресу: <https://www.ковид19-druginteractions.org/>
- . Дата Обращения 24 Сентября 2020 Года.
23. Управление по контролю за продуктами и лекарствами. Remdesivir by Gilead Sciences: FDA предупреждает о недавно обнаруженном потенциале Лекарственное взаимодействие, которое может снизить эффективность лечения. 2020. Доступно по адресу: <https://www.fda.gov/safety/medical-product-safety-information/remdesivir-gilead-sciences-fda-warns-newly-discovered-potential-drug->

взаимодействие-может-уменьшиться

. Дата Обращения: 2 Июля 2020 Года.

Скачано с сайта

<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>

на 10/14/2020

Рекомендации по лечению COVID-19

73

Хлорохин или Гидроксихлорохин с Азитромицином или без него: избранные клинические данные

Последнее Обновление: 9 Октября 2020 Года

Хлорохин одобрен Управлением по контролю качества пищевых продуктов и медикаментов (FDA) для лечения и профилактики малярия и для лечения внекишечного амебиаза. Гидроксихлорохин одобрен FDA для лечения красной волчанки, малярии и ревматоидного артрита. Азитромицин обычно

применяется для лечения и / или профилактики микобактериальной (нетуберкулезной) инфекции, передающейся половым путем инфекции, и различные бактериальные инфекции. Азитромицин в основном изучался для лечения

КОВИД-19 при его применении в сочетании с гидроксихлорохином. Рандомизированная оценка

Испытание Covid-19 Therapy (RECOVERY) включает в себя руку монотерапии азитромицином, которая в настоящее время

регистрация.

Информация, представленная в этом разделе, может включать данные из

препринтов или статей, которые еще не были опубликованы. Этот раздел будет обновляться по мере поступления новой информации. Пожалуйста

видеть

[ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov)

для получения дополнительной информации о клинических испытаниях, которые оценивают хлорохин, гидроксихлорохин и Азитромицин.

[рандомизированное контролируемое испытание](#)

Влияние Гидроксихлорохина на госпитализированных пациентов с КОВИД-19: предварительный анализ

Результаты многоцентрового рандомизированного контролируемого исследования

Это исследование не было подвергнуто экспертной оценке.

Восстановление-это непрерывное, открытое, рандомизированное контролируемое исследование с несколькими руками, включая

Контрольная рука; в одной руке участники получали гидроксихлорохин. Суд проходил по всей стране

176 больниц в Соединенном Королевстве и зарегистрированные госпитализированные пациенты с клинически подозреваемыми или лабораторно подтвержденная тяжелая инфекция коронавируса 2 острого респираторного синдрома (SARS-CoV-2). Пациенты

с длительными интервалами QTc были исключены из руки гидроксихлорохина.

Пациенты были рандомизированы в соотношении 2:1, чтобы получить либо только

обычный стандарт медицинской помощи, либо обычный стандарт лечения.

стандарт ухода плюс гидроксихлорохин или один из других методов лечения в испытании платформы. Пациенты внутри

рука гидроксихлорохина получала нагрузочную дозу гидроксихлорохина 800 мг при входе и при 6

затем гидроксихлорохин по 400 мг каждые 12 часов в течение следующих 9 дней или до выписки. То

первичным исходом была смертность от всех причин на 28-й день после

рандомизации.

Пробная регистрация закончилась досрочно 5 июня 2020 года, после того как

независимый комитет по мониторингу данных

было рекомендовано провести обзор непредвзятых данных, и Следственный и судебно-руководящий комитет пришел к выводу:

что данные не показали никакого благотворного влияния гидроксихлорохина.

¹

Характеристики Пациента

- Из 7 513 участников, имевших право на получение гидроксихлорохина, 1561 человек были рандомизированы в получившие гидроксихлорохин и 3,155 были рандомизированы для получения стандартного ухода. Сохранение участники были рандомизированы в другие группы лечения в рамках исследования.

- Как в группе гидроксихлорохина, так и в группе стандартного ухода средний возраст составил 65 лет;

 - 41% участников были в возрасте ≥ 70 лет.

- * У девяноста процентов пациентов была лабораторно подтвержденная инфекция SARS-CoV-2.

- * Сопутствующие заболевания были распространены; 57% пациентов имели по крайней мере одну серьезную сопутствующую патологию. Сахарный диабет присутствовал у 27% больных, болезни сердца-у 26%, хронические заболевания легких-у 22%.

Скачано с сайта

<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>

на 10/14/2020

Рекомендации по лечению COVID-19

- При рандомизации 17% пациентов получали инвазивную искусственную вентиляцию легких или экстракорпоральная мембранная оксигенация, 60% получали только кислород (с или без него неинвазивная вентиляция легких), а 24% не получали ни того, ни другого.

- * Применение азитромицина или другого макролида в течение периода наблюдения было сходным в обоих случаях.

- руки (17% против 19%), как и применение дексаметазона (8% против 9%).

Результаты

- Не было обнаружено существенной разницы в первичном исходе 28-дневной смертности между

- две руки; 418 пациентов (26,8%) в руке гидроксихлорохина и 788 пациентов (25,0%) в руке гидроксихлорохина.

- стандарт ухода рука умерла к 28-му дню (коэффициент частоты 1,09; 95% Ди 0,96-1,23; $P = 0,18$).

- Аналогичная 28-дневная смертность у пациентов с гидроксихлорохином была зарегистрирована во время post hoc исследования.

- исследовательский анализ, который был ограничен 4234 участниками (90%), которые имели положительный результат

Результат теста SARS-CoV-2.

- * Участники с гидроксихлорохиновой рукой имели меньшую вероятность пережить госпитализацию и имели более высокий риск смерти.

- более длинное медианное время до выписки, чем у пациентов в стандартной руке ухода. Кроме того, участники

- кто был рандомизирован для получения гидроксихлорохина и кто не находился на инвазивном механическом лечении

- вентиляция легких в исходном состоянии имела повышенный риск необходимости интубации и повышенный риск смерти.

- В начале исследования исследователи не регистрировали, развился ли у пациента основной

- сердечная аритмия после регистрации исследования; однако эти данные были позже собраны для 698 пациентов

- (44,7%) в руке гидроксихлорохина и 1357 пациентов (43,0%) в стандартной руке ухода.

- Между руками не было различий в частоте суправентрикулярной тахикардии, желудочковая тахикардия или фибрилляция, или случаи атриовентрикулярной блокады, которые требовали

- вмешательство.

Ограничения

Исследование не было слепым.

- Информация о возникновении новых серьезных нарушений сердечного ритма не была собрана на протяжении всего исследования.

- весь испытательный срок.

Толкование

Гидроксихлорохин не снижает 28-дневную смертность от всех причин по сравнению с обычным стандартом

оказание медицинской помощи госпитализированным лицам с клинически подозреваемой или лабораторно подтвержденной инфекцией SARS-CoV-2. Участники, которые были рандомизированы для получения гидроксихлорохина, имели более длинную среднюю продолжительность госпитализации пребывания, а те, кто не был на инвазивной механической вентиляции легких в момент рандомизации, были больше вероятно, они потребуют интубации или умрут во время госпитализации, если получат гидроксихлорохин.

Рандомизированное контролируемое исследование Гидроксихлорохина и Гидроксихлорохина плюс

Азитромицин среди госпитализированных пациентов с легкой или умеренной COVID-19 в Бразилии

Это исследование было открытым, трехруким, рандомизированным контролируемым исследованием, которое проводилось в Бразилии.

В исследование были включены госпитализированные пациенты в возрасте ≥ 18 лет с подозрением или подтвержденными случаями легкой или

умеренный COVID-19 и длительность симптомов ≤ 14 дней.

Пациенты получали либо стандартную терапию самостоятельно, либо

гидроксихлорохин по 400 мг два раза в день в течение 7 дней (плюс стандарт ухода), или гидроксихлорохин 400 мг два раза в день плюс Азитромицин 500 мг ежедневно в течение 7 дней

(плюс стандарт ухода). Первичным исходом был клинический статус на 15-й день, оцененный по семибалльной шкале.

порядковая шкала среди пациентов с подтвержденным COVID-19 (модифицированное намерение лечить анализ).

Критерии исключения включали потребность в > 4 л дополнительного кислорода или $\geq 40\%$ FiO₂

²

по лицевой маске, а

желудочковая тахикардия в анамнезе или интервал QT ≥ 480 мс. стероиды, другие иммуномодуляторы и

Скачано с сайта

<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>

на 10/14/2020

Рекомендации по лечению COVID-19

75

были разрешены противовирусные препараты; от 23,3% до 23,9% пациентов получали осельтамивир.

²

Характеристики Пациента

* В анализ были включены 504 пациента с подтвержденным COVID-19.

* Средний возраст пациентов составил 50 лет, и 58% пациентов были мужчинами.

• Исходно 58,2% пациентов имели ординальный Уровень 3 (госпитализированы без кислорода), а 41,8% -

порядковый Уровень 4 (госпитализирован с кислородом).

* Медиана времени от появления симптомов до рандомизации составила 7 дней.

Результаты

- Не было достоверной разницы между шансами ухудшения клинического статуса на 15-й день у пациентов

в группе гидроксихлорохина (ОР 1,21; 95% Ди 0,69–2,11; $P = 1,00$) и пациентов в группе гидроксихлорохина (ОР 1,21; 95% Ди 0,69–2,11; $P = 1,00$).

гидроксихлорохин плюс азитромициновая группа (ОР 0,99; 95% Ди 0,57–1,73; $P = 1,00$).

- Не было никаких существенных различий во вторичных результатах трех родов, включая

прогрессирование до искусственной вентиляции легких в течение первых 15 дней и среднее количество дней "жив и здоров".

без респираторной поддержки.”

- Большая доля пациентов, получавших гидроксихлорохин плюс Азитромицин (39,3%) или

только гидроксихлорохин (33,7%) испытывал побочные явления, чем те, кто получал стандартную дозу препарата.

уход (22,6%).

- * Удлинение QT чаще встречалось у пациентов, получавших гидроксихлорохин плюс.

только Азитромицин или гидроксихлорохин, чем у пациентов, получавших стандартную медицинскую помощь в одиночку,

но меньшее число пациентов в группе только стандартного ухода прошли серийные электрокардиографические исследования

выполняется в течение всего периода наблюдения.

Ограничения

Исследование не было слепым.

- * Период наблюдения был ограничен 15 днями.

Толкование

Ни один гидроксихлорохин сам по себе, ни гидроксихлорохин плюс Азитромицин не улучшили клиническую картину

исходы на 15-й день после рандомизации среди госпитализированных пациентов с легкой или средней степенью КОВИД-19.

Рандомизированное контролируемое исследование Гидроксихлорохина в сравнении со стандартом лечения легкой или средней степени тяжести Умеренный КОВИД-19

Это многоцентровое, рандомизированное, открытое исследование сравнивало гидроксихлорохин 1200 мг один раз в день для

3 дня с последующим введением гидроксихлорохина 800 мг один раз в день в течение остальной продолжительности лечения (что

было 2 недели для пациентов с легкой или умеренной КОВИД-19 [99% пациентов] и 3 недели для двух

пациенты с тяжелым заболеванием) к стандарту медицинской помощи.

3

Результаты

- В каждом исследовании участвовало 75 пациентов. Пациенты были рандомизированы в среднем через 16,6 дня после операции начало симптома.

* Рука гидроксихлорохина и стандартная рука заботы имели подобную отрицательную полимеразную цепь скорость конверсии реакции (ПЦР) в течение 28 дней (85,4% участников против 81,3% участников) и аналогичное время отрицательной конверсии ПЦР (медиана 8 дней против 7 дней).

• Не было никакой разницы в вероятности облегчения симптомов между группами в группе сравнения.

анализ намерения лечить.

Скачано с сайта

<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>

на 10/14/2020

Рекомендации по лечению COVID-19

76

Ограничения

* Неясно, как была рассчитана общая скорость облегчения симптомов.

* Исследование не достигло целевого объема выборки.

Толкование

Это исследование не продемонстрировало никакой разницы в скорости вирусного клиренса между гидроксихлорохином и стандарт внимательности.

Высокая Доза Хлорохина Против Низкой Дозы Хлорохина

Рандомизированное двойное слепое исследование фазы 2b сравнивало два различных режима приема хлорохина-хлорохин 600 мг два раза в день в течение 10 дней (высокая доза) и хлорохин 450 мг два раза в день в течение 1 дня с последующим 450 мг в течение 4 дней (низкая доза), у госпитализированных взрослых с подозрением на тяжелые случаи COVID-19. Все пациенты также получали Цефтриаксон плюс Азитромицин; 89,6% пациентов получали осельтамивир.

4

Планируемый объем выборки исследования составил 440 участников. Исследование было остановлено из-за безопасности данных исследования

наблюдательный совет после того, как 81 пациент был зачислен.

Результаты

* Сорок один пациент был рандомизирован в группу высоких доз, а 40 пациентов были рандомизированы в группу высоких доз.

рука с низкой дозой.

* Общая летальность составила 27,2%.

* Смертность к 13-му дню была выше в руке с высокой дозой, чем в руке с низкой дозой (смерть наступила в 16 из 41 пациента [39%] против шести из 40 пациентов [15%]; $p = 0,03$). Этой разницы больше не было значимо после контроля по возрасту (ОР 2,8; 95% Ди 0,9–8,5).

• В целом QTcF >500 МС чаще встречался в высокодозной руке (18,9% пациентов), чем в

рука с низкой дозой (11,1% пациентов).

* У двух пациентов с высокой дозой АРМ перед смертью наблюдалась желудочковая тахикардия.

Ограничения

Больше пожилых пациентов и больше пациентов с сердечными заболеваниями в анамнезе были рандомизированы в группу риска.

рука с высокой дозой, чем в руку с низкой дозой.

Толкование

Несмотря на небольшое число пациентов, включенных в исследование, это исследование вызывает озабоченность по поводу повышенного риска развития смертности при применении высоких доз хлорохина (600 мг два раза в день) в сочетании с

азитромицин и осельтамивир.

Рандомизированное плацебо-контролируемое исследование Гидроксихлорохина у Негоспитализированных взрослых с Ранний КОВИД-19

В этом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании в США и Канаде приняли участие участники с ≤ 4

дни симптомов, которые были совместимы с COVID-19 и либо лабораторно подтвержденным SARS-CoV-2

инфекция или высокий риск заражения в течение предыдущих 14 дней. Участники были набраны через интернет-

основанные опросы. Они были рандомизированы для получения гидроксихлорохина (800 мг один раз, затем 600

мг через 6-8 часов, а затем 600 мг ежедневно в течение 4 дней) или плацебо (с той же частотой дозирования).

Планируемая первичная конечная точка была порядковым исходом к 14-му дню в

четырёх категориях: не госпитализирован,

госпитализация, пребывание в отделении интенсивной терапии (ОИТ) или смерть. В связи с более низкими, чем ожидалось, темпами событий, новый

была определена первичная конечная точка: изменение общей тяжести симптома в течение 14 дней (оценивалось по 10-балльной шкале,

Скачано с сайта

<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>

на 10/14/2020

Рекомендации по лечению COVID-19

77

самоотчет, визуальная аналоговая шкала). Продольная смешанная модель, скорректированная на исходную степень тяжести

счет был использован для анализа.

5

Характеристики Пациента

- Данные были собраны у 423 участников (212 в группе гидроксихлорохина и 211 в группе гидроксихлорохина).

рука плацебо) для первичной конечной точки.

- Из 423 участников 241 подвергся воздействию людей с COVID-19 через их положение в качестве

работники здравоохранения (57%), 106 подвергались воздействию через бытовые контакты (25%), а 76 имели другие виды воздействия (18%).

* Средний возраст составил 40 лет, и 56% пациентов были женщинами. Только 3% пациентов были чернокожими.

Очень немногие пациенты имели сопутствующие заболевания: у 11% была гипертония, у 4% - диабет, а у 68% - нет

хронические заболевания.

* Пятьдесят шесть процентов пациентов были зачислены на первый день появления симптомов.

• В этом исследовании 341 участник (81%) имел либо положительный результат ПЦР, либо высокий риск воздействия ПЦР-положительный контакт.

Результаты

• По сравнению с получателями плацебо, получатели гидроксихлорохина имели незначительное 12%

разница в улучшении симптомов между исходным уровнем и 14-м днем (-2,60 против -2,33 балла; $P = 0.117$).

* О продолжающихся симптомах сообщили 24% тех, кто принимал гидроксихлорохин, и 30% тех, кто принимал гидроксихлорохин. группа плацебо на 14-й день ($P = 0,21$).

• Не было никакой разницы в частоте госпитализации (четыре пациента в группа гидроксихлорохина против 10 пациентов в группе плацебо). Два из 10 плацебо

участники были госпитализированы по причинам, не связанным с COVID-19.

• Более высокий процент пациентов, получавших гидроксихлорохин, испытывал побочные явления.

(в основном желудочно-кишечный тракт), чем пациенты, получавшие плацебо (43% против 22%; P

Ограничения

• В этом исследовании участвовала весьма гетерогенная популяция участников. Только 227 из 423 участников (53,7%) были подтверждены ПЦР-положительными для SARS-CoV-2.

• Изменение первичной конечной точки во время исследования без нового расчета мощности делает его

трудно оценить, работает ли исследование на выявление различий в результатах между

изучайте оружие.

• В этом исследовании использовались опросы для скрининга, оценки симптомов и отчетности о приверженности.

* Визуальная аналоговая шкала не была широко использована, и ее способность оценивать острые вирусные заболевания респираторные инфекции в клинических испытаниях не были подтверждены.

Толкование

Исследование имеет некоторые ограничения, и оно не нашло доказательств того, что раннее введение гидроксихлорохин снижал выраженность симптомов у пациентов с легкой степенью COVID-19.

Открытое рандомизированное контролируемое исследование Гидроксихлорохина у Негоспитализированных взрослых с мягким COVID-19

В этом открытом рандомизированном контролируемом исследовании в Испании приняли участие негоспитализированные взрослые с лабораторными-подтвержденная инфекция SARS-CoV-2 и Участники были в основном

Скачано с сайта

<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>

на 10/14/2020

Рекомендации по лечению COVID-19

78

работники системы здравоохранения. Они были рандомизированы для получения гидроксихлорохина (800 мг на 1-й день, затем по 400 мг один раз в день в течение 6 дней) или без противовирусного лечения (контрольная группа). Первичная конечная точка была снижение вирусной нагрузки SARS-CoV-2, которая оценивалась с помощью мазков из носоглотки на 3-е и 4-е сутки.

7. Вторичными конечными точками были прогрессирование заболевания до 28-го дня и время до полного разрешения заболевания.

симптомы.

⁶

Характеристики Пациента

- Из 353 участников, которые были рандомизированы в группу гидроксихлорохина или контрольную группу

группа, 60 человек были исключены из намерения лечить анализ из-за

отрицательного исходного обратного

транскрипция-ПЦР (РТ-ПЦР), отсутствие РТ-ПЦР при всех последующих визитах или отзыв согласия.

- * Анализ намерения лечить включал 293 пациента (157 в контрольной группе и 139 в контрольной группе).

гидроксихлорохиновая группа). Средний возраст составил 41,6 года, и 67% пациентов были женщинами.

- Большинство пациентов были медицинскими работниками (87%), и 53% сообщили о хроническом здоровье

условия.

- * Медиана времени от появления симптомов до регистрации составила 3 дня (IQR 2-4 дня). Самый

обычно сообщалось о симптомах COVID-19: лихорадка, кашель и внезапная потеря обоняния.

Результаты

- Достоверной разницы в снижении вирусной нагрузки между контрольной группой и группой сравнения не было.

группа гидроксихлорохина на 3-й день (-1,41 против -1,41 log

¹⁰

копии / мл; разница 0,01; 95% Ди,

-0.28 - 0.29), или на 7-й день (-3.37 против -3.44 log

копий / мл; разница -0,07; 95% Ди, -0,44 до 0.29).

- Не было никакой разницы в риске госпитализации между двумя группами: 7,1% против 5,9% (риск коэффициент 0,75; 95% Ди, 0,32-1,77).

- Не было никакой разницы в медианном времени от рандомизации до разрешения COVID-19 симптомы между двумя группами (12,0 дней в контрольной руке против 10,0 дней в контрольной руке).

рука гидроксихлорохина; $P = 0,38$).

- Более высокий процент участников в группе гидроксихлорохина, чем в контрольной группе.

наблюдались побочные явления в течение 28-дневного периода наблюдения (72% против 9%). Самые распространенные побочными явлениями были желудочно-кишечные расстройства и "расстройства нервной системы".

* Серьезные побочные явления были зарегистрированы у 12 пациентов контрольной группы и у восьми пациентов в группе гидроксихлорохина. Серьезные неблагоприятные события, произошедшие среди

пациенты с гидроксихлорохином не считались связанными с этим препаратом.

Ограничения

Это было открытое, не контролируемое плацебо исследование. Дизайн

исследования допускал такую возможность

отсева в контрольной руке и чрезмерного сообщения о нежелательных явлениях в гидроксихлорохине

рука.

- В ходе исследования произошли изменения в интервенции; первоначально авторы планировали включить в нее

комбинация гидроксихлорохина и дарунавира / кобицистата.

* Большинство участников были относительно молодыми медицинскими работниками.

Толкование

Раннее введение гидроксихлорохина пациентам с легкой формой болезни КОВИДА-19 не привело к

улучшение вирусологического клиренса, снижение риска прогрессирования заболевания или сокращение времени до появления симптомов

улучшение.

Скачано с сайта

<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>

на 10/14/2020

Рекомендации по лечению COVID-19

79

обсервационное исследование

Исследование Департамента здравоохранения Нью Йорка по

Гидроксихлорохину с Азитромицином или без него

Ретроспективное, многоцентровое, обсервационное исследование оценивало применение гидроксихлорохина с

и без азитромицина в случайной выборке из 1438 стационарных больных с КОВИД-19. Пациенты были классифицируются на четыре группы лечения: гидроксихлорохин плюс Азитромицин, гидроксихлорохин один, Азитромицин один, или ни один препарат. Основной мерой исхода была Госпитальная смертность, а вторичной мерой исхода была остановка сердца и аритмия или удлинение интервала QT на электрокардиограмма.

7

Результаты

* Пациенты в трех группах лечения имели более тяжелое заболевание в исходном состоянии, чем те, кто получал ни один наркотик.

• В скорректированном анализе пациенты, получавшие один из трех режимов лечения, не показали снизилась внутрибольничная смертность по сравнению с теми, кто не получал ни одного препарата.

* Пациенты, получавшие гидроксихлорохин плюс Азитромицин, имели больший риск остановки сердца, чем у пациентов, не получавших ни одного препарата (ОР 2,13; 95% Ди 1,12–4,05).

Ограничения

Несмотря на большой объем этого исследования, оно имеет неотъемлемые ограничения наблюдательного исследования. Эти включить остаточное смешение от смешивающих переменных, которые были непризнаны и / или недоступны для анализ.

Толкование

Несмотря на ограничения, рассмотренные выше, эти результаты свидетельствуют о том, что хотя гидроксихлорохин и Азитромицин не связаны с повышенным риском внутрибольничной смерти, сочетание которых гидроксихлорохин и Азитромицин могут быть связаны с повышенным риском остановки сердца.

Обсервационное исследование Гидроксихлорохина в крупном медицинском центре в Нью-Йорке

Это обсервационное исследование оценивало 1376 последовательных взрослых, госпитализированных с COVID-19. Учеба

оценивали время от начала исследования (через 24 часа после поступления пациентов в отделение неотложной помощи)

к интубации или смерти в зависимости от того, получал ли пациент гидроксихлорохин в исходном состоянии или нет.

во время последующего наблюдения. Пациентам, получавшим гидроксихлорохин, назначалась двукратная суточная доза

гидроксихлорохин 600 мг в первый день, а затем 400 мг ежедневно в течение 4 дополнительных дней; это было

на основании протокола клинического руководства для больницы.

8

Результаты

- В этом исследовании 811 пациентов (58,9%) получали гидроксихлорохин, А 565 (41,1%) - нет.

* Получатели гидроксихлорохина были более тяжело больны В исходном состоянии, чем те, кто не получал его.
гидроксихлорохин.

- Использование оценок склонности для корректировки основных предикторов дыхательной недостаточности и обратной вероятности утяжеление, исследование показало, что использование гидроксихлорохина не было связано с интубацией или смерть (ОР 1,04; 95% Ди 0,82-1,32).

- Также не было обнаружено связи между одновременным применением азитромицина и композита конечная точка интубации или смерти (ОР 1,03; 95% Ди 0,81-1,31).
Ограничения

Несмотря на большой объем этого исследования, оно имеет неотъемлемые ограничения наблюдательного исследования. Эти

Скачано с сайта

<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>

на 10/14/2020

Рекомендации по лечению COVID-19

80

включить остаточное смешение от смешивающих переменных, которые были непризнаны и / или недоступны для анализ.

Толкование

Использование гидроксихлорохина для лечения COVID-19 не было связано с вредом или пользой в большое обсервационное исследование.

Наблюдательная когорта Гидроксихлорохина против отсутствия Гидроксихлорохина

В этом ретроспективном наблюдательном когортном исследовании анализировались данные о взрослых пациентах, госпитализированных по поводу тяжелая пневмония COVID-19 в четырех французских центрах третичного ухода. Главным результатом было выживание без перевода в реанимацию на 21-й день. Использовался подход взвешивания обратной вероятности лечения чтобы "эмулировать" рандомизацию.

9

Результаты

- Из 181 пациента, имевшего право на анализ, 84 участника получили гидроксихлорохин в течение 48 часов, восемь получили гидроксихлорохин после 48 часов, а 89

не получал гидроксихлорохин.

- В группе гидроксихлорохина 18% пациентов получали сопутствующий Азитромицин.

- При анализе обратной вероятности взвешенного лечения не было обнаружено разницы в показателях выживаемости. без перевода в ОРИТ на 21-й день между группами гидроксихлорохина (76% участников) и группа без гидроксихлорохина (75% участников). Точно так же не было никакой разницы между группами по вторичным исходам выживаемости и выживаемости без острых осложнений респираторный дистресс-синдром на 21-й день.

Ограничения

Это было ретроспективное, неслучайное исследование.

Толкование

В этом ретроспективном исследовании не было никакой разницы в частоте клинически значимых исходов между пациентами, получавшими гидроксихлорохин в течение 48 часов после госпитализации, и те, кто этого не делал.

Ретроспективное когортное исследование, в котором Гидроксихлорохин сравнивался с отсутствием Гидроксихлорохина в системе здравоохранения в Детройте, штат Мичиган

Сравнительное ретроспективное когортное исследование оценивало исходы для всех последовательных пациентов, которые были госпитализированы по поводу COVID-19 (который был определен как положительная ПЦР SARS-CoV-2 из носоглотки образец) с 10 марта по 2 мая 2020 года в системе здравоохранения Генри Форда в Мичигане.

¹⁰

Главным результатом стала госпитальная летальность. В исследовании сравнивались исходы для пациентов, получавших

только гидроксихлорохин, гидроксихлорохин плюс Азитромицин, только Азитромицин или ни один из препаратов.

Междисциплинарная целевая группа системы здравоохранения разработала

протокол лечения COVID-19

это включало применение только гидроксихлорохина или в комбинации с азитромицином. То

доза гидроксихлорохина составляла 400 мг два раза в день в течение 1 дня, затем 200 мг два раза в день в течение 4 дней. Если

применяли Азитромицин, доза которого составляла 500 мг азитромицина в течение 1 дня, затем 250 мг ежедневно в течение 4 дней. То

комбинация гидроксихлорохина и азитромицина была зарезервирована для пациентов с тяжелым COVID-19

и минимальный сердечный риск. Клинический протокол лечения допускал применение тоцилизумаба и

кортикостероиды у некоторых пациентов; однако критерии их применения не были указаны в отчете.

Скачано с сайта

<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>

на 10/14/2020

Рекомендации по лечению COVID-19

81

изучаемая популяция

* Анализ включал 2541 пациента подряд.

* Средний возраст пациентов составил 64 года (IQR 53-76 лет); 51% пациентов были мужчинами, 56% - женщинами.

Афроамериканец, а 52% имели ИМТ ≥ 30 .

* Медиана времени наблюдения составила 28,5 дней (IQR 3-53 дня).

* Модифицированная оценка последовательной органной недостаточности (mSOFA) была недоступна для 25% пациентов.

* Кортикостероиды были назначены 79% пациентов в группе только гидроксихлорохина, 74% - в группе только гидроксихлорохина. пациенты в группе гидроксихлорохин плюс азитромицин, и 35,7% из тех, кто не принимал ни один препарат.

Смертность

* В целом общая смертность составила 18,1%. В разбивке по различным группам смертность была равна

13,5% в группе только гидроксихлорохина, 20,1% в группе гидроксихлорохина плюс Азитромицин

группа, 22,4% в группе только азитромицина и 26,4% в группе, которая не получала ни одного препарата

(*P*

* Показатели смертности анализировались с использованием многомерной регрессионной модели Кокса; группа, получившая ни один из препаратов не использовался в качестве эталона. Только гидроксихлорохин снижал смертность ЧСС на 66% (*p* Гидроксихлорохин плюс Азитромицин снижали ОР смертности на 71% (*P* 0.001).

• Другими предикторами смертности были возраст ≥ 65 лет (ОР 2,6; 95% Ди 1,9-3,3); белая раса (ОР

1.7; 95% Ди, 1.4-2.1); хроническая болезнь почек (ОР 1.7; 95% Ди, 1.4-2.1); снижение о

2

насыщение

уровень при поступлении (ОР 1,6; 95% Ди, 1,1-2,2); и использование аппарата искусственной вентиляции легких при поступлении (ОР 2,2; 95% Ди, 1.4–3.0).

• Сопоставленный по склонности результат регрессии Кокса показал, что ЧСС смертности составляет 0,487 для пациентов, которые получали гидроксихлорохин (95% Ди, 0,285-0,832, *P* = 0,009).

Ограничения

• В этом ретроспективном наблюдательном исследовании оценивалась одна система здравоохранения с институциональным протокол применения гидроксихлорохина и азитромицина.

- Поскольку исследование не было рандомизировано и не было слепым, существует вероятность остаточного смешивания
- Среди пациентов, не получавших гидроксихлорохин, наблюдалась более низкая частота поступления в отделение интенсивной терапии., что говорит о том, что эта группа, возможно, получала менее агрессивный уход.
- Значительно более высокий процент пациентов в руках гидроксихлорохина также получил кортикостероиды по сравнению с контрольной группой (77,1% против 35,7%). Учитывая, что процесс восстановления показал, что применение дексаметазона дает преимущество в выживании (см. [Кортикостероиды](#)), вполне возможно что результаты были сбиты с толку этим дисбалансом в использовании кортикостероидов.

¹¹

Толкование

Это ретроспективное когортное исследование, сопоставимое по склонности, сообщило о преимуществе смертности среди госпитализированных пациентов с COVID-19, получавшие либо один гидроксихлорохин, либо гидроксихлорохин плюс

Азитромицин сравнивали с приемом ни того, ни другого препарата. Однако существовали существенные диспропорции в использовании кортикостероидов между группами, что, возможно, повлияло на смертность. Более того, потому что исследование было ретроспективным и наблюдательным, он не может контролировать другие и неизвестные путаницы.

Скачано с сайта

<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>

на 10/14/2020

Рекомендации по лечению COVID-19

82

Другие Рецензируемые Исследования

Группа Covid-19 Treatment Guidelines Panel (the Panel) рассмотрела другие клинические исследования

гидроксихлорохин с азитромицином или без него и исследования хлорохина для лечения

COVID-19.

¹²⁻²²

Эти исследования имеют ограничения (например, потенциал остаточного смешивания, малая выборка

размеры, неполная отчетность, отсутствие групп сравнения), что делает их менее определяющими и информативными

чем крупные рандомизированные клинические испытания. Резюме и интерпретации группой некоторых из этих исследований

имеются в наличии в

[архивные версии Руководства по лечению COVID-19](#)

.

[Рекомендации](#)

1. Horby P, Mafham M, Linsell L и др. Влияние гидроксихлорохина на госпитализированных пациентов с КОВИД-19: предварительные результаты многоцентрового рандомизированного контролируемого исследования. *medrxiv*. 2020. Доступно по адресу: протокол <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.07.15.20151852v1>.
2. Cavalcanti AB, Zampieri FG, Rosa RG и др. Гидроксихлорохин с азитромицином или без него в легкой форме умеренный КОВИД-19. *N Engl J Med*. 2020;опубликовано в интернете перед печатью. Доступно по адресу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32706953>.
3. Tang W, Cao Z, Han M и др. Гидроксихлорохин у пациентов с преимущественно легким и умеренным коронавирусом болезнь 2019: открытая этикетка, рандомизированное контролируемое исследование. *BMJ*. 2020. Доступно по адресу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32409561>.
4. Vorba MGS, Val FFA, Sampaio VS и др. Влияние высоких и низких доз хлорохиндифосфата в качестве дополнительной терапии для пациентов, госпитализированных с тяжелым острым респираторным синдромом коронавирус 2 (атипичная пневмония-CoV-2) инфекция: рандомизированное клиническое исследование. *JAMA Netw Open*. 2020;3(4):e208857. Доступно по адресу: протокол <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32339248>.
5. Шкипер CP, пастик КА, Engen NW и др. Гидроксихлорохин у негоспитализированных взрослых с ранним COVID-19: рандомизированное исследование. *Энн Интерн Мед*. 2020;опубликовано в интернете перед печатью. Доступно по адресу: протокол <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32673060>.
6. Митя о, Корбачо-Монне м, Убальс м и др. Гидроксихлорохин для раннего лечения взрослых с легкой степенью тяжести COVID-19: рандомизированное контролируемое исследование. *Клин Заражает Дис*. 2020;опубликовано в интернете перед печатью. Доступно по адресу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32674126>.
7. Rosenberg ES, Dufort EM, Udo T, et al. Ассоциация лечения с гидроксихлорохином или азитромицином с внутрибольничной смертностью у пациентов с COVID-19 в штате Нью-Йорк. *Джама*. 2020;323(24):2493-2502. Доступно по адресу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32392282>.
8. Geleris J, Sun Y, Platt J и др. Обсервационное исследование гидроксихлорохина у госпитализированных пациентов с КОВИД-19. *N Engl J Med*. 2020;382(25):2411-2418. Доступно по адресу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32379955>.

9. Mahevas M, Tran VT, Roumier M и др. Клиническая эффективность гидроксихлорохина у пациентов с covid-19 пневмония, требующая кислорода: наблюдательное сравнительное исследование с использованием данных рутинного ухода. *БМЖ*. 2020.
Доступно по адресу:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32409486>
10. Аршад с, Килгор П, Чаудри ЗС и др. Лечение гидроксихлорохином, азитромицином и их комбинацией у пациентов, госпитализированных с КОВИД-19. *Int J Infect Dis*. 2020;97:396-403. Доступно по адресу:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32623082>
11. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS и др. Дексаметазон у госпитализированных пациентов с COVID-19-предварительный отчет. *N Engl J Med*. 2020; опубликовано в интернете перед печатью. Доступно по адресу:
протокол <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32678530>
12. Хорин е, дай м, Шульман Е и др. Интервал QT у пациентов с COVID-19, получавших лечение с помощью гидроксихлорохин и Азитромицин. *Природная Медицина*. 2020. Доступно по адресу:
<https://www.nature.com/articles/s41591-020-0888-2>
- Скачано с сайта
<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>
на 10/14/2020
Рекомендации по лечению COVID-19
83
13. Gautret P, Lagier JC, Parola P и др. Клинический и микробиологический эффект комбинации гидроксихлорохин и Азитромицин у 80 пациентов COVID-19 С по крайней мере шестидневным наблюдением: пилотное наблюдательное исследование. *Travel Med Infect Dis*. 2020:101663. Доступно по адресу:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32289548>
14. Gautret P, Lagier JC, Parola P и др. Гидроксихлорохин и азитромицин в качестве лечения КОВИД-19: результаты открытого нерандомизированного клинического исследования. *Противомикробные Агенты Int J*. 2020:105949. Доступно по адресу:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32205204>
15. Хуан м, Тан Т, Панг П и др. Обработка КОВИД-19 хлорохином. *J Mol Cell Biol*. Май 2020 года
18;12(4):322-325. Доступно по адресу:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32236562>
16. Magagnoli J, Narendran S, Pereira F и др. Результаты использования Гидроксихлорохина ветеранами США

Госпитализирован с КОВИДОМ-19. *Мед (N Y)*. 2020; опубликовано в интернете перед печатью. Доступно по адресу:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32838355>

17. Molina JM, Delaugerre C, Le Goff J и др. Отсутствие доказательств быстрого противовирусного клиренса или клинической пользы от применения препарата комбинация гидроксихлорохина и азитромицина у пациентов с тяжелой инфекцией COVID-19. *Мед Мал*

Заразить. 2020;50(4):384.. Доступно по адресу:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7195369/>

18. Satlin MJ, Goyal P, Magleby R и др. Безопасность, переносимость и клинические исходы гидроксихлорохина для госпитализированы пациенты с коронавирусной болезнью 2019 года. *Плос Один*. 2020;15(7):e0236778. Доступно по адресу:

протокол <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32701969>

19. Миками Т, Мияшита х, Ямада Т и др. Факторы риска смертности у пациентов с COVID-19 в Нью-Йорке

Город. *J Gen Intern Med*. 2020; опубликовано в интернете перед печатью. Доступно по адресу:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32607928>

20. Катто л, Доби Н, Монтурси м и др. Терапия низкими дозами гидроксихлорохина и смертность среди госпитализированных пациенты с COVID-19: общенациональное обсервационное исследование 8075 участников. *Противомикробные Агенты Int J*.

2020; опубликовано в интернете перед печатью. Доступно по адресу:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32853673>

21. Covid R, Treatments Collaboration m. применение гидроксихлорохина у госпитализированных пациентов COVID-19 это связано со снижением смертности: результаты обсервационного многоцентрового итальянского исследования CORIST.

Eur J Intern Med. 2020; опубликовано в интернете перед печатью. Доступно по адресу:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32859477>

22. Фуртадо RHM, Бервангер О, Фонсека НА и др. Азитромицин в дополнение к стандарту ухода против

стандарт оказания медицинской помощи только при лечении пациентов, поступивших в больницу с тяжелой формой COVID-19 в Бразилии (Коалиция П): рандомизированное клиническое исследование. *Ланцет*. 2020; опубликовано в интернете перед печатью. Доступно по адресу:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32896292>

Скачано с сайта

<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>

на 10/14/2020

Рекомендации по лечению COVID-19

84

Ивермектин

Последнее Обновление: 27 Августа 2020 Года

Ивермектин-это одобренный Управлением по контролю качества пищевых продуктов и медикаментов (FDA) противопаразитарный препарат, который используется для лечения

несколько забытых тропических болезней, включая онхоцеркоз, гельминтозы и чесотку.

¹

Это также

будучи оцененным на предмет его потенциала для снижения темпов передачи малярии путем уничтожения комаров, которые питаются обработанными людьми и домашним скотом.

²

Для этих показаний ивермектин был широко использован и имеет продемонстрировал отличный профиль безопасности.

¹

Предлагаемый механизм действия и обоснование применения у пациентов с COVID-19

Ивермектин действует путем ингибирования хозяина импорта Альфа / Бета-1 ядерных транспортных белков, которые являются частью ключевого внутриклеточного транспортного процесса, который вирусы захватывают, чтобы усилить инфекцию, подавляя хозяина противовирусная реакция.

³

Таким образом, ивермектин является агентом, направленным на хозяина, что, вероятно, является основой для его широкого применения.-

спектр действия *in vitro* против вирусов, вызывающих лихорадку денге, Зика, ВИЧ и желтую лихорадку.

³⁻⁶

Рекомендация

• Группа рекомендаций по лечению COVID-19 **рекомендует не использовать ивермектин** для лечения COVID-19, за исключением клинических испытаний (АИИ).

Обоснование

Было показано, что ивермектин ингибирует репликацию коронавируса тяжелого острого респираторного синдрома

2 (SARS-CoV-2) в клеточных культурах.

⁷

Однако фармакокинетические и фармакодинамические исследования свидетельствуют о том, что

что достижение концентраций в плазме крови, необходимых для противовирусной эффективности, обнаруженной *in vitro*, будет

требуют введения доз, в 100 раз превышающих разрешенные для применения у человека.

^{8,9}

Даже

хотя ивермектин, по-видимому, накапливается в легочной ткани, прогнозируется системная плазма и легочная ткань

концентрации значительно ниже 2 мкм, полу-максимальная ингибирующая концентрация (ИК

⁵⁰

) против

SARS-CoV-2 *in vitro*.

Ивермектин не одобрен для лечения любой вирусной инфекции, включая инфекцию SARS-CoV-2.

FDA выпустило а

[предупреждение](#)

в апреле 2020 года было объявлено, что ивермектин, предназначенный для применения у животных, не должен использоваться для лечения КОВИД-19 у людей.

[Клинические данные у пациентов с COVID-19](#)

Имеющиеся клинические данные о применении ивермектина для лечения КОВИД-19 ограничены.

[Ретроспективный анализ применения ивермектина у пациентов с COVID-19](#)

Это исследование не было подвергнуто экспертной оценке.

Этот ретроспективный анализ последовательных пациентов с подтвержденной

инфекцией SARS-CoV-2 (27% с тяжелой КОВИД-19), которые были госпитализированы в четыре больницы Флориды, сравнивали пациентов, получивших по меньшей мере одна доза ивермектина (n = 173) для тех, кто получал “обычный уход” (n = 103). Первичный результат

была всеобщая причина, внутрибольничная смертность. Вторичные исходы включали смертность у пациентов с тяжелыми болезнью (определяется как " потребность в любом ФИО

² $\geq 50\%$ или неинвазивная или инвазивная механическая вентиляция легких”) и показатели экстубации у тех, кто подвергался механической вентиляции.

¹²

Результаты

* Прием ивермектина, как сообщается, соответствовал больничным рекомендациям: разовая доза

Скачано с сайта

<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>

на 10/14/2020

Рекомендации по лечению COVID-19

85

200 мкг/кг, с повторным введением на 7-й день, если пациент все еще был госпитализирован (13 пациентов получил вторую дозу). Девяносто процентов из группы ивермектина и 97% из обычной группы ухода

получали гидроксихлорохин (большинство получали гидроксихлорохин в сочетании с

Азитромицин).

* Смертность от всех причин была ниже среди пациентов в группе ивермектина, чем среди пациентов

в группе обычного ухода (или 0,27; $P = 0,03$). Пособие по смертности, по-видимому, было ограничено

подгруппа больных с тяжелым течением заболевания.

- Не было никакой разницы между группами по средней продолжительности пребывания в стационаре (7 дней в обеих группах)

группы) или доля механически вентилируемых пациентов, которые были успешно экстубированы

(36% в группе ивермектина против 15% в группе обычного ухода; $P = 0,07$).

Ограничения

Это был ретроспективный анализ.

* Исследование включало мало или вообще не содержало информации о насыщении кислородом или рентгенографических результатах. Это было также неясно, будут ли терапевтические вмешательства, отличные от гидроксихлорохина, такие как ремдесивир или дексаметазон, были использованы в исследовании.

* Сроки проведения терапевтических вмешательств не были стандартизированы; если эти сроки не учитываются, то это может предвзято относиться к сравнению выживаемости.

* Анализ продолжительности ИВЛ и госпитализации, по-видимому, не объясняет смерть.

как конкурирующий риск.

* Вирусологические исследования не проводились.

Толкование

Ограничения этого ретроспективного анализа затрудняют выводы об эффективности применения использования ивермектина для лечения пациентов с COVID-19.

Рекомендации

1. Омура С., Крамп А. Ивермектин: панацея для бедных ресурсами общин? *Тенденции Паразитолога*. 2014;30(9):445-455. Доступно по адресу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25130507>

2. Fritz ML, Siegert PY, Walker ED, Bayoh MN, Vulule JR, Miller JR. токсичность кровяных смесей из ивермектина-лечили крупный рогатый скот *Anopheles gambiae* s. l. *Ann Trop Med Parasitol*. 2009;103(6):539-547. Доступно по адресу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19695159>

3. Yang SNY, Atkinson SC, Wang C и др. Противовирусный ивермектин широкого спектра действия нацелен на ядерный носитель транспортный импортин Альфа / бета1 гетеродимер. *Противовирусные Препараты*. 2020;177:104760. Доступно по адресу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32135219>

4. Tay MY, Fraser JE, Chan WK и др. Ядерная локализация вируса Денге (DENV) 1-4 неструктурный белок 5; защита от всех 4 серотипов DENV ингибитором ивермектином. *Противовирусные Препараты*. 2013;99(3):301-306. Доступно по адресу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23769930>

5. Wagstaff KM, Sivakumaran H, Heaton SM, Harrich D, Jans DA. Ивермектин является специфическим ингибитором импортина

альфа / бета-опосредованный ядерный импорт способен ингибировать репликацию ВИЧ-1 и вируса Денге. *Биохим Дж.*

2012;443(3):851-856. Доступно по адресу:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22417684>

6. Varrows NJ, Campos RK, Powell ST и др. Скрин одобренных FDA препаратов для ингибиторов вируса Зика вирусная инфекция. *Микроб-Хозяин Клетки.* 2016;20(2):259-270. Доступно по адресу:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27476412>

7. Caly L, Druce JD, Catton MG, Jans DA, Wagstaff KM. Одобренный FDA препарат ивермектин ингибирует

Скачано с сайта

<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>

на 10/14/2020

Рекомендации по лечению COVID-19

86

репликация SARS-CoV-2 in vitro. *Противовирусные Препараты.* 2020;178:104787. Доступно по адресу:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32251768>

8. Chaccour C, Hammann F, Ramon-Garcia S, Rabinovich NR. Ивермектин и КОВИД-19: сохранение окоченения в

время срочности. *Am J Trop Med Hyg.* 2020;102(6):1156-1157. Доступно по адресу:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32314704>

9. Guzzo CA, Furtak CI, Porras AG и др. Безопасность, переносимость и фармакокинетика эскалации высоких доз

ивермектин у здоровых взрослых людей. *J Clin Pharmacol.* 2002;42(10):1122-1133. Доступно по адресу:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12362927>

10. Аршад у, Пертинес х, бокс х и др. Приоритетность возможностей перепрофилирования лекарств против ОРВИ-ков-2

на основе концентраций в плазме и целевых участках, полученных из их установленной фармакокинетики у человека. *Клин*

Фармакол Тер. 2020. Доступно по адресу:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32438446>

11. Bray M, Rayner C, Noel F, Jans D, Wagstaff K. Ivermectin and COVID-19: a report in Antiviral Research,

широко распространенный интерес, предупреждение FDA, два письма в редакцию и ответы авторов. *Противовирусные Препараты.*

2020;178:104805. Доступно по адресу:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32330482>

12. Serpelowicz Rajter J, Sherman M, Fatteh N, Vogel F, Sacks J, Rajter J. ICON (ивермектин в КОВИДЕ девятнадцать)

исследование: применение ивермектина ассоциировано с более низкой смертностью у госпитализированных пациентов с COVID19. *медрхив.*

2020. Доступно по адресу:

Скачано с сайта

<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>

на 10/14/2020

Рекомендации по лечению COVID-19

87

Лопинавир/ритонавир и другие ингибиторы протеазы ВИЧ

Последнее Обновление: 17 Июля 2020 Года

Лопинавир / ритонавир и дарунавир / кобицистат были изучены у пациентов с COVID-19.

Репликация коронавируса 2 тяжелого острого респираторного синдрома (SARS-CoV-2) зависит от расщепление полипротеинов на РНК-зависимую РНК-полимеразу и геликазу.

¹ Две протеазы являются

ответственны за это расщепление: 3-химотрипсиноподобная протеаза (3CLpro) и папаиноподобная протеаза (PLpro).

Лопинавир/ритонавир является ингибитором тяжелого острого респираторного синдрома, ассоциированного с коронавирусом (SARS-CoV) 3CLpro *in vitro*, и эта протеаза, по-видимому, очень консервативна в SARS-CoV-2.

^{2,3}

Хотя лопинавир/ритонавир обладает *in vitro* активностью в отношении атипичной пневмонии, считается, что он обладает плохой индекс селективности, указывающий на то, что для достижения более высоких, чем допустимые уровни препарата, возможно, потребуется значимое ингибирование *in vivo*.

⁴

Лопинавир выводится из желудочно-кишечного тракта; следовательно, инфицированные энтероциты могут подвергаться воздействию более высоких концентраций препарата.

⁵

Дарунавир ингибирует фермент 3CLpro SARS-CoV-2 и, возможно, также ингибирует фермент PLpro.

Однако в исследовании *in vitro* дарунавир не проявлял активности в отношении SARS-CoV-2.

⁶

Рекомендация

• Группа рекомендаций по лечению COVID-19 **рекомендует не использовать лопинавир/ритонавир (ИИ) или другие ингибиторы протеазы ВИЧ (АИИ)** для лечения COVID-19, за исключением клинических испытаний.

Обоснование

Фармакодинамика лопинавира / ритонавира вызывает опасения по поводу того, можно ли достичь лекарственного эффекта концентрации, которые могут ингибировать протеазы SARS-CoV-2. Кроме того, лопинавир/ритонавир не показали эффективность в умеренно крупном рандомизированном контролируемом исследовании у пациентов с COVID-19.

отрицательные последствия

Побочные эффекты лопинавира / ритонавира включают::

* Тошнота, рвота, диарея (общие)

• пролонгация QTc

• гепатотоксичность

Лекарственное Взаимодействие

Лопинавир/ритонавир является мощным ингибитором цитохрома P450 3A. одновременное применение лопинавира/ритонавира с лекарствами которые метаболизируются этим ферментом может увеличиться концентрация тех из них лекарства, приводящие к токсичности, связанной с концентрацией. Пожалуйста, обратитесь к

Руководящие принципы по использованию

Антиретровирусные препараты у взрослых и подростков с ВИЧ-инфекцией для получения списка потенциальных лекарственных взаимодействий.

Соображения во время беременности

• Имеется большой опыт применения лопинавира/ритонавира у беременных женщин с ВИЧ, а также препарат имеет хороший профиль безопасности.

• Нет никаких доказательств тератогенности человека (1,5-кратное увеличение общих врожденных дефектов может быть исключать).

* Лопинавир имеет низкий плацентарный перенос к плоду. Пожалуйста, обратитесь к

Рекомендации по проведению

Скачано с сайта

<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>

на 10/14/2020

Рекомендации по лечению COVID-19

88

Использование антиретровирусных препаратов беременными женщинами с ВИЧ-инфекцией и мероприятия по снижению

Перинатальная передача ВИЧ в Соединенных Штатах Америки

за дополнительной информацией.

* Пероральный раствор лопинавира/ритонавира содержит 42,4% (объем/объем) спирта и 15,3% (вес/

объем) пропиленгликоль и **не рекомендуется** применять во время беременности. Пожалуйста, обратитесь к

Рекомендации по применению антиретровирусных препаратов у беременных женщин с ВИЧ-инфекцией и

Мероприятия по сокращению перинатальной передачи ВИЧ в Соединенных Штатах Америки

за дополнительной информацией.

* Применение однократной суточной дозы лопинавира/ритонавира **не рекомендуется** во время беременности.

Соображения у детей

* Лопинавир / ритонавир одобрен для лечения ВИЧ-инфекции у младенцев, детей и подростков.

• Отсутствуют данные об эффективности применения лопинавира/ритонавира для лечения КОВИД-19 в педиатрии. пациенты.

Клинические данные для COVID-19

* Концентрация препарата в плазме крови, достигаемая при использовании типичных доз лопинавира/ритонавира, значительно ниже уровни, которые могут потребоваться для ингибирования репликации SARS-CoV-2.

* Рандомизированное исследование среднего размера не выявило вирусологической или клинической пользы лопинавира./ ритонавир превышал стандарт лечения.

• Результаты небольшого рандомизированного контролируемого исследования показали, что дарунавир/кобицистат не был эффективен для лечения КОВИД-19.

• Нет данных клинических испытаний, подтверждающих использование других ингибиторов протеазы ВИЧ для лечения. КОВИД-19.

• Пожалуйста, смотрите

Лопинавир/Ритонавир: Избранные Клинические Данные за дополнительной информацией.

Рекомендации

1. Zumla A, Chan JF, Azhar EI, Hui DS, Yuen KY. Коронавирусы-открытие лекарств и терапевтические возможности. *Ham Rev Drug Discov.* 2016;15(5):327-347. Доступно по адресу:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26868298>

2. Тахир уль Камар м, Алькахтани см, Аламри Ма, Чен л. структурные основы SARS-CoV-2 3CLpro и anti-

КОВИД - 19 открытие препарата из лекарственных растений. *Джей Фарм Анал.* 2020;опубликовано в интернете перед печатью.

Доступно по адресу:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7156227/>

3. Лю Икс, Ван Икс Джей. Потенциальные ингибиторы против протеазы 2019-nCoV коронавируса м из клинически одобренные лекарства. *J Genet Genomics.* 2020;47(2):119-121. Доступно по адресу:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32173287>

4. Chen F, Chan KH, Jiang Y и др. In vitro восприимчивость 10 клинических изолятов коронавируса атипичной пневмонии к выбранные противовирусные соединения. *ДжейКлин Вирол* . 2004;31(1):69-75. Доступно по адресу:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15288617>
5. Chu CM, Cheng VC, Hung IF и др. Роль лопинавира/ритонавира в лечении ОРВИ: начальная вирусологические и клинические данные. *Груднаяклетка* . 2004;59(3):252-256. Доступно по адресу:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14985565>
6. De Meyer S, Vojkova D, Cinatl J и др. Отсутствие противовирусной активности дарунавира в отношении SARS-CoV-2. *Int J Заразить Дис*. 2020;97:7-10. Доступно по адресу:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32479865>
7. Schoergenhofer C, Jilma B, Stimpfl T, Karolyi M, Zoufaly A. фармакокинетика лопинавира и ритонавира в пациенты госпитализированы с коронавирусной болезнью 2019 года (COVID-19). *Энн Интерн Мед*. 2020. Доступно по адресу:
протокол <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32422065>
8. ЦАО Б, Ван И, Вэнь Д и др. Исследование лопинавира-ритонавира у взрослых, госпитализированных с тяжелой формой КОВИД-19. *Н*
Скачано с сайта
<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>
на 10/14/2020
Рекомендации по лечению COVID-19
89
Энгл Джей Мед. 2020;382(19):1787-1799. Доступно по адресу:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32187464>
9. Chen J, Xia L, Liu L и др. Противовирусная активность и безопасность дарунавира / кобицистата для лечения КОВИД-19.
Открытый Форум Заразить Дис. 2020. Доступно по адресу:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32671131>

Скачано с сайта
<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>
на 10/14/2020

Рекомендации по лечению COVID-19
90

Лопинавир/Ритонавир: Избранные Клинические Данные

Последнее Обновление: 17 Июля 2020 Года

Информация, представленная в этом разделе, может включать данные из препринтов или статей, которые еще не были опубликованы. прошел экспертную оценку. Этот раздел будет обновляться по мере поступления новой информации. Пожалуйста смотрите

[ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov)

для получения дополнительной информации о клинических испытаниях, в которых оценивают лопинавир/ритонавир.

[Рандомизированное контролируемое исследование Лопинавира/ритонавира в сравнении со стандартом лечения](#)

В клиническом исследовании, которое рандомизировало 199 пациентов, получавших лопинавир 400 мг/ритонавир 100 мг перорально дважды ежедневно в течение 14 дней или стандартного лечения пациенты, которые были рандомизированы в группу лопинавира/ритонавира, делали это не имеют более короткого времени для клинического улучшения.

1

Результаты

- Наблюдался более низкий, но не статистически значимый уровень смертности в группе лопинавира/ритонавира. (19,2%), чем для стандартной группы ухода (25,0%), и более короткое медианное пребывание в отделении интенсивной терапии для тех, кто находится в группе лопинавира/ритонавира, чем для тех, кто находится в группе стандартного ухода (6 дней против 11 дней; 95% Ди, от -9 до 0 дней).

- Не было никакой разницы в медиане продолжительности пребывания в больнице и медиане времени до клиренса вирусной РНК из образцов дыхательных путей между двумя руками.

- * Тошнота, рвота и диарея были более частыми среди пациентов, получавших лопинавир/ритонавир.- обработанная группа.

Ограничения

- * Исследование не было слепым, что, возможно, повлияло на оценку клинического улучшения.

- * Исследование было недостаточно мощным, чтобы показать небольшие эффекты.

Толкование

Рандомизированное исследование среднего размера не выявило вирусологической или клинической пользы лопинавира/ритонавира превышение стандартов ухода.

[Лопинавир / ритонавир плюс Интерферон бета-1b плюс Рибавирин у пациентов с COVID-19](#)

Также видеть

[Интерфероны](#)

для описания этого испытания и его результатов.

Открытое клиническое исследование фазы 2 рандомизировало 127 участников с COVID-19 2:1, чтобы получить либо 14-дневный курс комбинированной терапии, включавший интерферон бета-1b 8 миллионов международных единиц вводят подкожно в чередующиеся дни (1-3 дозы, в зависимости от времени появления симптомов)

плюс лопинавир 400 мг/ритонавир 100 мг перорально каждые 12 часов и рибавирин 400 мг перорально каждые 12 часов.

или 14-дневный курс лопинавира / ритонавира 400 мг/100 мг каждые 12 часов самостоятельно.

²

В группу комбинированной терапии вошли те, кто был госпитализирован) получал тройную медикаментозную терапию; однако интерферон бета-1b не был включен в схему лечения для тех, кто были госпитализированы через ≥ 7 дней после появления симптома (n = 34) из-за опасений относительно его потенциального развития.

воспалительные эффекты. Исследуемая популяция состояла из пациентов, госпитализированных в Гонконг;

средний возраст составил 52 года, а среднее время от появления симптомов до регистрации-5 дней. Только

12-14% участников были на дополнительном кислороде, и только один участник был механически вентилируемый.

Скачано с сайта

<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>

на 10/14/2020

Рекомендации по лечению COVID-19

91

Результаты

Пациенты в группе комбинированной терапии показали более быстрый вирусный клиренс и более быструю клиническую картину улучшение, чем в контрольной группе.

Ограничения

* Участники обеих групп получали лопинавир/ритонавир, поэтому невозможно определить, получали ли они лопинавир или ритонавир. лопинавир / ритонавир способствовали наблюдаемым эффектам лечения. Однако существует вероятность того, что лопинавир/ритонавир также могли способствовать повышению эффективности комбинированной терапии

это нельзя исключать.

* Положительный клинический эффект комбинированной терапии был ограничен теми, кто был госпитализирован

* Большинство участников этого исследования имели легкие заболевания, и только немногим более 10% были на дополнительный кислород. По этой причине данное исследование имеет ограниченную применимость к госпитализированным пациентам в Соединенные Штаты.

Толкование

Это исследование не поддерживает и не опровергает применение лопинавира/ритонавира с рибавирином или без него у пациентов с КОВИДОМ-19. См.

Интерфероны

Раздел для дальнейшего обсуждения.

Лопинавир/ритонавир в сравнении с Умифеновиром в сравнении со стандартом лечения

В исследовании 86 госпитализированных пациентов с ковид-19 легкой и средней степени тяжести 34 пациента были рандомизированы в получив лопинавир/ритонавир, 35 пациентов получили противовирусный препарат широкого спектра действия умифеновир (торговое наименование Арбидол; не доступен в Соединенных Штатах), и 17 пациентов получили стандартную медицинскую помощь.

³

Результаты (сравнение Лопинавира/ритонавира со стандартом лечения)

* Время до отрицательного тяжелого острого респираторного синдрома коронавирус 2 (SARS-CoV-2) нуклеиновый кислотный фарингеальный тампон был аналогичен для пациентов, получавших лопинавир/ритонавир (средняя продолжительность 9,0 дней; SD \pm 5,0 дней) и для тех, кто получал стандартную медицинскую помощь (средняя продолжительность 9,3 дня; SD \pm 5,2 дня).

* Прогрессирование до тяжелого заболевания произошло у шести пациентов (18%) в группе лопинавира/ритонавира и два пациента (12%), получивших стандартную медицинскую помощь.

* Два пациента оказались в критическом состоянии; оба были рандомизированы для получения лопинавира/ритонавира.

Ограничения

* Исследование имело небольшой размер выборки.

Исследование не было слепым.

* Эффективность умифеновира при лечении КОВИД-19 неизвестна.

Толкование

Небольшой размер выборки этого исследования ограничивает его полезность.

Фармакокинетика лопинавира/ритонавира у пациентов с COVID-19

В серии случаев восемь пациентов с КОВИД-19 получали лопинавир 400 мг/ритонавир 100 мг.

мг перорально два раза в день и имел плазменные уровни корыта лопинавира, взятые и проанализированные жидкостью хроматография-тандемная масс-спектрометрия.

⁴

Скачано с сайта

<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>

на 10/14/2020

Рекомендации по лечению COVID-19

92

Результаты

* Средняя концентрация лопинавира в плазме крови составила 13,6 мкг/мл.

• После коррекции для связывания с белком уровни желоба должны были бы быть примерно в 60 раз выше

до 120-кратного повышения для достижения *in vitro* половинной максимальной эффективной концентрации (ЕС

⁵⁰

) для

Атипичная пневмония-2.

Ограничения

* Количественно были определены только минимальные уровни лопинавира.

* Концентрация лопинавира, необходимая для эффективного ингибирования репликации SARS-CoV-2 *in vivo*, составляет в настоящее время неизвестно.

Толкование

Концентрация препарата в плазме крови, которая была достигнута при использовании типичных доз лопинавира/ритонавира, значительно ниже ниже уровней, которые могут потребоваться для ингибирования репликации SARS-CoV-2.

Рекомендации

1. ЦАО Б, Ван И, Вэнь Д и др. Исследование лопинавира-ритонавира у взрослых, госпитализированных с тяжелой формой КОВИД-19. *Н*

Энгл Джей Мед. 2020. Доступно по адресу:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32187464>

2. Hung IF, Lung KC, Tso EY и др. Тройная комбинация интерферона бета-1b, лопинавир-ритонавира и рибавирина при лечении пациентов, поступивших в стационар с COVID-19: открытое рандомизированное исследование фазы 2.

Ланцет. 2020;395(10238):1695-1704. Доступно по адресу:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32401715>

3. Li Y, Xie Z, Lin W и др. Эффективность и безопасность лопинавира/ритонавира или Арбидола у взрослых пациентов с легкой/

умеренный КОВИД-19: исследовательское рандомизированное контролируемое исследование. *Мед.* 2020; опубликовано в интернете перед печатью.

Доступно по адресу:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7235585/>

4. Schoergenhofer C, Jilma B, Stimpfl T, Karolyi M, Zoufaly A. фармакокинетика лопинавира и ритонавира в

пациенты госпитализированы с коронавирусной болезнью 2019 года (COVID-19). *Энн Интерн Мед.* 2020. Доступно по адресу:

протокол [https://](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32422065)

www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32422065

Скачано с сайта

<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>

на 10/14/2020

Рекомендации по лечению COVID-19

93

Таблица 2. Характеристика противовирусных средств, находящихся на стадии оценки для лечения КОВИД-19

Последнее Обновление: 9 Октября 2020 Года

- Информация в этой таблице получена из данных об использовании этих препаратов по показаниям, одобренным FDA, или в исследовательских испытаниях, и он дополняется данными от пациентов с COVID-19, когда они доступны.
- * Имеются ограниченные или вообще отсутствуют данные о модификации дозы для пациентов с органной недостаточностью или тех, кто нуждается в экстракорпоральных устройствах. Пожалуйста см. этикетки продуктов, если таковые имеются.
- Связанные с лечением АЭ у пациентов с COVID-19 не вполне определены; достоверность экстраполяции между популяциями пациентов (т. е., FDA-одобренное использование против использования COVID-19) неизвестно, особенно у тяжелобольных пациентов. Сообщается об АЭС этих препаратов, которые связаны с при длительной терапии (то есть от месяцев до лет) они не включаются в эту таблицу, так как лечение COVID-19 не является длительным. Пожалуйста см. этикетки продуктов, если таковые имеются.
- В настоящее время недостаточно данных для определения того, можно ли безопасно сочетать некоторые лекарственные препараты с терапией для лечения COVID-19. При использовании сопутствующих препаратов с аналогичными профилями токсичности следует рассмотреть возможность обеспечения дополнительной безопасности мониторинг.
- * Потенциальные аддитивные, антагонистические или синергические эффекты и безопасность применения комбинированных методов лечения COVID-19 оставаться неизвестной. Клиницистам рекомендуется сообщать об АЕс в [Программа FDA Medwatch](#)
- .
- Для получения информации о лекарственном взаимодействии, пожалуйста, обратитесь к этикеткам продуктов и посетите сайт [The Liverpool COVID-19 Drug Interactions website](#)
- .
- Для получения информации о препаратах, продлевающих интервал QTc, пожалуйста, посетите сайт [CredibleMeds.org](#)

.
 Название Препарата
 Режимы Дозирования
Нет никаких одобренных доз для лечение COVID-19. Перечисленные дозы вот для утвержденных показаний или от сообщенные опыты или клинические испытания.
 отрицательные последствия
 Мониторинг
 Параметры
 Наркотик-Наркотик
 потенциал взаимодействия
 Рекомендации группы экспертов,
 Комментарии и ссылки на проведение клинических испытаний
Хлорохин

**Доза, ранее предложенная в Эуа
для взрослых и подростков с массой
тела ≥ 50 кг:**

• CQ 1 г РО один раз в 1-й день, затем CQ 500 МГ по Один раз в день в течение 4-7 дней общего лечения. Продолжительность лечения должна основываться на клинической оценке.

* Увеличенный интервал QTc,
Torsades de Pointes,

АВ-блокада, желудочковая
аритмия

* Желудочно-кишечные эффекты
(например, тошнота, рвота,
диарея)

* Гепатит

• Гипогликемия

• СВС, печеночная панель,
глюкоза крови,
SCr, калий,
магний

* Исходная ЭКГ

• последующая ЭКГ, если
CQ дается с

qtc-продолжающими
препаратами или если

* Аддитивный эффект с

другие препараты,
продлевающие интервал
QTc (включая
АЗМ) или вызывающие
гипогликемию

* Ингибитор CYP2D6
(умеренный)

* Ингибитор P-gp

* Группа **рекомендует:**
против применения КК с
АЗМ или без него для
лечения КОВИД-19 у

госпитализированных пациентов **(ИИ)**.

• У негоспитализированных пациентов,
группа **рекомендует**

не использовать CQ с
АЗМ или без него для

Скачано с сайта

<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>
на 10/14/2020

*Рекомендации по лечению COVID-19
94*

Название Препарата

Режимы Дозирования

*Нет никаких одобренных доз для
лечение КОВИДА-19. Перечисленные дозы
вот для утвержденных показаний или от
сообщенные опыты или клинические испытания.*

отрицательные последствия
Мониторинг
Параметры
Наркотик-Наркотик
потенциал взаимодействия
Рекомендации группы экспертов,
Комментарии и ссылки на
проведение клинических испытаний

Хлорохин,

продолжение

• Гемолиз (особенно

у пациентов с

дефицитом G6PD)

* Миопатия

* сыпь

* учитывая риск сердечных заболеваний

проблемы с ритмом,

FDA предостерегает от

использования CQ для лечения

COVID-19 вне

больницы или клинических

испытаний.

1

у пациента есть

основное

заболевание сердца

лечение КОВИД-19,

за исключением клинических испытаний **(ИИ)**.

* Группа **рекомендует:**

против применения высоких доз CQ

(600 мг два раза в день в течение 10

дней) для лечения

COVID-19 **(AI)**.

* Дозозависимая токсичность

* список клинических испытаний

доступно здесь:

[Хлорохин](#)

Гидроксихлорохин Взрослые:

* Различные дозы нагрузки и обслуживания

были сообщены в исследованиях или в

клинической помощи.

Доза, ранее предложенная в EUA

для госпитализированных взрослых и подростков

с массой тела ≥ 50 кг:

• HCQ 800 мг PO один раз в 1-й день, затем

HCQ 400 мг PO один раз в день в течение 4-7

дней общего лечения.

Продолжительность лечения должна основываться на клинической

оценке.

* Увеличенный интервал QTc,

Torsades de Pointes,

АВ-блокада, желудочковая

аритмия

- * Желудочно-кишечные эффекты
(например, тошнота, рвота,
диарея)
- * Гепатит
- гипогликемия
- миопатия
- * беспокойство, возбуждение,
галлюцинации, психозы
- * аллергические реакции / сыпь
- * учитывая риск сердечных заболеваний
проблемы с ритмом,
FDA предостерегает от
использования HCQ для лечения
COVID-19 вне
больницы или клинических
испытаний.

- 1
- СВС, печеночная панель,
глюкоза крови,
SCr, калий,
магний

- * Исходная ЭКГ

- последующая ЭКГ, если
HCQ назначается с

препаратами, пролонгирующими QTc (например, AZM)
, или если у пациента есть
основное сердечное
заболевание

- * Аддитивный эффект с
другие препараты,
продлевающие интервал
QTc (включая
AZM) или вызывающие
гипогликемию

- * Ингибитор CYP2D6
(умеренный)

- * Ингибитор P-gp

* Группа **рекомендует:**
против применения HCQ
с AZM или без него для
лечения COVID-19 у
госпитализированных пациентов **(ИИ)**.

- У негоспитализированных пациентов,
группа **рекомендует**
не использовать HCQ
с AZM или без него для
лечения COVID-19,
за исключением клинических испытаний **(ИИ)**.
- Длительное выведение; период полураспада составляет

40-55 дней.

* Дозозависимая токсичность

• список клинических испытаний

доступно здесь:

[Гидроксихлорохин](#)

Скачано с сайта

<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>

на 10/14/2020

Рекомендации по лечению COVID-19

95

Название Препарата

Режимы Дозирования

*Нет никаких одобренных доз для
лечение КОВИДА-19. Перечисленные дозы
вот для утвержденных показаний или от
сообщенные опыты или клинические испытания.*

отрицательные последствия

Мониторинг

Параметры

Наркотик-Наркотик

Взаимодействие

Потенциал

Рекомендации группы экспертов,

Комментарии и ссылки на

проведение клинических испытаний

Лопинавир / Ритонавир Для Взрослых:

• LPV 400 мг/RTV 100 мг PO дважды

ежедневно в течение 10-14 дней

новорожденные в возрасте ≥ 14 дней с ПМа

≥ 42 недель и дети в возрасте

Годы:

• LPV 300 мг/м

²

плюс РТВ 75 мг/м

²

(максимум: LPV 400 мг/RTV 100 мг

на дозу) PO два раза в день в общей сложности 7

дней

* Желудочно-кишечные эффекты

(например, тошнота, рвота,

диарея)

* Повышение уровня трансаминаз

• удлинение интервала QTc

и Торсадес-де-Пуэнт

уже доложили.

* Продление интервала PR

* Антиген/антитело ВИЧ

тестирование на базовом уровне

* Сывороточная трансаминаза

уровни

* Рассмотрите возможность мониторинга

ЭКГ при приеме ЛПВ/РТВ

вместе с другими

Пролонгирующими QTc

препаратами.

Высокий потенциал лекарственного взаимодействия

лопинавир:

- * ингибитор CYP3A4
и субстрат

ритонавира:

- * CYP3A4 >
Субстрат CYP2D6
* Мощный CYP3A4

и
ингибитор CYP2D6

- * Индуктор
UGT1A1 и
CYP1A2, CYP2C8,
CYP2C9 и
CYP2C19

* Группа **рекомендует:**
против использования LPV/RTV (AI)
или других PiS ВИЧ (AIII) для
лечения COVID-19, за исключением
клинических испытаний.

- * Жидкая рецептура является
имеющийся в продаже.

Дробление таблеток LPV/RTV
может привести к значительному
снижению экспозиции препарата
(AUC \approx 45%).

²

- Используйте с осторожностью у пациентов
с нарушением функции печени.
- * Список клинических испытаний приведен ниже.

доступно здесь:

[Лопинавир/](#)
[Ритонавир](#)

Ремдесивир

Примечание: RDV не

одобрен

FDA; однако

он доступен

через EUA,

одни

клиническое испытание или

программа экстренного доступа производителя

.

У пациентов, участвующих в

клинических испытаниях:

- * доза в соответствии с клиническим испытанием
протокол.

Рекомендации группы для взрослых и

педиатрических пациентов с массой тела \geq 40 кг

для пациентов с тяжелым COVID-19, которые не Интубируются:

- RDV 200 мг внутривенно в течение 30-120 минут за 1 дозой следует РДВ 100 мг внутривенно со 2-го по 5-й день (III).

- * Переходные высоты в Уровни АЛТ или АСТ (1-я или 2-я степень), как правило, после нескольких дней терапии

- * Мягкий, обратимый ПТ пролонгация без изменения МНО или печеночных эффектов

- * Лекарственное средство является SBECD, который был связан с почечной токсичностью.

Накопление SBECD может наблюдаться у пациентов с умеренной или тяжелой почечной недостаточностью.

- * Монитор для инфузии реакции.

- * Почки и печень функция

- **Не администрировать** RDV, если рсрф <30 мл / мин (или если пациент находится на диализе), или если уровень АЛТ или АСТ >5 раз превышает уровень локтевой кости.

- Клиническая ординатура исследования лекарственно-лекарственных взаимодействий для РДВ не проводились.

- * Уровни RDV являются маловероятно, что он будет существенно изменен ферментами CYP2C8, CYP2D6 или CYP3A4

, а также транспортерами лекарств P-gr или OATP

.

Рекомендация по приоритизации ограниченных поставок РДВ:

- поскольку поставки РДВ группа рекомендует отдавать приоритет RDV для использования в госпитализированных пациентах с COVID-19

, которым требуется дополнительный кислород, но которые не нуждаются в кислороде через устройство с высоким потоком, неинвазивную вентиляцию, инвазивную механическую вентиляцию или ЭКМО (VI).

Скачано с сайта

<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>

на 10/14/2020

Рекомендации по лечению COVID-19

96

Название Препарата

Режимы Дозирования

Нет никаких утвержденных доз для лечения КОВИД-19. Дозы перечисленные здесь предназначены для утвержденных показаний или от сообщенных опыт или клинические испытания.

отрицательные последствия

Мониторинг

Параметры

Наркотик-Наркотик

потенциал взаимодействия

Рекомендации группы экспертов,

Комментарии и ссылки на клинические материалы

Испытания

Ремдесивир,

продолжение

Для пациентов с механической вентиляцией легких, пациентов на ЭКМО и пациентов, не показавших адекватного улучшения после 5 дней терапии:

- отсутствуют достаточные данные об оптимальном продолжительности терапии для пациентов с механической вентиляцией легких, пациентов на ЭКМО и пациентов, которые не показали адекватного улучшения после 5 дней терапии. Некоторые специалисты продлевают общую продолжительность лечения РДВ до 10 дней (СIII).

Примечание: EUA рекомендует 10-дневную терапию

для пациентов на искусственной вентиляции легких или ЭКМО.

Рекомендуемая доза в ЕСА

одни

для педиатрических

пациентов с массой тела от 3,5 до <40 кг

для пациентов, которым требуется инвазивная Механическая вентиляция легких и / или ЭКМО:

- РДВ 5 мг / кг внутривенно в течение 30-120 минут для

1 доза на 1-й день с последующим РДВ 2,5 мг/кг внутривенно ежедневно в течение 30-120 минут со 2-го по 10-й день

Для пациентов, которым не требуется инвазивная искусственная вентиляция легких и / или ЭКМО:

- РДВ 5 мг / кг внутривенно в течение 30-120 минут для 1 доза на 1-й день с последующим РДВ 2,5 мг/кг внутривенно ежедневно в течение 30-120 минут со 2-го по 5-й день. При отсутствии клинического улучшения лечение может быть продлено еще на 5 дней (при общей продолжительности лечения 10 дней).

- Желудочнокишечный симптомы (например, тошнота, рвота)

- RDV может быть вводят со слабыми или умеренными индукторами или с сильными ингибиторами CYP450, OATP или P-гр.

- Сильная индукция может скромно снизить уровень RDV. Клиническая значимость более низких уровней РДВ неизвестна. Основываясь на информации, предоставленной компанией Gilead (письменное сообщение, июль 2020 г.), Использование РДВ с сильными индукторами (например, рифампицином) **не рекомендуется.**

- От минимального до нулевого снижение экспозиции РДВ ожидается при одновременном применении РДВ с дексаметазоном.

- CQ или HCQ могут снижают противовирусную активность РДВ; одновременное применение этих препаратов **не рекомендуется.**

Рекомендации для пациентов

с легкой или умеренной COVID-19:

- недостаточно данных для группа экспертов рекомендует либо за, либо против применения РДВ у

пациентов с легкой или средней степенью COVID-19.

Рекомендации для пациентов с COVID-19, которым требуется дополнительный кислород

для пациентов, которым не требуется доставка кислорода через высокоточное устройство, неинвазивная вентиляция, инвазивная механическая вентиляция или ЭКМО:

- группа рекомендует использовать RDV в течение 5 дней или до выписки из больницы, в зависимости от того, что наступит раньше (A1).
- Если пациент, который находится на дополнительный кислород в то время как прием РДВ прогрессирует до необходимости доставки кислорода через высокоточное устройство, неинвазивную вентиляцию, инвазивную механическую вентиляцию или ЭКМО, курс РДВ должен быть завершен.

Для пациентов, которым требуется доставка кислорода через высокоточное устройство, неинвазивная вентиляция легких, инвазивная механическая вентиляция легких или ЭКМО:

- поскольку существует неопределенность относительно того, запускает ли RDV

Скачано с сайта

<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>

на 10/14/2020

Рекомендации по лечению COVID-19
97

Название Препарата

Режимы Дозирования

Нет никаких одобренных доз для лечение COVID-19. Перечисленные дозы вот для утвержденных показаний или от сообщенные опыты или клинические испытания.

Неблагоприятный

Эффекты

Мониторинг

Параметры

Наркотик-Наркотик

Взаимодействие

Потенциал

Рекомендации, замечания и рекомендации группы экспертов

Ссылки на клинические испытания

Ремдесивир,

продолжение

дает клиническую пользу в этих группах пациентов, группа не может дать рекомендацию ни за, ни против начала РДВ.

Продолжительность терапии у пациентов, не показавших клинического улучшения после 5 дней терапии:

- отсутствуют достаточные данные об оптимальном длительности терапии РДВ у пациентов с COVID-19, у которых клиническое улучшение не наблюдалось после 5 дней терапии. В этой группе некоторые специалисты увеличивают общую продолжительность лечения РДВ до 10 дней (СПП).

Доступность:

- RDV доступен через EUA

один

для

лечения госпитализированных взрослых и детей с тяжелой формой COVID-19.

- RDV также доступен для других пациентов население через [расширенный доступ и программы сооперативного использования](#)

.

* Список клинических испытаний доступен здесь:

[Ремдесивир](#)

один

FDA EUA разрешает экстренное использование исследуемого продукта RDV для лечения подозрительной инфекции COVID-19 или лабораторно подтвержденной инфекции SARS-CoV-2 у госпитализированных взрослых и детей.

Ключ: ae = неблагоприятные последствия; АЛТ = аланин трансаминаза; АСТ = аспаратаминотрансферазы; ППК = площадь под кривой; АВ = атриовентрикулярный; АЗМ = азитромицина;

КДС = клинический анализ крови; СЧ = хлорохин; КДМ = цитохрома Р; ЭКГ = электрокардиограмма; ЭЖМО = экстракорпоральной мембранной оксигенации; рскф = расчетная скорость клубочковой фильтрации; ЕАУ = экстренного использования разрешения; УП = пищевыми продуктами и лекарственными средствами США; Г6ФД = глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы; НСQ = гидроксихлорохин; ВИЧ = вирус иммунодефицита человека; МНО = международное нормализованное отношение; Ив = внутривенно; ЛПВ = лопинавир; ЛПВ/РТВ = лопинавир/ритонавир; ОАТП = транспортер органических анионов полипептиды; панель = на COVID-19 принципы лечения группа; П-ГП = Р-гликопротеина; ПИ = ингибитор протеазы; ПМа = постменструальный возраст; ПО = в устной форме; ПТ = протромбиновое время; РДВ = remdesivir; РТВ = ритонавир; SBECD = sulfobutylether-бета-циклодекстрина натрия; Торс-ков-2 = тяжелая острый респираторный синдром коронавируса 2; SCr = сывороточный креатинин; UGT = уридиндифосфат глюкозилтрансфераза; ULN = верхняя граница нормы

Скачано с сайта

<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>

на 10/14/2020

Рекомендации по лечению COVID-19

98

[Рекомендации](#)

1. Управление по контролю за продуктами и лекарствами. FDA предостерегает от использования гидроксихлорохина или хлорохина для COVID-19 вне стационара или клинического испытания из-за риска проблем с сердечным ритмом.

2020. Доступно по адресу:

<https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-cautions-against-use-гидроксихлорохин-или-хлорохин-ковид-19-вне-больницы-или>

. Дата Обращения 24 Августа 2020 Года.

2. Best BM, Carrarelli EV, Dier H и др. Фармакокинетика лопинавира / ритонавира дробленного по сравнению с целыми таблетками

у детей. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2011;58(4):385-391. Доступно по адресу:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>

pubmed/21876444

3. Гилеадские Науки. Брошюра следователя ремдесивира (GS-5734). Издание 5. 21 февраля 2020 года.

Скачано с сайта

<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>

на 10/14/2020

Рекомендации по лечению COVID-19

99

Иммунотерапия в стадии оценки для лечения КОВИД-19

Последнее Обновление: 17 Июля 2020 Года

Учитывая гиперактивные воспалительные эффекты тяжелого острого респираторного синдрома коронавируса 2 (атипичная пневмония-CoV-2), агенты, которые модулируют иммунный ответ, изучаются в качестве вспомогательных методов лечения для управления ковидом от умеренного до критического-19.

¹ К таким агентам относятся продукты, полученные из крови человека и иммуномодулирующая терапия.

Некоторые продукты, полученные из человеческой крови, получены от людей,

которые выздоровели от

Инфекция SARS-CoV-2 (например, выздоравливающая плазма, иммуноглобулиновые препараты).

^{2,3}

Эти гетерогенные

предполагается, что продукты обладают либо прямыми противовирусными свойствами, такими как у выздоравливающей плазмы, либо/или иммуномодулирующие эффекты, подобные тем, которые отмечаются у мезенхимальных стволовых клеток.

⁴

Кроме того, нейтрализация

разработаны и исследуются моноклональные антитела, направленные против SARS-CoV-2

в клинических испытаниях.

⁵

Другие агенты в этой группе включают терапевтические средства в настоящее время одобренные для лечения других иммунных заболеваний и / или воспалительные синдромы. Эти агенты включают кортикостероиды (например, глюкокортикоиды),

⁶ который как класс А обладает широким спектром механизмов для отмены системного воспаления и более целенаправленным анти -- воспалительные методы лечения, такие как ингибиторы интерлейкина,^{7,8} интерфероны,⁹ ингибиторы киназы,¹⁰

другие.

В следующих разделах руководства по лечению COVID-19 представлены

различные продукты, полученные из крови обсуждаются также исследуемые иммуномодуляторы для лечения COVID-19. Товары обсуждаются предлагаемые обоснования применения этих методов лечения, данные о клинической безопасности и эффективности на сегодняшний день и рекомендации группы Covid-19 по лечению для их использования.

Рекомендации

1. Zhong J, Tang J, Ye C, Dong L. Иммунология COVID-19: является ли иммунная модуляция вариантом для

лечение? *Ланцетная Ревматология*. 2020;2 (7): e438-e436. Доступно по адресу:

[https://www.theLancet.com/journals/lanrhe/article/PIIS2665-9913\(20\)30120-X/fulltext#seccestitle10](https://www.theLancet.com/journals/lanrhe/article/PIIS2665-9913(20)30120-X/fulltext#seccestitle10).

2. Ван Х, Го Х, Синь Кью и др. Нейтрализующие антитела, реагирующие на SARS-CoV-2 в COVID-19

стационарные и выздоравливающие пациенты. *медрхив*. 2020;препринт. Доступно по адресу:

<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.15.20065623v3>.

3. Mair-Jenkins J, Saavedra-Campos M, Baillie JK и др. Эффективность выздоравливающей плазмы и

гипериммунный иммуноглобулин для лечения тяжелых острых респираторных инфекций вирусной этиологии: а

систематический обзор и исследовательский метаанализ. *J Заразить Дис*. 2015;211(1):80-90. Доступно по адресу:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25030060>.

4. Шетти АК. Инфузия мезенхимальных стволовых клеток показывает перспективность борьбы с коронавирусом (COVID-19)-индуцированным

пневмония. *Стареющий Дис*. 2020;11(2):462-464. Доступно по адресу:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32257554>.

5. Марович М., Маскола Дж., Коэн М. моноклональные антитела для профилактики и лечения COVID-19.

Джама. 2020. Доступно по адресу:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32539093>.

6. Horby P, Shen Lim W, Emberson J и др. Влияние дексаметазона на госпитализированных пациентов с

КОВИД-19: предварительный отчет. *medrxiv*. 2020;препринт. Доступно по адресу:

<https://www.medrxiv.org/>

содержание / 10.1101/2020.06.22.20137273v1.

7. Shakoory B, Carcillo JA, Chatham WW и др. Блокада рецепторов интерлейкина-1 связана со снижением

смертность у больных сепсисом с признаками синдрома активации макрофагов: реанализ предшествующей III фазы

пробный. *Crit Care Med*. 2016;44(2):275-281. Доступно по адресу:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26584195>.

Скачано с сайта

<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>

на 10/14/2020

Рекомендации по лечению COVID-19

100

8. Xu X, Han M, Li T и др. Эффективное лечение тяжелого КОВИД-19 пациентов тоцилизумабом. *Proc Natl Acad*

Sci USA. 2020. Доступно по адресу:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32350134>.

9. Чжоу Q, Вэй X, Сян X и др. Интерферон-А2В лечение КОВИД-19. *medrxiv*. 2020;препринт. Доступно по адресу:

<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.06.20042580v1>.

10. Sao Y, Wei J, Zou L и др. Руксолитиниб в лечении тяжелой коронавирусной болезни 2019 (COVID-19): а

многоцентровое, одностороннее, рандомизированное контролируемое исследование. *J*

АллергияКлин Иммунол. 2020;146(1):137-146. Доступно

около:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32470486>.

Скачано с сайта

<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>

на 10/14/2020

Рекомендации по лечению COVID-19

101

Оцениваемые продукты кроветворения для лечения КОВИД-19

Последнее Обновление: 17 Июля 2020 Года

Сводные Рекомендации

• Недостаточно данных для того, чтобы группа Covid-19 по руководящим принципам лечения (группа) могла рекомендовать либо для против применения следующих препаратов крови для лечения КОВИД-19:

* **Восстановительная плазма КОВИД-19**

* **Тяжелый острый респираторный синдром коронавируса 2 (SARS-CoV-2) иммуноглобулины**

* Группа **рекомендует не** использовать следующие препараты, полученные из крови, для лечения КОВИД-19,

за исключением клинических испытаний:

* **Мезенхимальные стволовые клетки (АИИ)**

• **Не-SARS-CoV-2-специфические внутривенные иммуноглобулины (IVIg) (АИИ)**. Эта рекомендация не должна исключать

применение ИВИГ, когда это в противном случае показано для лечения осложнений, возникающих во время курса

КОВИД-19.

Рейтинг рекомендаций: А = сильный; В = умеренный; С = необязательный

рейтинг доказательств: I = одно или несколько рандомизированных исследований с клиническими исходами и / или подтвержденными лабораторными конечными точками;

II = одно или несколько хорошо разработанных, неслучайных исследований или наблюдательных когортных исследований; III = экспертное заключение

Скачано с сайта

<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>

на 10/14/2020

Рекомендации по лечению COVID-19

102

Выздоровливающая Плазма

Последнее Обновление: 9 Октября 2020 Года

Плазма доноров, выздоровевших от COVID-19, может содержать антитела к тяжелой острой форме заболевания.

респираторный синдром коронавируса 2 (SARS-CoV-2), который может помочь подавить вирус и изменить воспалительная реакция.

1

Рекомендация

- Недостаточно данных для группы руководящих принципов лечения COVID-19 (the Panel), чтобы рекомендуют либо за, либо против использования выздоравливающей плазмы КОВИД-19 для лечения КОВИД-19.

Обоснование рекомендации

В настоящее время недостаточно данных хорошо контролируемых, адекватно питаемых, рандомизированных клинических исследований.

исследования по оценке эффективности и безопасности реконвалесцентной плазмы для лечения КОВИД-19.

Тем не менее, более 70 000 пациентов в Соединенных Штатах получили covid-19 convalescent plasma через

программа расширенного доступа Клиники Майо (EAP), которая была разработана в первую очередь для обеспечения широкого доступа

доступ к исследуемой выздоравливающей плазме и, таким образом, не включал необработанную контрольную руку. Оба

Управление по контролю качества пищевых продуктов и медикаментов (FDA) и Клиника Майо провели ретроспективные, косвенные

оценки эффективности с использованием данных EAP Клиники Майо, предполагающих, что пациенты, получившие

плазменные единицы с более высокими титрами нейтрализующих антител к SARS-CoV-2 имели бы лучшие клинические результаты.

исходы были выше, чем у тех, кто получал плазматические единицы с более низкими титрами антител. Результаты их анализа

предположим, что выздоравливающая плазма с высоким титром антител может быть более полезной, чем плазма с низким титром

у неинтубированных пациентов, особенно при введении в течение 72 часов после постановки диагноза COVID-19.

Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов определило, что эти результаты-наряду с дополнительными данными из небольших рандомизированных и неслучайные исследования, наблюдательные когорты и эксперименты на животных-соответствовали критериям чрезвычайной ситуации Выдача разрешения на использование (EUA).

2,3

Несмотря на выполнение критерия "может быть эффективным" для выпуска EUA, анализы ВП недостаточны для установления эффективности или безопасности выздоравливающей плазмы из-за отсутствие рандомизированной, необработанной контрольной группы и потенциальная путаница. Там нет широко доступных и общепризнанный наилучший тест для измерения нейтрализующих антител и титров антител плазмы крови у пациентов, выздоровевших от КОВИД-19, наблюдаются высокие вариабельности. Кроме того, госпитализированные пациенты с COVID-19 уже могут быть титры нейтрализующих антител SARS-CoV-2, которые сравнимы с таковыми доноров плазмы, потенциально ограничивая пользу выздоравливающей плазмы в этой популяции пациентов.

4,5

В настоящее время проводится несколько рандомизированных плацебо-контролируемых исследований выздоравливающей плазмы COVID-19.

Оценка группой данных ВП согласуется с заявлениями управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов в группе

выздоровливающих плазменные документы EUA.

3,6,7

Предлагаемый механизм действия и обоснование применения у пациентов с COVID-19

отрицательные последствия

Перед введением выздоравливающей плазмы пациентам с тяжелой аллергической или анафилактической формой в анамнезе реакции переливания крови, группа рекомендует проконсультироваться со специалистом по трансфузионной медицине, который является связан с больничным банком крови.

Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что серьезные побочные реакции после введения КОВИДА-19 выздоравливающая плазма встречается нечасто и соответствует рискам, связанным с плазменными инфузиями для другой признак. Эти риски включают инфекции, передаваемые при переливании крови (например, иммунодефицит человека

Скачано с сайта

<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>

на 10/14/2020

Рекомендации по лечению COVID-19

103

вирус [ВИЧ], гепатит В, Гепатит С), аллергические реакции, анафилактические реакции, лихорадочные негемолитические реакции реакции, связанные с переливанием острое повреждение легких (трали), связанная с переливанием перегрузка кровообращения (Тако) и гемолитические реакции. Гипотермия, метаболические осложнения и посттрансфузионная пурпура были также описаны.

⁷

Дополнительные риски включают теоретический риск антителозависимого усиления и теоретический риск подавляется длительный иммунитет.

Соображения во время беременности

Безопасность и эффективность выздоравливающей плазмы КОВИД-19 во время беременности не изучались оцененный. Несколько продолжающихся клинических испытаний, которые оценивают выздоравливающую плазму COVID-19, включают в себя беременные особи.

Соображения у детей

Безопасность и эффективность выздоравливающей плазмы КОВИД-19 не были оценены в педиатрии пациенты. Клинические испытания covid-19 convalescent plasma у детей продолжаются.

наличие продукта

23 августа 2020 года Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов разрешило использование выздоравливающей плазмы для лечения госпитализированных пациентов. пациенты с COVID-19.

³

Оба высоких титра (например, Ortho VITROS SARS-CoV-2 IgG, протестированные с сигналом-коэффициент к-отсечения ≥ 12) и низкий титр Ковид-19 Реконвалесцентной плазмы разрешены к применению.

^{6,7}

Доступ

для выздоравливающих плазма больше не доступна через клинику Майо ЕАР, которая была прекращена

28 августа 2020 года. Пожалуйста, обратитесь к

[Рекомендации FDA по исследованиям COVID-19](#)

[Сайт выздоравливающей плазмы](#)

для руководства по переливанию исследуемой реконвалесцентной плазмы в то время как учреждения крови разрабатывают необходимые операционные процедуры для производства COVID-19

выздоровливающая плазма в соответствии с условиями разрешения, изложенными в EUA.

Люди, которые полностью восстановились после КОВИД-19 в течение ≥ 2 недель и которые заинтересованы в донорстве плазма может связаться со своим местным центром донорства крови или сбора плазмы или обратиться в управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов

[Пожертвовать](#)

[Covid-19 плазма](#)

Веб-сайт.

проведение клинических испытаний

Рандомизированные клинические испытания, которые оценивают выздоравливающую плазму для лечения COVID-19, являются ведется работа; список доступен по адресу

[ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov)

[Клинические данные на сегодняшний день](#)

Открытое рандомизированное клиническое исследование

Реконвалесцентной плазмы у госпитализированных пациентов с Тяжелый или угрожающий жизни КОВИД-19

Открытое рандомизированное клиническое исследование выздоравливающей плазмы в сравнении со стандартом ухода за пациентами

с тяжелым или опасным для жизни лабораторно подтвержденным КОВИД-19 был проведен в Ухане, Китай, из

С 14 февраля по 1 апреля 2020 года. Первичным результатом было время до клинического улучшения в течение 28 дней.

Только плазменные единицы с вирусным Спайк-рецептором SARS-CoV-2, связывающим домен-специфический титр IgG, по крайней мере,

1: 640 были перелиты. Медиана времени от появления симптомов до рандомизации исследования составила 27 дней в

группа лечения и 30 дней в контрольной группе.

В связи с уменьшением заболеваемости COVID-19 в Ухане судебный процесс был прекращен досрочно после 103

в плановом порядке было записано 200 пациентов. Не было никакой существенной разницы между лечением и контролем

группы по времени до клинического улучшения в течение 28 дней (ОР 1,40; 95% Ди 0,79–2,49; $P = 0,26$). Среди

Скачано с сайта

<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>

на 10/14/2020

Рекомендации по лечению COVID-19

104

лица с тяжелым заболеванием, 91% реципиентов выздоравливающей плазмы и 68% пациентов контрольной группы

улучшение к 28-му дню (разница 23%; или 1,34; 95% Ди, 0. 98-1. 83; $p = 0,07$). Среди тех, у кого есть жизнь-

угрожая заболеванием, доля пациентов, показавших клиническое улучшение, была аналогична между

лечебная (21%) и контрольная (24%) группы. Достоверной разницы в смертности не было (16% против 24% пациентов в группе лечения и контрольной группе соответственно; $P = 0,30$). В течение 24 часов ставки отрицательные Вирусная полимеразная цепная реакция SARS-CoV-2 была достоверно выше в группе выздоравливающей плазмы (45%), чем в контрольной группе (15%; $p = 0,003$), причем различия сохранялись и через 72 часа.

Ограничения

Исследование не было слепым, и в среднем выздоравливающим плазму вводили примерно 1 раз.

месяц в течении болезни. Кроме того, исследование было прекращено рано, и, таким образом, не хватало достаточной мощности, чтобы выявить различия в клинических исходах между исследуемыми группами.

Открытое рандомизированное многоцентровое клиническое исследование выздоравливающей плазмы у госпитализированных пациентов Пациенты с COVID-19 (исследование ConCOVID)

Это исследование не было подвергнуто экспертной оценке.

Открытое рандомизированное клиническое исследование выздоравливающей

плазмы в сравнении со стандартом оказания медицинской помощи

госпитализированным

пациенты с COVID-19 были проведены в 14 больницах Нидерландов с 8 апреля по 1 июля 2020 года.

Только в плазме крови подтверждено наличие анти-SARS-CoV-2 нейтрализующих антител с помощью бляшки SARS-CoV-2

был переливан тест на восстановительную нейтрализацию (PRNT) и титр PRNT50 $\geq 1:80$. Первичный критерий

была госпитальная летальность до 60 дней после поступления.

Судебный процесс был преждевременно остановлен следователями и Советом по

мониторингу безопасности данных исследования, когда

исходные титры нейтрализующих антител SARS-CoV-2 в плазме крови участников и выздоравливающих были следующими:

оказалось, что это сопоставимо, оспаривая потенциальную пользу

выздоравливающей плазмы для исследуемого пациента

население. Пятьдесят три из 66 участников имели антитела против SARS-CoV-2 в исходном состоянии, несмотря на то, что они были

симптоматично в течение среднего времени всего 10 дней. Среди 56 участников, чья кровь была протестирована с использованием

Тест на нейтрализацию уменьшения бляшек SARS-CoV-2, 44 (79%) имели уровни нейтрализующих антител, которые

были сопоставимы с таковыми у 115 доноров (медиана титров 1:160 против 1:160 соответственно, $P = 0,40$). Когда

судебный процесс был остановлен, 86 участников были зачислены. Отсутствие различий в смертности ($P = 0,95$), продолжительности жизни между исследуемыми группами наблюдалось пребывание в стационаре ($P = 0,68$) или тяжесть заболевания на 15-е сутки ($P = 0,58$).

4

Ограничения

Исследование было прекращено рано, и поэтому не хватало достаточной мощности для выявления различий в клинической картине.

результаты между исследовательскими группами.

Открытое рандомизированное многоцентровое клиническое исследование выздоравливающей плазмы у госпитализированных пациентов Пациенты с COVID-19 (PLACID Trial)

Это исследование не было подвергнуто экспертной оценке.

Открытое рандомизированное клиническое исследование выздоравливающей плазмы в сравнении со стандартом оказания медицинской помощи

госпитализированным

пациенты с COVID-19 были проведены в 39 центрах третичной медицинской помощи в Индии с 22 апреля по 14 июля,

2020. Пациенты с подтвержденным COVID-19 и признаками тяжелого заболевания с гипоксией имели право на участие, если

подобранная донорская плазма была доступна на момент

регистрации. Тяжелобольные пациенты (те, у кого соотношение

артериального парциального давления кислорода к фракции вдыхаемого кислорода

[PAO_2

2

/ FiO_2

2

])

были исключены. Первичным исходом было время до прогрессирования заболевания через 28 дней (то есть до PAO_2

2

/

FiO_2

2

<100 мм рт. ст.) или смертность от всех причин на 28 дней. Участники

интервенционной руки получили два

дозы 200 мл плазмы, переливаемой с интервалом в 24 часа. Тестирование антител

для оценки титров донорской плазмы крови

когда начался судебный процесс, он был недоступен.

Скачано с сайта

<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>

на 10/14/2020

Рекомендации по лечению COVID-19

105

Четыреста шестьдесят четыре участника были рандомизированы; 235 были рандомизированы в группу выздоравливающих

плазменная рука и 229 были рандомизированы в стандартную руку ухода. Руки

были хорошо сбалансированы.

с учетом возраста (медиана 52 года в обеих руках) и дней от начала симптома до регистрации (медиана 8 дней в обеих руках). Не было никакой разницы в первичном исходе (время до прогрессирования заболевания и 28-дневная смертность) через пробные руки. Комбинированный исход наступил у 44 пациентов (18,7%) в руке выздоравливающей плазмы и 41 (17,9%) в руке управления. Тридцать четыре участника (14,5%) в выздоравливающей плазменной руке и 31 пациент в контрольной руке (13,6%) умерли. В каждой руке по 17 участников прогрессировало до тяжелого заболевания (7,2% в руке выздоравливающей плазмы против 7,4% в стандартной руке ухода).

5

Ограничения

Тестирование антител к SARS-CoV-2 не использовалось для отбора донорских единиц реконвалесцентной плазмы; поэтому, многие участники, возможно, получали единицы с низкими титрами нейтрализующих антител к SARS-CoV-2.

Кроме того, исследование не было слепым.

Перспективный анализ безопасности и ретроспективный исследовательский анализ результатов среди

Десятки тысяч пациентов, получающих открытую этикетку COVID-19 Convalescent Plasma

Благодаря программе расширенного доступа Клиники Майо

То

[Расширенный доступ к Реконвалесцентной плазме для лечения пациентов с COVID-19](#)

программа

это был открытый, неслучайный ВП, который был в первую очередь разработан для обеспечения взрослых пациентов, у которых есть тяжелый или угрожающий жизни (критический) COVID-19 с доступом к выздоравливающей плазме. Второстепенные задания предстояло получить данные о безопасности вмешательства. Исследовательские задачи включали оценку 7-дневной и 28-дневной смертности. Программа была спонсирована клиникой Майо и включала в себя разнообразные спектр клинических объектов. Тестирование антител к SARS-CoV-2 доноров плазмы крови и оценка SARS-CoV-2 нейтрализация потенциала не была санкционирована. Пациентам переливали 1 или 2 единицы (200-500 мл) крови плазма выздоравливающих. Основными результатами анализа безопасности были серьезные побочные явления (SAEs), включая смерть; SAEs были зарегистрированы через 4 часа и через 7 дней после переливания крови или по мере их возникновения.

3,6,9,10

Рецензируемая публикация описала результаты безопасности для первых 20 000 реципиентов плазмы ВП, зачислен в период с 3 апреля по 2 июня 2020 года.

9

Треть участников были в возрасте ≥ 70 лет, 60 лет и старше.%

были мужчины, и 71% имели тяжелый или угрожающий жизни COVID-19. Двадцать процентов участников были Афроамериканцы, 35% - латиноамериканцы и 5% - азиаты. Тринадцать смертей были оценены как возможно или вероятно связано с лечением выздоравливающих плазмой. 83 нефатальных SAEs, которые были оценка как возможная или вероятно связанная с лечением выздоравливающей плазмой включала 37 событий тако, 20 случаев трали и 26 тяжелых аллергических реакций. Опасные для жизни события, о которых сообщалось до 7 дней после переливания крови включали 87 тромботических / тромбоэмболических осложнений, 406 стойких события гипотензии и 643 сердечных события. Общий уровень смертности составил 8,6% в течение 7 дней.

Как управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов, так и Клиника Майо провели ретроспективную, косвенную оценку эффективности COVID-19 реконвалесцентная плазма с использованием подмножеств данных ВП, предполагающих, что пациенты, получившие плазматические единицы с более высокими титрами нейтрализующих антител будут иметь лучшие клинические результаты, чем те, которые были получены кто получал плазменные единицы с более низкими титрами антител. Этот аналитический подход не был заранее определен в протокол EAP Клиники Майо.

Анализ FDA включал 4330 пациентов, и титры нейтрализующих антител доноров были измерены с помощью институт брода использует анализ на псевдовирус.

⁶ Анализ не выявил различий в 7-дневной смертности между пациентами, получавшими плазму с высоким титром, и теми, кто получал плазму с низким титром, в популяция пациентов в целом или в подгруппе пациентов, которые были интубированы. Однако среди них неинтубированные пациенты (примерно две трети проанализированных), летальность в течение 7 дней после операции. переливание крови составило 11% для тех, кто получал плазму с высоким титром, и 14% для тех, кто получал плазму с низким титром. плазма ($P = 0,03$).

³ В пост-специальном анализе пациентов в возрасте

Скачано с сайта

<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>

на 10/14/2020

Рекомендации по лечению COVID-19
106

были пролечены в течение 72 часов после постановки диагноза COVID-19, 7-дневная смертность была ниже среди пациентов кто получал плазму с высоким титром, чем среди тех, кто получал плазму с низким титром (6,3% против 11,3%, соответственно; $P = 0,0008$).

6

Аналогичный анализ эффективности, проведенный клиникой Майо, который не был подвергнут экспертной оценке, включал в себя 3082 участника, получившие одну единицу плазмы из 35 322 участников, получивших плазму через ВП к 4 июля 2020 года. Титры антител измеряли с помощью метода Орто клинической диагностики Анализ COVID-19 IgG и исходы у пациентов, которым переливали низко - (самые низкие 18%), средне - и сравнивали высокий (самый высокий 17%) титр плазмы крови. После корректировки на исходные характеристики 30-дневный период смертность в группе с низким титром составила 29%, а в группе с высоким титром - 25%. До этой разницы дело не дошло статистическая значимость. Как и анализы FDA, анализы пост-специальных подгрупп показали преимущество высокий титр плазмы крови у пациентов пожилого возраста и которые не были интубированы.

10

Ограничения

* Отсутствие необработанного рычага управления ограничивает интерпретацию данных о безопасности и эффективности. Для например, возможность того, что различия в исходах связаны с вредом от плазмы с низким титром

вместо того, чтобы извлечь выгоду из плазмы с высоким титром, нельзя исключать.

- Данные ВП могут быть подвержены множественным путаницам, включая региональные различия и временные различия. тенденции в управлении COVID-19.

- Не существует широко доступного и общепринятого наилучшего теста для измерения нейтрализации антитела и титры антител в выздоравливающей плазме крови пациентов, выздоровевших от COVID-19 очень изменчивы.

* Анализ эффективности опирается на подмножество пациентов с ВП, которые представляют лишь небольшую часть пациентов. кто получал выздоравливающую плазму через ВП.

* Подгруппа, продемонстрировавшая наибольший оцененный эффект между высоким и низким титрами выздоравливающая плазма - пациенты в возрасте в течение 3 дней после постановки диагноза COVID-19 был выбран post hoc путем объединения нескольких правил подмножества что благоприятствовало подгруппам, которые демонстрировали тенденцию к преимуществам плазмы с высоким титром. Этот подход склонен переоценивать лечебный эффект.

* Анализ FDA опирался на 7-дневную смертность, которая может не иметь клинического значения в данном контексте о длительном течении болезни КОВИД-19. Потому что участники этого наблюдательного исследования не были строго соблюдены после того, как они были выписаны из больницы, 30-дневная смертность оценки неопределенны.

Другие клинические исследования выздоравливающей плазмы КОВИД-19

Результаты ретроспективных кейс-контролируемых исследований, оценивавших исходы среди COVID-19

были опубликованы данные о реципиентах выздоравливающей плазмы.

¹¹

В одном из таких исследований пациенты были госпитализированы в период с 24 марта по 8 апреля 2020 года в больнице Маунт-Синай в Нью-Йорке результаты среди 39

последовательные пациенты, получавшие реконвалесцентную плазму с титром анти-спайковых антител SARS-CoV-2,

1: 320 были сопоставлены с результатами среди 156 сопоставленных по склонности контрольных групп. По состоянию на 1 мая 2020 года,

13% реципиентов плазмы и 24% сопоставимых контрольных пациентов умерли ($P = 0,04$, log-rank test),

и 72% и 67% переливаемых пациентов и пациентов контрольной группы, соответственно, были выписаны из больницы.

больница. Анализ подгрупп показал преимущество выздоравливающей плазмы среди пациентов, которые не были

интубировали, имели меньшую продолжительность симптомов и получали терапевтическую антикоагулянтную терапию.

Другое исследование сравнивало выздоравливающую плазму со стандартом

лечения у пациентов с COVID-19, которые были госпитализированы в период с 28 марта по 6 июля 2020 года в восемь Методистских больниц Хьюстона. Результаты для

Скачано с сайта

<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>

на 10/14/2020

Рекомендации по лечению COVID-19

107

первые 136 реципиентов выздоравливающей плазмы, достигших 28-го дня после переливания, были сопоставлены с

результаты для двух наборов показателей склонности совпадали с контрольными на 28-й день после поступления. Анализ

предположена тенденция к увеличению пользы выздоравливающей плазмы, при этом наблюдаются большие различия в смертности

в первую очередь среди подгрупп пациентов, которым переливали кровь рано (т. е. в течение 72 часов после поступления)

с плазмой с высоким титром (т. е. титр анти-спайкового белкового рецептора, связывающего домен $\geq 1:1350$).

¹²

Другие более мелкие, неконтролируемые серии случаев, описывающие клинические исходы у пациентов с COVID-19, имеют сообщалось, а также предполагают, что SAEs являются редкостью после выздоравливающей плазмы COVID-19 лечение.

1,13-18

Клинические данные для других вирусных инфекций

Использование реконвалесцентной плазмы было оценено при других вирусных заболеваниях, таких как ОРВИ, с некоторыми предложение потенциальной выгоды.

19-21

Единственное рандомизированное контролируемое исследование, которое продемонстрировало эффективность исследование выздоравливающей плазмы при инфекционном заболевании проводилось более 40 лет назад, для лечения Аргентинская геморрагическая лихорадка.

22

Никакие выздоравливающие плазменные продукты в настоящее время не одобрены FDA для лечение КОВИДА-19.

Рекомендации

1. Ван Х, го х, Синь Кью и др. Нейтрализующие антитела, реагирующие на SARS-CoV-2 у стационарных пациентов COVID-19 и выздоравливающие пациенты. *Клин Заражает Дис.* 2020. Доступно по адресу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32497196>

.

2. Управление по контролю за продуктами и лекарствами. Разрешение на использование плазмы для выздоравливающих. 2020. Доступно по адресу: <https://www.fda.gov/media/141477/download>

. Дата Обращения 31 Августа 2020 Года.

3. Управление по контролю за продуктами и лекарствами. EUA 26382: памятка о решении по разрешению на чрезвычайное использование (EUA). 2020

Доступно по адресу:

<https://www.fda.gov/media/141480/download>

. Дата Обращения 31 Августа 2020 Года.

4. Gharbharan A, Jordans CSE, GeurtsvanKessel C и др. Восстановительная плазма для КОВИД-19:

рандомизированное клиническое исследование. *медрхив.* 2020;препринт. Доступно по адресу: <https://www.medrxiv.org/>

содержание / 10.1101/2020.07.01. 20139857v1

.

5. Агарвал а, Мукерджи а, Кумар Г и др. Выздоровливающая плазма при лечении умеренного КОВИД-19 в

Индия: открытое многоцентровое рандомизированное контролируемое исследование с параллельным плечом фазы II (PLACID Trial). *медрхив.*

2020;препринт. Доступно по адресу:

<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.09.03.20187252v2>

.

6. Управление по контролю за продуктами и лекарствами. EUA 26382: запрос разрешения на чрезвычайное использование (EUA). 2020. Доступно по адресу:

<https://www.fda.gov/media/141481/download>

.

7. Управление по контролю за продуктами и лекарствами. EUA восстановительной плазмы COVID-19 для лечения COVID-19 у госпитализированных пациентов: информационный бюллетень для медицинских работников. 2020. Доступно по адресу: <https://www.fda.gov/медиа/141478> / скачать
. Дата Обращения 22 Сентября 2020 Года.
8. Li L, Zhang W, Hu Y и др. Влияние восстановительной плазмотерапии на сроки клинического улучшения у больных с тяжелым и опасным для жизни COVID-19: рандомизированное клиническое исследование. *Джама*. 2020. Доступно по адресу: протокол <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32492084>
9. Джойнер М. Дж., Бруно ка, Классен С. А. и др. Обновление безопасности: covid-19 convalescent plasma in 20,000 госпитализированный пациент. Клинические Исследования Майо. 2020. Доступно по адресу: https://mayoclinicproceedings.org/pb/активы/сырье/здоровье%20Advance/журналы/jmcp/jmcp_ft95_6_8.PDF
. Дата Обращения 26 Июня 2020 Года.
10. Joyner MJ, Senefeld JW, Klassen SA и др. Влияние реконвалесцентной плазмы на смертность среди госпитализированных пациенты с COVID-19: начальный трехмесячный опыт. *медрхив*. 2020. Доступно по адресу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32817978>
11. Liu STH, Lin HM, Vaine I и др. Выздоровливающая плазменная терапия тяжелого КОВИД-19: оценка склонности-согласованное контрольное исследование. *Ham Med*. 2020. Доступно по адресу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32934372>
12. Salazar E, Christensen PA, Graviss EA, et al. Лечение коронавирусной болезни 2019 пациентов с
Скачано с сайта
<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>
на 10/14/2020
Рекомендации по лечению COVID-19
108
выздоровливающая плазма выявляет сигнал о значительном снижении смертности. *Am J Pathol*. 2020. Доступно по адресу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32795424>
13. Салазар е, Перес КК, Ашраф м и др. Лечение COVID-19 пациентов с выздоравливающей плазмой в Хьюстоне, Техас. *медрхив*. 2020;препринт. Доступно по адресу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32511574>
14. Ан Жи, Сон Ы, Ли Ш и др. Применение реконвалесцентной плазмотерапии у двух пациентов COVID-19 с острым респираторный дистресс-синдром в Корее. *J Korean Med Sci*. 2020;35 (14):e149. Доступно по адресу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32281317>

15. Pei S, Yuan X, Zhang Z и др. Выздоровливающая плазма для лечения КОВИД-19: китайская стратегия и опыт. *медрхив*. 2020;препринт. Доступно по адресу: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.07.20056440v1>
16. Ye M, Fu D, Ren Y и др. Лечение выздоравливающей плазмой для пациентов COVID-19 в Ухане, Китай. *J Med Virol*. 2020. Доступно по адресу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32293713>
17. Zeng Q, Yu Z, Gou J и др. Влияние выздоравливающей плазмотерапии на вирусную линиюку и выживаемость в КОВИД-19 пациентов. *Журнал инфекционных болезней*. 2020;в печати. Доступно по адресу: <https://academic.ой.com/jid / advance-article/doi / 10.1093 / infdis/jiaa228 / 5826985>
18. Дуань к, Лю б, Ли К и др. Эффективность выздоравливающей плазмотерапии у тяжелых больных COVID-19. *Proc Natl Acad Sci US*. 2020. Доступно по адресу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32253318>
19. Бурнуф т., Радосевич М. лечение тяжелого острого респираторного синдрома с помощью реконвалесцентной плазмы. *Фактория Kong Med J*. 2003;9(4): 309; ответ автора 310. Доступно по адресу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12904626>
20. Чэн и, Вонг Р, Су йо и др. Применение восстановительной плазмотерапии у больных ОРВИ в Гонконге. *Eur J Clin Микробиол Инфицировать Дис*. 2005;24(1):44-46. Доступно по адресу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1561683>
21. Mair-Jenkins J, Saavedra-Campos M, Baillie JK и др. Эффективность выздоравливающей плазмы и гипериммунный иммуноглобулин для лечения тяжелых острых респираторных инфекций вирусной этиологии: а систематический обзор и исследовательский метаанализ. *J Заразить Дис*. 2015;211(1):80-90. Доступно по адресу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25030060>
22. Maiztegui JI, Fernandez NJ, de Damilano AJ. Эффективность иммунной плазмы при лечении аргентинских заболеваний геморрагическая лихорадка и связь между лечением и поздним неврологическим синдромом. *Ланцет*. 1979;2(8154):1216-1217. Доступно по адресу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/92624>

Скачано с сайта

<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>

на 10/14/2020

Рекомендации по лечению COVID-19

109

Иммуноглобулины: специфичные для SARS-CoV-2

Последнее Обновление: 17 Июля 2020 Года

Рекомендация

- Недостаточно данных для того, чтобы группа руководящих принципов лечения COVID-19 рекомендовала либо для или против **тяжелого острого респираторного синдрома коронавирус 2 (SARS-CoV-2) иммуноглобулины** для лечения КОВИД-19.

Обоснование

В настоящее время отсутствуют клинические данные по применению иммуноглобулинов SARS-CoV-2. Оценка испытаний Иммуноглобулины SARS-CoV-2 находятся в стадии разработки, но еще не активны и не регистрируются участниками.

Предлагаемый механизм действия и обоснование применения у пациентов с COVID-19

Концентрированные препараты антител, полученные из Объединенной плазмы, собранной у лиц, которые восстановленный из COVID-19 может быть изготовлен в виде иммуноглобулина SARS-CoV-2, который потенциально может подавлять вирус и изменять воспалительную реакцию. Использование вирусспецифических средств иммуноглобулины для других вирусных инфекций (например, цитомегаловирус [ЦМВ] иммуноглобулин для профилактики посттрансплантационной ЦМВ-инфекции и иммуноглобулина varicella zoster для постэкспозиции профилактика ветряной оспы у лиц с высоким риском) доказала свою безопасность и эффективность; однако существует в настоящее время отсутствуют клинические данные по применению таких препаратов для КОВИД-19. Потенциальные риски могут включать в себя реакции переливания крови. Теоретические риски могут включать антителозависимое усиление инфекции.

клинические данные

Отсутствуют клинические данные о применении иммуноглобулинов SARS-CoV-2 для лечения COVID-19.

Точно так же отсутствуют клинические данные о применении специфического иммуноглобулина или гипериммуноглобулина продукты у пациентов с тяжелым острым респираторным синдромом (торс) или ближневосточным респираторным синдромом синдром (БВРС).

Соображения во время беременности

Патогенспецифические иммуноглобулины используются клинически во время беременности для профилактики опоясывающей ветряной оспы вирус (VZV) и бешенство, а также были использованы в клинических испытаниях методов лечения врожденной ЦМВ инфекция.

Соображения у детей

Гипериммуноглобулин был использован для лечения нескольких вирусных инфекций у детей, в том числе VZV,

респираторно-синцитиальный вирус и ЦМВ; данные об эффективности их применения для других респираторных вирусов ограничены.

Скачано с сайта

<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>

на 10/14/2020

Рекомендации по лечению COVID-19

110

Иммуноглобулины: не специфичные для SARS-CoV-2

Последнее Обновление: 17 Июля 2020 Года

Рекомендация

• Группа рекомендаций по лечению COVID-19 **рекомендует не** использовать нетяжелые острые заболевания. респираторный синдром коронавируса 2 (SARS-CoV-2)-специфический **внутривенный иммуноглобулин (IVIg)** для лечения COVID-19, за исключением клинических испытаний (АИ). Эта рекомендация **не следует исключать** применение внутривенного введения, если иное не указано для лечения осложнений которые возникают в ходе проведения COVID-19.

Обоснование рекомендации

В настоящее время лишь небольшая часть населения США была инфицирована SARS-CoV-2.

Поэтому неизвестно, будут ли продукты, полученные из плазмы доноров, подтверждены без подтверждения

Инфекция SARS-CoV-2 содержит высокий титр нейтрализующих антител к SARS-CoV-2. Кроме того, хотя

другие компоненты крови в ИВИГ могут оказывать общее иммуномодулирующее действие, неясно, оказывают ли они его вообще.

эти теоретические эффекты принесут пользу пациентам с COVID-19.

Клинические данные для COVID-19

Это исследование не было подвергнуто экспертной оценке.

Было проведено ретроспективное, нерандомизированное когортное исследование

IVIg для лечения COVID-19

в период с декабря 2019 по март 2020 года в Китае было открыто восемь лечебных центров. Исследование показало, что нет

разница в 28-дневной или 60-дневной смертности между 174 пациентами, получавшими ИВИГ, и 151 пациентом, получавшим ИВИГ.

ИВИГ так и не получил.

¹

Больше пациентов в группе IVIG имели тяжелое заболевание при поступлении в исследование (71 пациент

[41%] с критическим статусом в группе IVIG против 32 пациентов [21%] в группе без IVIG). Медиана

пребывание в стационаре было более длительным в группе ИВИГ (24 дня), чем в группе без ИВИГ (16 дней), и

медиана продолжительности заболевания также была больше (31 день в группе IVIG против 23 дней в группе без IVIG группа). Анализ подгрупп, который был ограничен тяжелобольными пациентами, показал, что коэффициент смертности составляет 28 дней, что уже не имело значения при 60 днях.

Результаты этого исследования трудно интерпретировать из-за важных ограничений в дизайне исследования.

В частности, пациенты не были рандомизированы для получения либо внутривенного введения, либо без внутривенного введения, а пациенты в Группе IVIG была старше и с большей вероятностью имела ишемическую болезнь сердца, чем те, кто не был в группе IVIG.

Кроме того, в группе IVIG была более высокая доля пациентов с тяжелой болезнью COVID-19 при исследовании вход. Пациенты обеих групп также получали много сопутствующих препаратов для лечения COVID-19.

Соображения во время беременности

ИВИГ обычно используется во время беременности по другим показаниям, таким как иммунная тромбоцитопения с анемией. приемлемый профиль безопасности.

^{2,3}

Соображения у детей

ИВИГ широко применяется у детей для лечения ряда заболеваний, включая Kawasaki болезнь, и вообще безопасна.

⁴

ИВИГ был использован в педиатрических пациентах с COVID-19 и мультиорганом воспалительный синдром у детей (MIS-C), особенно у детей с болезнью Kawasaki, похожей на презентацию, но эффективность IVIG в управлении MIS-C все еще находится в стадии исследования.

Скачано с сайта

<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>

на 10/14/2020

Рекомендации по лечению COVID-19

111

Рекомендации

1. Шао Цзы, Фэн и, Чжун л и др. Клиническая эффективность внутривенной иммуноглобулинотерапии у больных в критическом состоянии с COVID-19: многоцентровое ретроспективное когортное исследование. *медрхив*. 2020;препринт. Доступно по адресу:

[https://www.](https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.11.20061739v2)

[medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.11.20061739v2](https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.11.20061739v2)

.

2. Комитет по практическим бюллетеням-Акушерство. Практический бюллетень ACOG № 207: тромбоцитопения

во время беременности. *Акушер-Гинекол*. 2019;133 (3): e181-e193. Доступно по адресу:

[https://www.ncbi.nlm.nih.gov/](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30801473)

[pubmed/30801473](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30801473)

3. Neunert C, Lim W, Crowther M и др. Американское общество гематологии 2011 доказательная практика руководство по иммунной тромбоцитопении. *Кровь*. 2011;117(16):4190-4207. Доступно по адресу:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21325604>

4. Агарвал с, Агравал ДК. Болезнь Kawasaki: этиопатогенез и новые стратегии лечения. *Expert Rev Clin*

Иммунол. 2017;13(3):247-258. Доступно по адресу:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27590181>

Скачано с сайта

<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>

на 10/14/2020

Рекомендации по лечению COVID-19

112

Мезенхимальные Стволовые Клетки

Последнее Обновление: 9 Октября 2020 Года

Мезенхимальные стволовые клетки являются исследованными продуктами, которые были широко изучены для широкого клинического применения.

применение в регенеративной медицине

¹

и за их иммуномодулирующие свойства.

²

Предполагается, что

мезенхимальные стволовые клетки могут уменьшить острое повреждение легких и подавить клеточно-опосредованное воспаление

реакция, вызванная тяжелым острым респираторным синдромом коронавируса 2 (SARS-CoV-2).

Рекомендация

• Группа рекомендаций по лечению COVID-19 **рекомендует**

не использовать мезенхимальный ствол

клетки для лечения COVID-19, за исключением клинических испытаний (AII).

Обоснование рекомендации

Никакие мезенхимальные стволовые клетки не одобрены Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) для лечения

из COVID-19. Недостаточно данных для оценки роли мезенхимальных стволовых клеток в лечении

из COVID-19.

Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и

медикаментов недавно выпустило несколько предупреждений о том, что пациенты

потенциально уязвимы для стволовых клеток

лечение, которое является незаконным и потенциально вредным.

³

В настоящее время производится несколько продуктов, полученных из пуповинной крови

лицензировано FDA для таких показаний, как лечение рака (например, трансплантация стволовых клеток) или редких генетические заболевания, и как строительные леса для дефектов хряща и раневых лож. Ни один из этих продуктов не является одобрен для лечения COVID-19 или любого другого вирусного заболевания.

4

В Соединенных Штатах мезенхимальные стволовые клетки **не должны использоваться** для лечения COVID-19 вне одобренных FDA клинических испытаний, расширенные программы доступа, или экстренное следственное применение новых лекарств (АИИ).

Обоснование использования в COVID-19

Мезенхимальные стволовые клетки-это мультипотентные взрослые стволовые клетки, которые присутствуют в большинстве тканей человека, включая пуповину. Мезенхимальные стволовые клетки могут самообновляться путем деления и могут дифференцироваться в различные типы тканей, включая остеобласты, хондробласты, адипоциты, гепатоциты и другие, что привело к активной программе клинических исследований в области регенеративной медицины. Предполагается, что мезенхимальные стволовые клетки могут уменьшить острое повреждение легких и подавить клеточно-опосредованное воспаление реакция, индуцированная SARS-CoV-2. Кроме того, мезенхимальным стволовым клеткам не хватает ангиотензина-рецептор преобразующего фермента 2, который SARS-CoV-2 использует для проникновения вируса в клетки; следовательно, мезенхимальный стволовые клетки устойчивы к инфекции.

5,6

клинические данные

Данные, подтверждающие использование мезенхимальных стволовых клеток у пациентов с вирусными инфекциями, в том числе Инфекция SARS-CoV-2, ограничиваются отчетами о случаях заболевания и небольшими открытыми исследованиями.

Клинические данные для COVID-19

* В пилотном исследовании внутривенной трансплантации мезенхимальных стволовых клеток в Китае приняли участие 10 пациентов с подтвержденным COVID-19 классифицированным в соответствии с Национальной комиссией здравоохранения Китая критерии как критический, тяжелый или распространенный тип. Семь пациентов (один с критическим заболеванием, четверо с тяжелое заболевание, и двое с заболеванием общего типа) получали мезенхимальные стволовые клетки; трое пациентов при тяжелой болезни получали плацебо. Все семь пациентов, получавших мезенхимальные стволовые клетки восстановленный. Среди трех тяжелобольных пациентов контрольной группы один умер, у одного развился острый респираторный синдром дистресс-синдром (ОРЗ), и один оставался стабильным с тяжелым заболеванием.

7

Скачано с сайта

<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>

на 10/14/2020

Рекомендации по лечению COVID-19

113

- Небольшое клиническое исследование оценивало инфузию мезенхимальных стволовых клеток пуповины человека (hUC-MSC) у пациентов с тяжелым COVID-19, которые не ответили на стандартную терапию ухода после 7 до 10 дней лечения. Стандарт лечебной терапии включал дополнительный кислород, умифеновир/ осельтамивир, антибиотики, если это необходимо, и глюкокортикостероиды. Исследование было задумано как рандомизированное контролируемое исследование; однако из-за отсутствия достаточного количества ГУК-мск оно не было возможным рандомизировать участников, как и планировалось изначально. Среди 41 пациента, имеющих право на участие в ходе исследования 12 человек получали инфузию ГУК-МСК, а 29 - только стандартную терапию. То исследуемые вооружения были хорошо сбалансированы с учетом демографических характеристик, результатов лабораторных испытаний, и тяжесть заболевания. Все 12 участников, получивших инфузию hUC-MSC, выздоровели без нуждающихся в искусственной вентиляции легких и были выписаны домой, тогда как четверо пациентов, получивших только стандартные методы лечения прогрессировали до критического заболевания, требующего механической вентиляции легких, и трое из этих пациентов умерли. Эти результаты не являются статистически значимыми и интерпретация исследование ограничено отсутствием рандомизации и небольшим размером выборки.

8

Клинические данные для других вирусных инфекций

- В открытом исследовании мезенхимальных стволовых клеток для лечения гриппа H7N9 в Китае, 17 пациентов получали лечение мезенхимальными стволовыми клетками плюс стандарт медицинской помощи, а 44 пациента - лечение мезенхимальными стволовыми клетками плюс стандарт медицинской помощи. получил только стандарт ухода. В группе мезенхимальных стволовых клеток умерло три пациента (17,6%) ; в контрольной группе умерло 24 пациента (54,5%). 5-летнее наблюдение было ограничено пятью пациентами в группа мезенхимальных стволовых клеток. Никаких проблем с безопасностью выявлено не было.

9

проведение клинических испытаний

Видеть

[ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov)

для получения списка клинических испытаний, оценивающих мезенхимальные стволовые клетки для лечения covid-19, covid-19-родственных ОРЗ и covid-19-ассоциированных мультиорганных систем воспаления

синдром у детей (MIS-C).

отрицательные последствия

Риски, связанные с переливанием мезенхимальных стволовых клеток, по-видимому, редки. Потенциальный риск включают в себя неспособность клеток работать должным образом, потенциал для размножения мезенхимальных стволовых клеток или изменение в неподходящие типы клеток, загрязнение продукта, рост опухолей, инфекций, тромбов образование, и реакции места администрации.

10

Соображения во время беременности

Недостаточно данных для оценки риска использования мезенхимальных стволовых клеток во время беременности.

Соображения у детей

Недостаточно данных об эффективности и безопасности применения мезенхимальных стволовых клеток у детей.

Рекомендации

1. Samsonraj RM, Raghunath M, Nurcombe V, Hui JH, van Wijnen AJ, Cool SM. Краткий обзор: многогранный

характеристика мезенхимальных стволовых клеток человека для использования в регенеративной медицине. *Стволовые Клетки Transl Med.*

2017;6(12):2173-2185. Доступно по адресу:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29076267>

.

2. Li N, Hua J. взаимодействие мезенхимальных стволовых клеток с иммунной системой. *Cell Mol Life Sci.*

2017;74(13):2345-2360. Доступно по адресу:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28214990>

.

3. Управление по контролю за продуктами и лекарствами. FDA предупреждает о лечении стволовыми клетками. 2019. Доступно по адресу:

<https://www.fda.gov/>

[потребители/consumer-updates/fda-warns-about-stem-cell-therapies](https://www.fda.gov/consumer-updates/fda-warns-about-stem-cell-therapies)

. Дата Обращения 26 Июня 2020 Года.

Скачано с сайта

<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>

на 10/14/2020

Рекомендации по лечению COVID-19

114

4. Управление по контролю за продуктами и лекарствами. Одобрены продукты клеточной и генной терапии. 2019. Доступно по адресу:

протокол <https://>

[www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/cellular-gene-therapy-products/approved-cellular-and-gene-](https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/cellular-gene-therapy-products/approved-cellular-and-gene-therapy-)

[therapy-](https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/cellular-gene-therapy-products/approved-cellular-and-gene-therapy-)

[продукты](https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/cellular-gene-therapy-products/approved-cellular-and-gene-therapy-)

. Дата Обращения 26 Июня 2020 Года.

5. Lukomska B, Stanaszek L, Zuba-Surma E, Legosz P, Sarzynska S, Dreła K. проблемы и противоречия в терапии мезенхимальными стволовыми клетками человека. *Стволовые Клетки Int.* 2019. Доступно по адресу:

[https://www.ncbi.nlm.nih.gov/](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31093291)

[pubmed/31093291](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31093291)

.

6. Шетти АК. Инфузия мезенхимальных стволовых клеток показывает перспективность борьбы с коронавирусом (COVID-19)-индуцированным пневмония. *Стареющий Дис.* 2020;11(2):462-464. Доступно по адресу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32257554>
7. Ленг з, Чжу Р, Хоу В и др. Трансплантация мезенхимальных стволовых клеток ACE2(-) улучшает исход лечения. пациенты с пневмонией КОВИД-19. *Стареющий Дис.* 2020;11(2):216-228. Доступно по адресу: <https://www.ncbi.nlm.национальные институты здравоохранения.gov/pubmed/32257537>
8. Shu L, Niu C, Li R и др. Лечение тяжелого КОВИД-19 мезенхимальными стволовыми клетками пуповины человека. *Стволовые Клетки Res Ther.* 2020;11(1):361. Доступно по адресу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32811531>
9. Chen J, Hu C, Chen L и др. Клиническое исследование мезенхимальных стволовых клеток для лечения острого респираторного дистресса синдром, вызванный эпидемической инфекцией гриппа А (H7N9), намек на лечение COVID-19. *Инженерия (Пекин)*. 2020. Доступно по адресу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32292627>
10. Центры по контролю и профилактике заболеваний. Продукты стволовых клеток и экзосом. 2019. Доступно по адресу: <https://www.cdc.gov/hai/outbreaks/stem-cell-products.html>
- . Дата Обращения 26 Июня 2020 Года.
Скачано с сайта <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/> на 10/14/2020
Рекомендации по лечению COVID-19
115

Иммуномодуляторы в стадии оценки для лечения КОВИД-19

Последнее Обновление: 27 Августа 2020 Года

Сводные Рекомендации

Дексаметазон

• На основе предварительного отчета о рандомизированной оценке исследования Covid-19 Therapy (RECOVERY) trial, в COVID-19 принципы лечения панель (панели) рекомендует использовать **дексаметазон** 6 мг в сутки в течение

10 дней или до выписки из стационара, что наступит раньше, для лечения COVID-19 у госпитализированных пациентов

, которые находятся на искусственной вентиляции легких (**ИИ**) и у госпитализированных пациентов, которые нуждаются в дополнительном кислороде, но не механической приточно-вытяжной вентиляцией (**Би**).

* Группа **рекомендует не** использовать **дексаметазон** для лечения COVID-19 у пациентов, которым не требуется дополнительный кислород (**ИИ**).

• Если дексаметазон недоступен, группа рекомендует использовать альтернативные глюкокортикоиды, такие как **преднизолон**.

метилпреднизолонили гидрокортизон (см. дополнительные соображения в разделе

Кортикостероиды

секция дозирования

рекомендации) (АШ).

Другие иммуномодуляторы

нет достаточных данных для того, чтобы группа рекомендовала либо за, либо против использования следующих иммуномодуляторов

для лечения COVID-19:

* Ингибиторы интерлейкина (Ил)-1 (например, **анакинра**)

* **Интерферон бета** для лечения ранних (т. е.

Группа **рекомендует against** использовать следующие иммуномодуляторы для лечения COVID-19, за исключением

клинических испытаний:

• Моноклональные антитела против рецептора IL-6 (например, **сарилумаб, тоцилизумаб**) или моноклональные антитела против IL-6

(**силтуксимаб**) (Би).

* **Интерфероны (Альфа или бета)** для лечения тяжелобольных или тяжелобольных пациентов с COVID-19 (АШ).

* Ингибиторы тирозинкиназы Брутона (например, **акалабрутиниб, ибрутиниб, занубрутиниб**) и ингибиторы киназы Януса (например,,

барицитиниб, руксолитиниб, тофацитиниб) (АШ).

Рейтинг рекомендаций: А = сильный; В = умеренный; С = необязательный

рейтинг доказательств: I = одно или несколько рандомизированных исследований с клиническими исходами и / или подтвержденными лабораторными конечными точками;

II = одно или несколько хорошо разработанных, неслучайных исследований или наблюдательных когортных исследований; III = экспертное заключение

Скачано с сайта

<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>

на 10/14/2020

Рекомендации по лечению COVID-19

116

Кортикостероиды

Последнее Обновление: 27 Августа 2020 Года

У пациентов с тяжелой формой COVID-19 может развиваться системная воспалительная реакция, которая может привести к поражению легких травма и мультисистемная дисфункция органов. Было высказано предположение, что мощные противовоспалительные эффекты

кортикостероиды могут предотвратить или смягчить эти вредные

эффекты. Рандомизированная оценка

Covid-19 Therapy (RECOVERY) trial, многоцентровое рандомизированное открытое исследование у госпитализированных пациентов

пациенты с COVID-19, показали, что смертность была ниже среди пациентов, которые были

рандомизированы для получения дексаметазона, чем среди тех, кто получал стандартную медицинскую помощь.

1

Эта выгода

наблюдался у пациентов, которым при поступлении требовался дополнительный кислород. Отсутствие пользы от дексаметазона

был замечен у пациентов, которые не нуждались в дополнительном кислороде при поступлении. Подробности восстановления

испытания обсуждаются в клинических данных на сегодняшний день ниже.

1

Рекомендации для пациентов с COVID-19

- На основе предварительного отчета о ходе восстановительного испытания лечение КОВИД-19

Группа руководящих принципов (the Panel) рекомендует использовать **дексаметазон** 6 мг в день в течение 10 дней или до выписки из больницы, в зависимости от того, что наступит раньше, для лечения КОВИД-19 в стационаре

пациенты с механической вентиляцией **легких (III)** и госпитализированные пациенты, которым требуется дополнительный кислород, но которые не вентилируются механически **(VI)**.

* Группа **рекомендует не использовать дексаметазон** для лечения КОВИД-19 у пациентов

которые не нуждаются в дополнительном кислороде **(III)**.

- Если **дексаметазон** недоступен, группа рекомендует использовать альтернативные глюкокортикоиды, такие как как **преднизолон, метилпреднизолонили гидрокортизон** (см. дополнительные соображения ниже для рекомендации по дозированию) **(AIII)**.

Обоснование применения у пациентов с COVID-19

При применении кортикостероидов сообщалось как о благоприятных, так и о неблагоприятных клинических исходах (главным образом преднизолон или метилпреднизолон) у пациентов с другими легочными инфекциями. У пациентов с

Пневмоцистная пневмония и гипоксия, терапия преднизолоном снижали риск летального исхода;

²

однако,

во вспышках других новых коронавирусных инфекций (например, ближневосточного респираторного синдрома [БВРС] и тяжелый острый респираторный синдром (торс)), кортикостероидная терапия была связана с отсроченным вирусом

Полная распродажа.

^{3,4}

При тяжелой пневмонии, вызванной вирусами гриппа, кортикостероидная терапия, по-видимому, приводит к более тяжелым клиническим исходам, включая вторичную бактериальную инфекцию и смерть.

⁵

Кортикостероиды были изучены у тяжелобольных пациентов с острым респираторным дистресс-синдромом (ОРЗ) с противоречивыми результатами.

⁶⁻⁸

Семь рандомизированных контролируемых исследований, в которые был включен 851 пациент

оценено применение кортикостероидов у больных ОРЗ.

⁷⁻¹³

Мета-анализ результатов этих исследований

продемонстрировано, что по сравнению с плацебо кортикостероидная терапия снижает риск смертности от всех причин

(отношение риска 0,75; 95% Ди 0,59-0,95) и продолжительность искусственной вентиляции легких (средняя разница -4,93 дней; 95% Ди, от -7,81 до -2,06 дней).

^{14,15}

Мониторинг, побочные эффекты и лекарственные взаимодействия

* Клиницисты должны внимательно следить за пациентами с COVID-19, которые получают дексаметазон в течение побочных эффектов (например, гипергликемия, вторичные инфекции, психические эффекты, аваскулярный некроз).

* Длительное применение системных кортикостероидов может увеличить риск реактивации латентных инфекций.

(например, вирус гепатита В [HBV], герпесвирусные инфекции, стронгилоидоз, туберкулез).

Скачано с сайта

<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>

на 10/14/2020

Рекомендации по лечению COVID-19

117

* Риск реактивации латентных инфекций при 10-дневном курсе дексаметазона (6 мг однократно

ежедневно) не имеет четкого определения. При назначении дексаметазона необходимо проводить соответствующий скрининг и лечение

для снижения риска гиперинфекции Стронгилоидами у пациентов с высоким риском развития стронгилоидоза (напр.,

пациенты из тропических, субтропических или теплых умеренных регионов или те, кто занимается сельским хозяйством

следует рассмотреть возможность молниеносной реактивации HBV.

¹⁶⁻¹⁹

* Дексаметазон является умеренным индуктором цитохрома P450 (CYP) 3A4. Как таковой, он может уменьшить

концентрация и потенциальная эффективность сопутствующих препаратов, являющихся субстратами CYP3A4.

Клиницисты должны пересмотреть режим приема лекарств пациентом, чтобы оценить потенциальные взаимодействия.

* Совместное применение ремдесивира и дексаметазона формально не изучалось, но клинически

значительное фармакокинетическое взаимодействие не прогнозируется.

* Дексаметазон следует продолжать принимать в течение 10 дней или до выписки из больницы, в зависимости от того, что именно прийти первым.

дополнительные факторы

• Следует ли использовать другие кортикостероиды (например, преднизолон, метилпреднизолон, гидрокортизон) для лечение COVID-19 обеспечивает ту же пользу, что и Дексаметазон, неясно. Итого ежедневно

эквивалентность дозы этих препаратов дексаметазону 6 мг (перорально или внутривенно [IV])

20

то:

* Преднизолон 40 мг

• Метилпреднизолон 32 мг

• Гидрокортизон 160 мг

* Период полувыведения, продолжительность действия и частота введения кортикостероидов различаются.

* *Кортикостероид длительного действия:* дексаметазон; период полувыведения: от 36 до 72 часов, вводят один раз в день.

* *Кортикостероиды промежуточного действия:* преднизолон и метилпреднизолон; период полувыведения: от 12 до 36 часов, вводят один раз в день или в двух разделенных дозах ежедневно.

* *Кортикостероид короткого действия:* гидрокортизон; период полувыведения: от 8 до 12 часов, вводят через два-четыре часа. разделенные дозы ежедневно.

* Гидрокортизон обычно используется для лечения септического шока у пациентов с COVID-19; пожалуйста обратитесь к

[интенсивная терапия](#)

Раздел для получения дополнительной информации. В отличие от других кортикостероидов ранее изученный при ОРЗ дексаметазон не обладает минералокортикоидной активностью и поэтому оказывает минимальное влияние на натриевый баланс и объем жидкости.

¹⁰

[Соображения во время беременности](#)

Короткий курс бетаметазона и дексаметазона, которые, как известно, проникают через плаценту, проводится регулярно. применяется для уменьшения неонатальных осложнений недоношенности у женщин с угрозой преждевременных родов.

^{21,22}

Учитывая потенциальную пользу снижения материнской смертности и низкий риск неблагоприятных последствий для плода, короткий курс терапии дексаметазоном группа рекомендует применять **дексаметазон** у госпитализированных пациентов. беременные женщины с COVID-19, которые механически вентилируются (**АИ**) или которым требуется дополнительная вентиляция. кислород, но которые не вентилируются механически (**ВИ**).

[Соображения у детей](#)

Безопасность и эффективность дексаметазона или других кортикостероидов для лечения COVID-19 имеют не был достаточно оценен у педиатрических пациентов. Важно отметить, что процесс восстановления не включал в себя значительное число педиатрических пациентов, а показатели смертности значительно ниже среди педиатрических пациентов.

больных с КОВИД-19, чем среди взрослых больных с этим заболеванием. Таким образом, осторожность оправдана, когда

Скачано с сайта

<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>

на 10/14/2020

Рекомендации по лечению COVID-19

118

экстраполяция результатов этого исследования на пациентов в возрасте Дексаметазон может быть полезен у педиатрических пациентов с респираторным заболеванием КОВИД-19, которым требуется искусственная вентиляция легких. Воспользуйся дексаметазона у пациентов, которым требуются другие формы дополнительной кислородной поддержки, должно быть рассматривается на индивидуальной основе и, как правило, не рекомендуется для педиатрических пациентов, которым требуется только низкие уровни кислородной поддержки (то есть только носовая канюля). Для оценки необходимы дополнительные исследования применение стероидов для лечения КОВИД-19 у педиатрических больных, в том числе для мультисистемного лечения воспалительный синдром у детей (МИС-с).

[Клинические данные на сегодняшний день](#)

Многоцентровое рандомизированное контролируемое исследование дексаметазона в сравнении со стандартом лечения в США госпитализированный пациент

дизайн исследования

Исследование восстановления-это непрерывное, многоцентровое, открытое, адаптивное исследование, спонсируемое Национальным Медицинское обслуживание в Соединенном Королевстве. Подходящие участники были рандомизированы, чтобы получить один из нескольких потенциальные методы лечения COVID-19 плюс стандарт ухода или только стандарт ухода. В одном из исследование arms, дексаметазон 6 мг ежедневно вводили либо перорально, либо внутривенно в течение 10 дней или до выписки из больницы, в зависимости от того, что наступит раньше. Первичной конечной точкой исследования была смертность от всех причин при

Через 28 дней после рандомизации. Вторичные конечные точки включали время до выписки из больницы, специфичное для конкретной причины летальность, потребность в заместительной почечной терапии, серьезные нарушения сердечного ритма, а также прием и продолжительность ИВЛ.

1
изучаемая популяция

Госпитализированные пациенты в Соединенном Королевстве с клинически подозрением на COVID-19 или лабораторно-подтвержденная тяжелая инфекция коронавируса 2 острого респираторного синдрома (SARS-CoV-2) имела право на получение зачисление. Пациенты не были включены в исследование дексаметазона arm (или включены в анализ), если

их врачи определили, что риск участия был слишком велик, основываясь на их истории болезни или что терапия кортикостероидами была показана. Вербовка в руку дексаметазона была остановлена руководящий комитет исследования 8 июня 2020 года, когда было набрано достаточное количество участников для оценки польза терапии дексаметазоном. предварительный результат

Характеристики участников:

* Предварительный анализ включал 6425 участников: 2104 участника в группе дексаметазона

и 4321 в стандарте ухода только за рукой.

* Инфекция SARS-CoV-2 была подтверждена лабораторными исследованиями у 89% участников.

* Средний возраст участников составил 66,1 года, 64% участников были мужчинами, а 56% имели по крайней мере, одна серьезная сопутствующая патология, включая 24% больных сахарным диабетом.

• При зачислении 16% участников нуждались в инвазивной механической вентиляции легких или экстракорпоральной мембранная оксигенация, 60% получили дополнительный кислород, но не инвазивную вентиляцию, и 24% не требовали добавления кислорода.

* Немногие участники получали ремдесивир, гидроксихлорохин, лопинавир/ритонавир или тоцилизумаб (0% до 3% участников в обеих руках); примерно 8% участников только в стандарте ухода

АРМ получил дексаметазон после рандомизации. Применение азитромицина было сбалансировано в обеих руках (24% в руке дексаметазона против 25% в руке стандарта ухода самостоятельно).

Анализ конечных точек исследования:

• В целом, 22,9% участников в руке дексаметазона и 25,7% в стандарте ухода самостоятельно

АРМ умер в течение 28 дней после поступления в исследование (скорректированное по возрасту соотношение показателей 0,83; 95% Ди 0,75-0,93; *P* 0.001).

Скачано с сайта

<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>

на 10/14/2020

Рекомендации по лечению COVID-19

119

• Выявлена взаимосвязь между исходной тяжестью COVID-19 и лечебным эффектом препарата. дексаметазон.

* Преимущество выживания оказалось наибольшим среди участников, которым требовалась инвазивная механическая обработка.

вентиляция легких при рандомизации: 29,3% участников группы дексаметазона умерли в течение 28 дней.

дни регистрации по сравнению с 41,4% в стандарте ухода только arm (коэффициент скорости 0,64; 95% CI, 0.51–0.81).

- Среди пациентов, которым требовался дополнительный кислород, но не механическая вентиляция легких; зачисление, 23,3% участников в руку дексаметазона и 26,2% в стандарт ухода одна рука умерла в течение 28 дней с момента поступления (коэффициент частоты 0,82; 95% Ди, 0,72–0,94).

- Среди участников, которые не нуждались в кислородной терапии, не наблюдалось никакого преимущества для выживания. зачисление; 17,8% участников в руку дексаметазона и 14,0% в стандарт ухода одна рука умерла в течение 28 дней после регистрации (коэффициент частоты 1,19; 95% Ди, 0,91–1,55).

- * Риск прогрессирования инвазивной механической вентиляции легких был ниже в группе дексаметазона чем в группе только стандартного ухода (коэффициент скорости 0,77; 95% Ди 0,62–0,95).

- Результаты по нескольким вторичным конечным точкам (например, смертность от конкретных причин, необходимость замены почек, крупная сердечная аритмия) пока не сообщалось.

Ограничения

- * Исследование было рандомизированным, но открытым.

- В настоящем предварительном отчете представлены результаты по ключевым вторичным конечным точкам, потенциальным неблагоприятным явлениям и эффективность дексаметазона в ключевых подгруппах (например, у пациентов с сопутствующими заболеваниями) не была доказана сообщается.

- * Участники исследования с COVID-19, которые, по словам их поставщиков, нуждались в кислороде, но не искусственная вентиляция легких представляла собой гетерогенную группу пациентов по степени тяжести их состояния. болезнь; неясно, будет ли использование дексаметазона полезно для других подмножеств участников (например, те, кому требуется более низкий, а не более высокий уровень дополнительного кислорода). Были и такие нет стандартизированных или объективных критериев для добавления кислорода.

- * При рандомизации возрастное распределение участников различалось по респираторному статусу. То участники, получившие искусственную вентиляцию легких, с большей вероятностью были старше Среди участники, которые были в возрасте >80 лет, только 1% были механически вентилируемы, в то время как 62% и 37% находились в кислородной группе и не имели кислородной группы соответственно. Следовательно, выгода от выживания

применение дексаметазона у механически вентилируемых пациентов в возрасте >80 лет неизвестно.

* Ремдесивир был использован только у пяти пациентов в ходе исследования восстановления; таким образом, безопасность и эффективность совместного применения ремдесивира и дексаметазона неизвестна.

• Очень немногие педиатрические или беременные пациенты с COVID-19 были включены в исследование восстановления; таким образом, безопасность и эффективность дексаметазона для лечения COVID-19 у детей или у беременных особи неизвестны.

Толкование

У пациентов с тяжелой формой COVID-19, которым требовалась кислородная поддержка, применение дексаметазона 6 мг в сутки на срок до 10 дней снижена смертность на 28 дней по предварительному анализу. Польза дексаметазона наиболее ярко это проявлялось у госпитализированных пациентов, которые подвергались механической вентиляции легких. Там никто не наблюдался польза дексаметазона у пациентов, которым не требовалась кислородная поддержка. Дальнейшая ясность в отношении смертности от дексаметазона зависит от исходного уровня оксигенации, возраста, пола, сопутствующих заболеваний и/или продолжительность симптомов будет лучше информировать о применении этих результатов. Более подробная информация о безопасности дексаметазона и более длительное последующее наблюдение помогли бы в интерпретации этого исследования.

Скачано с сайта

<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>

на 10/14/2020

Рекомендации по лечению COVID-19

120

Другие клинические исследования применения кортикостероидов в COVID-19

Меньшие ретроспективные когортные и тематические серии исследований дали противоречивые результаты относительно эффективности кортикостероиды для лечения COVID-19.

23

Несколько исследований продемонстрировали клиническую пользу использование низких доз метилпреднизолона в начале течения инфекции, включая более быстрое разрешение гипоксия, меньшая потребность в искусственной вентиляции легких, меньшее количество перемещений в отделение интенсивной терапии и более короткий срок пребывания в больнице остается.

24

Кроме того, другие исследования предполагают преимущество кортикостероидов в снижении общей смертности у детей.

пациенты с умеренными заболеваниями, тяжелыми заболеваниями и ОРЗ,

25-29

что согласуется с результатами исследования

Исследование восстановления.

И наоборот, результаты, представленные для других исследований, включая

метаанализ 15 исследований у пациентов с
коронавирусные инфекции (например, COVID-19, SARS, MERS)

³⁰

и ретроспективный обзор тяжелобольных
пациенты с COVID-19 предполагают повышенный риск мультиорганной
дисфункции и отсутствие летального исхода
(и потенциально повышенный риск смерти) при применении кортикостероидов.

³¹

Эти результаты исследования следует интерпретировать с осторожностью, так как
они носят ретроспективный характер и имеют
методологические вопросы.

проведение клинических испытаний

В настоящее время проводится несколько клинических испытаний по оценке
кортикостероидов для лечения КОВИД-19
или в разработке. Пожалуйста смотрите

[ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov)

для получения самой последней информации.

Рекомендации

1. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS и др. Дексаметазон у
госпитализированных пациентов
с КОВИД-19-предварительный отчет. *N Engl J Med.* 2020. Доступно по адресу:
[https://www.ncbi.nlm.nih.gov/
pubmed/32678530](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32678530)

.

2. Bozzette SA, Sattler FR, Chiu J и др. Контролируемое исследование раннего
дополнительного лечения кортикостероидами
для Пневмоцист каринии пневмонии при синдроме приобретенного
иммунодефицита. Калифорнийское Сотрудничество
группа лечения. *N Engl J Med.* 1990;323(21):1451-1457. Доступно по адресу:
[https://www.ncbi.nlm.nih.gov/
pubmed/2233917](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2233917)

.

3. Араби YM, Мандура Y, Аль-Хамид F и др. Кортикостероидная терапия для тяжелобольных
пациентов с Ближнего Востока
респираторный синдром. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018;197(6):757-767. Доступно по адресу:
[https://www.ncbi.nlm.
nih.gov/pubmed/29161116](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29161116)

.

4. Stockman LJ, Bellamy R, Garner P. SARS: систематический обзор эффектов лечения. *PLoS
Med.* 2006;3 (9): e343.
Доступно по адресу:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16968120>

.

5. Родриго с, Леонарди-Би Джей, Нгуен-Ван-там Джей, Лим ус. Кортикостероиды как
вспомогательная терапия в
лечение гриппа. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;3: CD010406. Доступно по адресу:
[https://www.ncbi.nlm.
nih.gov/pubmed/26950335](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26950335)

.

6. Meduri GU, Bridges L, Shih MC, Marik PE, Semieniuk RAC, Kosak M. пролонгированное глюкокортикоидное лечение ассоциируется с улучшением исходов ОРЗ: анализ данных отдельных пациентов из четырех рандомизированных исследований и пробный метаанализ обновленной литературы. *Реанимация Мед.* 2016;42(5):829-840. Доступно по адресу:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26508525>
7. Meduri GU, Golden E, Freire AX и др. Инфузия метилпреднизолона при ранних тяжелых ОРЗ: результаты исследования рандомизированное контролируемое исследование. *Грудь.* 2007;131(4):954-963. Доступно по адресу:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17426195>
8. Steinberg KP, Hudson LD, Goodman RB и др. Эффективность и безопасность кортикостероидов при персистирующей острой форме заболевания респираторный дистресс-синдром. *N Engl J Med.* 2006;354(16):1671-1684. Доступно по адресу:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16625008>
9. Liu L, Li J, Huang YZ и др. [Влияние стрессовой дозы глюкокортикоида на больных острыми респираторными заболеваниями
Скачано с сайта
<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>
на 10/14/2020
Рекомендации по лечению COVID-19
121
дистресс-синдром в сочетании с критической болезнью, связанной с недостаточностью кортикостероидов. *Чжунхуа Нэй Ке За Чжи.* 2012;51(8):599-603. Доступно по адресу:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23158856>
10. Вильяр Дж, Феррандо с, Мартинес Д и др. Лечение дексаметазоном острого респираторного дистресс-синдрома: многоцентровое рандомизированное контролируемое исследование. *Ланцет Респир Мед.* 2020;8(3):267-276. Доступно по адресу:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32043986>
11. Резк на, Ибрагим АМ. Эффекты метилпреднизолона при ранних ОРЗ. *Egunem J Chest Dis Tuberc.* 2013;62(1):167-172. Доступно по адресу:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0422763813000265>
12. Tongyoo S, Permpikul C, Mongkolpun W и др. Лечение гидрокортизоном при раннем остром сепсисе, ассоциированном с сепсисом респираторный дистресс-синдром: результаты рандомизированного контролируемого исследования. *Крит Заботится.* 2016;20(1):329. Доступно около:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27741949>
13. Zhao WB, Wan SX, Gu DF, Shi B. терапевтический эффект ингаляции глюкокортикоидов при легочном фиброзе

- Пациенты с ОРЗ. *Медицинская J китайская Народно-освободительная армия*. 2014;39(9):741-745. Доступно по адресу:
<http://www.plamj.org/index.php/plamj/article/view/1009>
- .
14. Маммен МЮ, Арьял к, Альхаззани ж, Александр Пе. Кортикостероиды для пациентов с острым респираторным дистрессом синдром: систематический обзор и метаанализ рандомизированных исследований. *Пол Арч Интерн Мед*. 2020;130(4):276-286. Доступно по адресу:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32186831>
- .
15. Alhazzani W, Moller MH, Arabi YM и др. Выжившая кампания по борьбе с сепсисом: руководство по ведению тяжелобольных взрослых с коронавирусной болезнью 2019 года (COVID-19). *Crit Care Med*. 2020;48 (6): e440-e469. Доступно по адресу:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32224769>
- .
16. Stauffer WM, Alpern JD, Walker PF. КОВИД-19 и Дексаметазон: потенциальная стратегия, чтобы избежать гиперинфекция стронгилоидами, связанными со стероидами. *Джама*. 2020. Доступно по адресу:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32761166>
- .
17. Liu J, Wang T, Cai Q и др. Продольные изменения функции печени и реактивация гепатита В при COVID-19 пациенты с уже существующей хронической инфекцией HBV. *Гепатол Рез*. 2020. Доступно по адресу:
<https://www.ncbi.nlm.национальные институты здравоохранения.gov/pubmed/32761993>
- .
18. Центры по контролю и профилактике заболеваний. Паразиты-стронгилоиды: ресурсы для медицинских работников. 2020. Доступно по адресу:
https://www.cdc.gov/parasites/strongyloides/health_professionals/index.html
. Доступный
14 августа 2020 года.
19. Lier AJ, Tuan JL, Davis MW и др. Клинический случай: диссеминированный стронгилоидоз у пациента с COVID-19. *Am J Trop Med Hyg*. 2020. Доступно по адресу:
<http://www.ajtmh.org/content/journals/10.4269/ajtmh.20-0699>
- .
20. Czock D, Keller F, Rasche FM, Haussler U. Фармакокинетика и фармакодинамика системного действия назначают глюкокортикоиды. *Клин Фармакокинет* . 2005;44(1):61-98. Доступно по адресу:
<https://www.ncbi.nlm.национальные институты здравоохранения.gov/pubmed/15634032>
- .
21. Лиггинс Г. К., Хоуи Р. Н. Контролируемое исследование предродовой глюкокортикоидной терапии для профилактики респираторный дистресс-синдром у недоношенных детей. *Педиатрия*. 1972;50(4):515-525. Доступно по адресу:
<https://www>.

[ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4561295](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4561295)

22. Gyamfi-Bannerman C, Thom EA, Blackwell SC и др. Дородовой бетаметазон для женщин с риском позднего развития преждевременные роды. *N Engl J Med.* 2016;374(14):1311-1320. Доступно по адресу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26842679>

23. Keller MJ, Kitsis EA, Arora S и др. Влияние системных глюкокортикоидов на смертность или искусственную вентиляцию легких у пациентов с COVID-19. *J Hosp Med.* 2020;15(8):489-493. Доступно по адресу: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32804611>

24. Wang Y, Jiang W, He Q и др. Ретроспективное когортное исследование терапии метилпреднизолоном у тяжелых пациентов с пневмонией КОВИД-19. *Сигнальный Преобразователь Цели Ther.* 2020;5(1):57. Доступно по адресу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32341331>

25. Wu C, Chen X, Cai Y и др. Факторы риска, связанные с острым респираторным дистресс-синдромом и смертью в пациенты с коронавирусной болезнью 2019 года пневмония в Ухане, Китай. *Джама интерн мед.* 2020;180(7):1-11.

Скачано с сайта

<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>
на 10/14/2020

Рекомендации по лечению COVID-19
122

Доступно по адресу:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32167524>

26. Nelson BC, Laracy J, Shoucri S и др. Клинические исходы, связанные с метилпреднизолоном у детей вентилируемые пациенты с КОВИД-19. *Клин Заражает Дис.* 2020. Доступно по адресу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32772069>

27. Corral L, Bahamonde A, Arnaiz delas Revillas F и др. ГЛЮКОКОВИД: контролируемое исследование метилпреднизолон у взрослых, госпитализированных с пневмонией КОВИД-19. *медрхив.* 2020. Доступно по адресу: протокол <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.06.17.20133579v1>

28. Фадель Р, Моррисон АР, Вахия А и др. Ранний короткий курс кортикостероидов у госпитализированных пациентов с КОВИД-19. *Клин Заражает Дис.* 2020. Доступно по адресу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32427279>

29. Фернандес-Крус а, Руис-Анторан Б, Муньос-Гомес А и др. Ретроспективное контролируемое когортное исследование влияние лечения глюкокортикоидами на смертность от инфекции SARS-CoV-2. *Антимикробные Средства Химиотерапии.*

2020;64 (9): e01168-20. Доступно по адресу:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32571831>

30. Yang Z, Liu J, Zhou Y, Zhao X, Zhao Q, Liu J. влияние лечения кортикостероидами на пациентов с
коронавирусная инфекция: систематический обзор и мета-анализ. *J Заразить*. 2020;81 (1):
E13-E20. Доступно по адресу:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32283144>

31. Lu X, Chen T, Wang Y, Wang J, Yan F. адьювантная кортикостероидная терапия для
тяжелобольных пациентов с
КОВИД-19. *Крит Заботится*. 2020;24(1):241. Доступно по адресу:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32430057>

Скачано с сайта

<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>

на 10/14/2020

Рекомендации по лечению COVID-19
123

Интерфероны (Альфа, Бета)

Последнее Обновление: 27 Августа 2020 Года

Интерфероны-это семейство цитокинов, обладающих противовирусными свойствами. Они были предложены в качестве потенциальных
лечение КОВИД-19 обусловлено их *противовирусными свойствами in vitro* и *in vivo*.

Рекомендация

Группа руководящих принципов лечения COVID-19 **рекомендует не** использовать интерфероны для
лечение пациентов с тяжелым или критическим COVID-19, за исключением
клинических испытаний (AIII). Есть
недостаточно данных, чтобы рекомендовать либо за, либо против
использования **интерферона бета** для лечения ранних стадий заболевания.
(то есть,

Обоснование

Исследования не показали никакой пользы интерферонов у пациентов с другими
коронавирусными инфекциями (т. е.
Восточный респираторный синдром (БВРС), тяжелый острый респираторный
синдром (торс)), у которых имеются тяжелые или
критические заболевания. Кроме того, интерфероны обладают значительной
токсичностью, которая перевешивает потенциальную пользу.
Интерфероны могут обладать противовирусной активностью на ранних стадиях
развития инфекции. Однако этого недостаточно
данные для оценки потенциальной пользы применения интерферона на ранних
стадиях заболевания в сравнении с рисками токсичности.

Клинические данные для COVID-19

Интерферон бета-1a

Пресс-релиз, 20 июля 2020 года: двойное слепое плацебо-контролируемое
исследование, проведенное в Соединенном Королевстве
оценивали ингаляционный интерферон бета-1a (один раз в день в течение 14 дней)
у невентилярованных пациентов, госпитализированных в стационар

с КОВИДОМ-19. По сравнению с пациентами, получавшими плацебо (n = 50), пациенты, получавшие ингаляционные интерферон бета-1а (n = 48) с большей вероятностью восстанавливались до амбулатории без ограничений (ОР 2,19; 95% Ди, 1,03-4,69; P = 0,04), имели сниженные шансы развития тяжелого заболевания (или 0,21; 95% Ди, 0,04-0,97; P = 0,046), и имел меньшую одышку. Для полной оценки требуется дополнительная детализация этих выводов и их последствия. Следует отметить, что ингаляционный интерферон бета-1а, используемый в данном исследовании, не является коммерчески доступный в Соединенных Штатах.

¹

Препринтная рукопись опубликована в интернете 13 июля 2020 года: открытое рандомизированное исследование в одном центре в США.

Иран оценивал подкожный интерферон бета-1а (три раза в неделю в течение 2 недель) у пациентов с тяжелой КОВИД-19. Не было никакой разницы в первичном исходе времени до клинического ответа между интерферон бета-1а группы (n = 42) и контрольной группы (n = 39), причем различий между ними не было. группы в общей продолжительности пребывания в стационаре, продолжительности пребывания в отделении интенсивной терапии или продолжительности механического лечения вентиляции. Сообщенная 28-дневная общая смертность была ниже в группе интерферона бета-1а; однако, четыре пациента в группе интерферона бета-1а, которые умерли до получения четвертой дозы интерферона бета-1а были исключены из анализа, что затрудняет интерпретацию этих результатов.

²

Комбинация интерферона бета-1b, Лопинавира/ритонавира и рибавирина при лечении

Госпитализированные пациенты с КОВИД-19

Открытое клиническое исследование фазы 2 рандомизировало 127 участников (средний возраст 52 года) 2: 1 к комбинированная противовирусная терапия или лопинавир/ритонавир. В группе комбинированной противовирусной терапии схема лечения отличалась по времени от появления симптомов до госпитализации. Участники госпитализированы в течение 7 дней от начала симптомов (n = 76) были рандомизированы на тройную медикаментозную терапию (интерферон бета-1b 8 миллион единиц вводят подкожно через день в течение всего 7 дней, лопинавир/ритонавир,

Скачано с сайта

<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>
на 10/14/2020

Рекомендации по лечению COVID-19

124

и рибавирин); те, кто был госпитализирован через ≥ 7 дней после появления симптомов (n = 51), были рандомизированы в два раза

терапия (лопинавир/ритонавир и рибавирин) из-за опасений относительно потенциальных воспалительных эффектов интерферона. Пациенты контрольной группы получали только лопинавир/ритонавир независимо от времени приема препарата. начало симптома до госпитализации. Участниками исследования были пациенты из Гонконга с подтвержденными тяжелой острой респираторной инфекцией коронавируса 2 (SARS-CoV-2), которая была госпитализирована, независимо от тяжести заболевания, пока у них не было двух отрицательных мазков из носоглотки (НП).

Время до отрицательного результата по тесту полимеразной цепной реакции SARS-CoV-2 на мазке NP (the первичная конечная точка) была короче в группе комбинированной терапии, чем в контрольной группе (медиана 7 дней против 12 дней; $P = 0,001$). Комбинированная группа имела более быстрое клиническое улучшение по оценке по национальному баллу раннего предупреждения (NEWS) 2 и баллу последовательной оценки органной недостаточности (SOFA) и более короткое пребывание в стационаре (медиана 9 дней для комбинированной группы против 14,5 дней для контрольной группа; $P = 0,016$). Не было никакой разницы в потреблении кислорода между группами. Противовирусная и клиническая терапия эффект был более выражен у пациентов, госпитализированных в течение 7 дней после появления симптомов, что позволяет предположить что интерферон бета-1b с рибавирином или без него был критическим компонентом комбинированного противовирусного препарата. терапия. Исследование не дает никакой информации о влиянии интерферона бета-1b при введении ≥ 7 через несколько дней после появления симптомов.

3

Интерферон альфа-2b

В ретроспективном когортном исследовании 77 взрослых с умеренным COVID-19 в Китае участниками были лечение небулизированным интерфероном альфа-2b, небулизированным интерфероном альфа-2b с умифеновиром или умифеновиром Только. Время до клиренса вируса в верхних дыхательных путях и уменьшения системного воспаления был быстрее в группах интерферона альфа-2b, чем в группе только умифеновира. Тем не менее, результаты результаты этого исследования трудно интерпретировать, поскольку участники интерферона альфа-2b с умифеновиром группа была существенно моложе, чем те, кто был в группе только умифеновира (средний возраст 40 лет в интерферон альфа-2b с группой умифеновира против 65 лет в группе только умифеновира) и имел меньше

сопутствующие заболевания (15% в группе интерферона альфа-2b с умифеновиром против 54% только в группе умифеновира группа) при поступлении в учебное заведение. Препарат небулизированного интерферона альфа-2b не одобрен пищевой и фармацевтической промышленностью.

Управление по контролю за лекарственными средствами для использования в Соединенных Штатах.

⁴

Клинические данные по ОРВИ и БВРС

Интерферон бета, применяемый отдельно и в комбинации с рибавирином у больных ОРВИ и БВРС, имеет не удалось показать значительного положительного влияния на клинические исходы.

⁵⁻⁹

В ретроспективном обсервационном анализе 350 тяжелобольных пациентов с БВРС

⁶

из 14 больниц

в Саудовской Аравии смертность была выше среди пациентов, получавших Рибавирин и интерферон

(бета-1a, альфа-2a или альфа-2B), чем среди тех, кто не получал ни того, ни другого препарата.

Рандомизированное клиническое исследование включавшее 301 пациента с острым респираторным дистресс синдромом

¹⁰

нашел

что внутривенный интерферон бета-1a не имел никакой пользы по сравнению с плацебо, как измеряется по дням без ИВЛ в течение 28-дневный период (медиана 10,0 дней в группе интерферона бета-1a против 8,5 дней в группе плацебо) или летальность (26,4% в группе интерферона бета-1a против 23,0% в группе плацебо).

проведение клинических испытаний

Видеть

[ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov)

для получения списка

[текущие клинические испытания интерферона и COVID-19](#)

.

отрицательные последствия

Наиболее частые побочные эффекты интерферона альфа включают гриппоподобные симптомы, тошноту, усталость, вес потеря, гематологические токсичности, повышенные трансаминазы и психиатрические проблемы (например, депрессия и

Скачано с сайта

<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>

на 10/14/2020

Рекомендации по лечению COVID-19

125

суицидальная идея). Интерферон бета переносится лучше, чем интерферон альфа.
11,12

Лекарственное Взаимодействие

Наиболее серьезными лекарственными взаимодействиями с интерферонами являются потенциальная дополнительная токсичность с одновременное применение других иммуномодуляторов и химиотерапевтических средств.

11,12

Соображения во время беременности

Анализ данных нескольких крупных регистров беременности не выявил связи между

воздействие интерферона бета-1b до зачатия или во время беременности и повышенный риск неблагоприятных родов

исходы (например, самопроизвольный аборт, врожденная аномалия),

13,14

и воздействие не повлияло на рождение ребенка

вес, рост или окружность головы.

15

Соображения у детей

Имеются ограниченные данные о применении интерферонов для лечения респираторных вирусных инфекций в дети.

Рекомендации

1. Synairgen объявляет о положительных результатах исследования SNG001 у госпитализированных пациентов COVID-19 [пресс-релиз].

20 июля 2020 года. Доступно по адресу:

<https://www.synairgen.com/wp-content/uploads/2020/07/200720-Synairgen->

[объявляет-положительные-результаты-исследования-SNG001-в-госпитализированных-COVID-19-пациентах.PDF](#)

. Дата Обращения Август

24, 2020.

2. Давуди-Монфаред Э, Рахмани х, Халили х и др. Рандомизированное клиническое исследование эффективности и безопасности интерферон бета-1a в лечении тяжелого КОВИД-19. *Антимикробные Средства Химиотерапии*. 2020;64 (9): e01061-20.

Доступно по адресу:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3266100>

6.

3. Hung IF, Lung KC, Tso EY и др. Тройная комбинация интерферона бета-1b, лопинавири-ритонавира и рибавирина

при лечении пациентов, поступивших в стационар с COVID-19: открытое рандомизированное исследование фазы 2.

Ланцет. 2020;395(10238):1695-1704. Доступно по адресу:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32401715>

.

4. Чжоу Q, Чэнь V, Шеннон СР и др. Интерферон-альфа-2В лечение КОВИД-19. *Передний Иммунол*.

2020;11:1061. Доступно по адресу:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32574262>

.

5. Аль-Тауфик Джа, Моматтин х, Диб Дж, Мемиш за. Рибавириновая и интерфероновая терапия у больных, инфицированных

коронавирус ближневосточного респираторного синдрома: наблюдательное исследование. *Int J Infect Dis*. 2014;20:42-46.

Доступно по адресу:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24406736>

6. Arabi YM, Shalhoub S, Mandourah Y и др. Рибавириновая и интерфероновая терапия для тяжелобольных пациентов с

Ближневосточный респираторный синдром: многоцентровое наблюдательное исследование. *Клин Заражает Дис.* 2020;70(9):1837-1844.

Доступно по адресу:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31925415>

7. Chu SM, Cheng VC, Hung IF и др. Роль лопинавира/ритонавира в лечении ОРВИ: начальная вирусологические и клинические данные. *Грудная клетка*. 2004;59(3):252-256. Доступно по адресу:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14985565>

8. Omrani AS, Saad MM, Baig K и др. Рибавирин и интерферон альфа-2а для тяжелых респираторных заболеваний Ближнего Востока синдром коронавирусной инфекции: ретроспективное когортное исследование. *Ланцет Заражает Дис.* 2014;14(11):1090-1095.

Доступно по адресу:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25278221>

9. Шалхуб С, Фарахат Ф, Аль-Джиффри А и др. IFN-alpha2a или IFN-beta1a в комбинации с рибавирином для лечения

Ближневосточный респираторный синдром коронавирусная пневмония: ретроспективное исследование. *Ж Антимикробная Химиотерапия.* 2015;70(7):2129-2132. Доступно по адресу:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25900158>

10. Раньери В. М., Петтила В., Карвонен М. К. и др. Влияние внутривенного интерферона бета-1а на смертность и свободные дни от искусственной вентиляции легких у пациентов с умеренным и тяжелым острым респираторным дистресс-синдромом: а

рандомизированное клиническое испытание. *Джама.* 2020. Доступно по адресу:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32065831>

Скачано с сайта

<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>

на 10/14/2020

Рекомендации по лечению COVID-19

126

11. Интерферон альфа-2b (Интрон а) [вставка в упаковке]. Управление по контролю за продуктами и лекарствами. 2018. Доступно по адресу:

протокол [https://](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/103132Orig1s5199lbl.pdf)

www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/103132Orig1s5199lbl.pdf

12. Интерферон бета-1а (Ребиф) [вставка в упаковке]. Управление по контролю за продуктами и лекарствами. 2019. Доступно по адресу:

[https://www.](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/103780s5204lbl.pdf)

[accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/103780s5204lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/103780s5204lbl.pdf)

13. Sandberg-Wollheim M, Alteri E, Moraga MS, Kornmann G. исходы беременности при рассеянном склерозе

после подкожной терапии интерфероном бета-1а. *Мульт Склер*. 2011;17(4):423-430. Доступно по адресу:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21220368>

14. Hellwig K, Duarte Caron F, Wicklein EM, Bhatti A, Adamo A. результаты беременности от глобальная база данных фармаконадзора по воздействию интерферона бета-1b. *Ther Adv Neurol Disord*.

2020;13:1756286420910310. Доступно по адресу:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32201504>

15. Burkill S, Vattulainen P, Geissbuehler Y и др. Связь между воздействием интерферона-бета во время беременности и родов проводятся измерения у потомства женщин с рассеянным склерозом. *Плос Один*.

2019;14 (12):e0227120. Доступно по адресу:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31887199>

Скачано с сайта

<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>

на 10/14/2020

Рекомендации по лечению COVID-19

127

Ингибиторы Интерлейкина-1

Последнее Обновление: 17 Июля 2020 Года

Рекомендация

- Недостаточно данных, чтобы рекомендовать или не рекомендовать применение ингибиторов интерлейкина (Ил)-1., например, **анакинра**, для лечения КОВИДА-19.

Обоснование

Имеются данные серии клинических случаев, но отсутствуют данные клинических исследований по применению ингибиторов ИЛ-1 у пациентов с

КОВИД-19.

Анакинра-рекомбинантный антагонист рецептора ИЛ-1 человека. Он одобрен

пищевыми продуктами и лекарствами

Администрация (FDA) для лечения ревматоидного артрита и криопирин-ассоциированных периодических синдромов,

в частности, неонатальное мультисистемное воспалительное заболевание.

¹

Он также используется вне этикетки для тяжелых

химерный рецептор антигена Т-клетка (CAR Т-клетка) - опосредованный синдром высвобождения цитокинов (CRS) и

синдром активации макрофагов(МАС) / вторичный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз.

Обоснование применения у пациентов с COVID-19

Эндогенный ИЛ-1 повышен у пациентов с COVID-19 и другими состояниями, такими как тяжелый CAR

Опосредованная Т-клетками CRS. Отчеты о случаях и серии случаев описывали благоприятные реакции на анакинру

у пациентов с этими синдромами, включая преимущество в выживаемости у пациентов с сепсисом и реверсией цитокиновый шторм после отказа тоцилизумаба у взрослых с МАС.

^{2,3}

Клинические данные для COVID-19

• В исследовании случай-контроль сравнивались исходы у 52 последовательных пациентов с COVID-19, получавших лечение с помощью анакинра и 44 исторических контроля. Пациенты обеих групп были госпитализированы в одно и то же отделение больницы в Париже, Франция. Пациенты были госпитализированы последовательно с 24 марта по 6 апреля, 2020 год, с лабораторно подтвержденным тяжелым острым респираторным синдромом коронавирус 2 (SARS-CoV-2) инфекция или инфильтраты легких на изображении грудной клетки типичны для COVID-19, и либо значительная гипоксия

(SpO₂

²
≤93% с ≥6л / мин O₂

²
) или ухудшение гипоксии (SpO₂

²
≤93% C >3Л / мин O₂

²
и потеря

²
≥3% от O₂

²
насыщение воздуха в помещении за предыдущие 24 часа). Историческими контролями были пациенты

которые выполнили те же критерии отбора и были госпитализированы в тот же период.

В качестве стандарта лечения для обеих групп некоторые пациенты получали гидроксихлорохин, Азитромицин, или парентеральные бета-лактамы антибиотики. Анакинра вводилась в дозе 100 мг подкожно (КВ) дважды

ежедневно в течение 72 часов, затем анакинра по 100 мг КВ ежедневно в течение 7 дней. Клиническая характеристика

были сходны между группами, за исключением того, что случаи имели более низкий средний индекс массы тела, чем

контрольные показатели (25,5 кг / м² против 29,0 кг/м²

²
, соответственно), более длительная продолжительность симптомов (среднее значение

8,4 дня для случаев против 6,2 дней для контроля), и более высокая частота использования гидроксихлорохина

(90% случаев против 61% для контроля) и использование азитромицина (49% случаев против 34% для контроля).

Первичный исход госпитализации в отделение интенсивной терапии для искусственной вентиляции легких или летальный исход

произошло среди 13 пациентов (25%) и 32 пациентов контрольной группы (73%) (отношение рисков 0,22; 95%

доверительный интервал, от 0,11 до 0,41). Однако в течение первых 2 дней наблюдения, в контроле группа, шесть пациентов (14%) умерли и 19 пациентов (43%) достигли комбинированной первичной результат, который еще больше ограничил внутригрупповые сравнения и конкретно анализ времени до событие. Уровень С-реактивного белка (СРБ) снизился к 4-му дню у тех, кто получал анакинру. Тромбоэмболические события имели место у 10 пациентов (19%), получавших анакинру, и у пяти контрольных пациенты (11%). Клинические последствия этих результатов неопределенны из-за ограничений в области

Скачано с сайта

<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>

на 10/14/2020

Рекомендации по лечению COVID-19

128

дизайн исследования, связанный с неизмеримым смещением в сочетании с очень высокой частотой ранних событий среди ретроспективных контролей.

4

- В одноцентровом ретроспективном когортном исследовании сравнивались исходы у 29 пациентов после открытой метки. использование анакинры для достижения результатов в 16 исторических контрольных группах, поступивших в один и тот же медицинский центр в Италии. Все пациенты имели COVID-19 с умеренным и тяжелым острым респираторным дистресс-синдромом (ОРЗ) это требовало неинвазивной вентиляции легких и доказательств гиперинфляции (СРБ ≥ 100 мг / л и/ или ферритин ≥ 900 нг / мл). Вводили анакинру в высоких дозах внутривенно по 5 мг / кг два раза в день в течение медианы 9 дней с последующим введением АНАКИНРЫ по 100 мг два раза в день в течение 3 дней. дней, чтобы избежать воспалительных рецидивов. Пациенты как в анакинре, так и в контрольной группах получали гидроксихлорохин и лопинавир/ритонавир. В группе анакинры снижение уровня СРБ было отмечается в течение нескольких дней после инициации анакинры, и 21-дневная выживаемость была выше чем в контрольной группе (90% против 56% соответственно; $P = 0,009$). Тем не менее, пациенты в группа анакинра была моложе, чем в контрольной группе (средний возраст 62 года против 70 лет, соответственно), и меньше пациентов в группе анакинры имели хронические заболевания почек. Высокая доза анакинра была прекращена у семи пациентов (24%) из-за нежелательных явлений (четыре пациента развилась бактериемия и у трех пациентов наблюдалось повышение уровня печеночных ферментов); однако ретроспективно

оценка показала, что эти события происходили с одинаковой частотой в контрольной группе. Один дополнительная группа из семи пациентов получала низкую дозу SQ anakinra 100 мг два раза в день; однако, лечение в этой группе было прекращено через 7 дней из-за отсутствия клинических или противовоспалительных средств. эффекты.

5

- Другие небольшие серии случаев сообщили об использовании анакинры для лечения COVID-19 и анекдотических случаев свидетельства улучшения результатов.

6

[проведение клинических испытаний](#)

Видеть

[ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov)

для получения списка клинических испытаний, оценивающих анакинру для лечения КОВИД-19.

[отрицательные последствия](#)

Анакинра не была связана с какими-либо значительными проблемами безопасности при использовании в клинических испытаниях для лечение сепсиса.

7-9

Сообщалось о повышении частоты инфицирования при длительном применении анакинры в комбинация с фактором некроза опухоли - альфа блокада, но не при кратковременном применении.

10

[Соображения во время беременности](#)

Существует ограниченное количество доказательств, на которых можно основать рекомендацию во время беременности, но сначала непреднамеренно воздействие триместра вряд ли будет вредным.

11

[Соображения у детей](#)

Анакинра широко применялась при лечении тяжелобольных детей с осложнениями со стороны органов дыхания.

ревматологические состояния, включая МАС. Педиатрические данные о применении анакинры при ОРЗ / сепсисе таковы:

ограниченный.

[Доступность Лекарств](#)

Закупка анакинры может быть проблемой в некоторых больницах в Соединенных Штатах. Анакинра - это FDA-одобрен только для инъекций SQ.

[Рекомендации](#)

1. Анакинра (Кинерет) [вставка пакета]. Управление по контролю за продуктами и лекарствами. 2012. Доступно по адресу:

<https://www.>

Скачано с сайта

<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>

на 10/14/2020

Рекомендации по лечению COVID-19

129

accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/103950s5136lbl.pdf

. Дата Обращения: 8 Апреля 2020 Года.

2. Shakoory B, Carcillo JA, Chatham WW и др. Блокада рецепторов интерлейкина-1 связана со снижением

смертность у больных сепсисом с признаками синдрома активации макрофагов: реанализ предшествующей III фазы

пробный. *Crit Care Med.* 2016;44(2):275-281. Доступно по адресу:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26584195>

3. Монтеагудо Ла, Бутби а, Гертнер Э. непрерывная внутривенная инфузия анакинры для успокоения цитокиновой бури

при синдроме активации макрофагов. *ACR Open Rheumatol.* 2020;2(5):276-282. Доступно по адресу:

[https://www.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32267081)

[ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32267081](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32267081)

4. Huet T, Beaussier H, Voisin O, et al. Анакинра для тяжелых форм COVID-19: когортное исследование. *Ланцет*

Ревматология. 2020;2 (7): e393-e400. Доступно по адресу:

[https://www.theLancet.com/pdfs/journals/lanrhe/PIIS2665-9913\(20\)30164-8.PDF](https://www.theLancet.com/pdfs/journals/lanrhe/PIIS2665-9913(20)30164-8.PDF)

5. Cavalli G, De Luca G, Campochiaro C, et al. Блокада интерлейкина-1 высокой дозой анакинры у пациентов

с COVID-19, острым респираторным дистресс-синдромом и гиперинфляцией: ретроспективное когортное исследование.

Ланцетная Ревматология. 2020;2 (6): e325-e331. Доступно по адресу:

[https://www.theLancet.com/journals/lanrhe/article/PIIS2665-9913\(20\)30127-2](https://www.theLancet.com/journals/lanrhe/article/PIIS2665-9913(20)30127-2) / полный текст

6. Aouba A, Baldolli A, Geffray L и др. Нацеливание на воспалительный каскад с анакинрой в умеренных до

тяжелая пневмония COVID-19: серия случаев. *Энн Ревм Дис.* 2020. Доступно по адресу:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32376597>

7. Fisher CJ, Jr., Dainaut JF, Opal SM, et al. Рекомбинантный человеческий антагонист рецептора интерлейкина 1 в

лечение больных с синдромом сепсиса. Результаты рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования.

Группа исследования синдрома сепсиса III фазы rhIL-1ra. *Джама.* 1994;271(23):1836-1843. Доступно по адресу:

[https://www.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8196140)

[ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8196140](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8196140)

8. Фишер Си Джей-младший, Слотман Джи Джей, опал см и др. Первоначальная оценка человеческого рекомбинантного рецептора интерлейкина-1

антагонист в лечении синдрома сепсиса: рандомизированное, открытое, плацебо-контролируемое многоцентровое исследование.

Crit Care Med. 1994;22(1):12-21. Доступно по адресу:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8124953>

9. Opal SM, Fisher CJ, Jr., Dainaut JF и др. Подтверждающее испытание антагониста рецептора интерлейкина-1 в тяжелой форме

сепсис: Фаза III, рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое многоцентровое исследование. Рецептор Интерлейкина-1
Группа Исследователей Сепсиса Антагониста. *Crit Care Med.* 1997;25(7):1115-1124. Доступно по адресу:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9233735>

10. Уинтроп КЛ, Мариетт х, Сильва Джей Ти и др. Исследовательская группа ESCMID для инфекций у скомпрометированных хозяев (ESGICH) консенсусный документ по безопасности таргетной и биологической терапии: инфекционные заболевания перспектива (растворимые молекулы иммунных эффекторов [II]: агенты, нацеленные на интерлейкины, иммуноглобулины и факторы комплемента). *Клин Микробиол Заражает.* 2018;24 Suppl 2: S21-S40. Доступно по адресу:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29447987>

11. Flint J, Panchal S, Hurrell A и др. BSR и BHPR руководство по назначению лекарственных средств во время беременности и родов грудное вскармливание-Часть II: анальгетики и другие препараты, используемые в ревматологической практике. *Ревматология (Оксфорд).* 2016;55(9):1698-1702. Доступно по адресу:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26750125>

Скачано с сайта

<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>
на 10/14/2020

Рекомендации по лечению COVID-19
130

Ингибиторы Интерлейкина-6

Последнее Обновление: 27 Августа 2020 Года

Интерлейкин (IL)-6-плейотропный провоспалительный цитокин, продуцируемый различными типами клеток, включая лимфоциты, моноциты и фибробласты. Инфекция при тяжелом остром респираторном синдроме-ассоциированный коронавирус (SARS-CoV) индуцирует дозозависимую продукцию IL-6 из бронхов.

эпителиальная клетка.

¹

COVID-19-ассоциированное системное воспаление и гипоксическая дыхательная недостаточность могут быть ассоциируется с повышенным высвобождением цитокинов, о чем свидетельствует повышенный уровень в крови IL-6, С-реактивного белок (СРБ), D-димер и ферритин.

²⁻⁴

Предполагается, что модулирование уровня ИЛ-6 или его эффектов

может изменить течение болезни.

Существует два класса одобренных Управлением по контролю за продуктами и лекарствами (FDA) ингибиторов IL-6: анти-IL-6

рецепторные моноклональные антитела (например, сарилумаб, тоцилизумаб) и анти-IL-6 моноклональные антитела (Силтуксимаб). Эти классы лекарственных средств были оценены для ведения пациентов с COVID-19, у которых есть системное воспаление. Группа руководящих принципов лечения COVID-19 (the Recommendations of the expert group and clinical data as of today are described below).

Рекомендация

• Группа **рекомендует** не использовать моноклональные антитела против рецепторов IL-6 (**например,, сарилумаб, тоцилизумаб**) или моноклональное антитело против IL-6 (**силтуксимаб**) для лечения COVID-19, за исключением клинических испытаний (**VI**).

Обоснование

Предварительные неопубликованные данные рандомизированных контролируемых исследований не продемонстрировали эффективности сарилумаба или тоцилизумаба у пациентов с COVID-19. Есть только ограниченные, неопубликованные данные описание эффективности применения силтуксимаба у пациентов с COVID-19.

11

Моноклональные Антитела К Рецептору Анти-Интерлейкина-6

Сарилумаб

Сарилумаб-это рекомбинантное гуманизованное моноклональное антитело к рецептору анти-IL-6, которое одобрено FDA для использования у пациентов с ревматоидным артритом. Он доступен в виде подкожного (SQ) состава и не одобрен для лечения синдрома высвобождения цитокинов (CRS). Платебо-контролируемое клиническое исследование оценка эффективности применения внутривенного (внутривенного) препарата сарилумаба, вводимого в виде разовой дозы для COVID-19.

Клинические данные для COVID-19

Пресс-релиз: 2 июля 2020 года: эффективность и безопасность сарилумаба 400 мг внутривенно и сарилумаба 200 мг

IV по сравнению с плацебо оценивали у пациентов, госпитализированных с COVID-19 в адаптивной фазе 2 и 3, рандомизированное (2:2:1) двойное слепое плацебо-контролируемое исследование (*ClinicalTrials.gov* идентификатор [NCT04315298](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04315298)

).

Рандомизация была стратифицирована по тяжести заболевания (т. е. тяжелая, критическая, мультисистемная органная дисфункция) и использование системных кортикостероидов для COVID-19. Компонент Фазы 2 испытания подтвердил, что сарилумаб (в любой дозе) снижал уровень СРБ. Основным результатом для Фазы 3 испытания было изменение по семибалльной порядковой шкале, и эта фаза была модифицирована, чтобы сосредоточиться на дозе сарилумаба 400

мг среди пациентов в группе тяжелобольных. Во время проведения судебного процесса были многочисленные поправки, увеличившие размер выборки и изменившие изучаемые стратегии дозирования, а также были проведены многочисленные промежуточные анализы. В конечном счете, результаты исследований на сегодняшний день не подтверждают клиническую пользу сарилумаба для любой из изученных подгрупп тяжести заболевания или стратегий дозирования. Дополнительный

Скачано с сайта

<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>

на 10/14/2020

Рекомендации по лечению COVID-19

131

детализация (как это было бы включено в опубликованную рукопись) необходима для полной оценки последствий

это результаты исследования.

5

отрицательные последствия

Первичные лабораторные нарушения, о которых сообщалось при лечении сарилумабом, являются преходящими и/

или обратимые повышения уровня печеночных ферментов, которые кажутся дозозависимыми и редкими случаями

нейтропения и тромбоцитопения. Риск развития серьезных инфекций (например, туберкулеза [ТБ], бактериальных или

грибковые инфекции) и перфорация кишечника были зарегистрированы только при

длительном применении сарилумаба.

Соображения во время беременности

Нет достаточных данных для определения того, существует ли связанный с наркотиками риск развития серьезных врожденных дефектов или нет.

выкидыш. Моноклональные антитела активно транспортируются через плаценту по мере прогрессирования беременности

(с наибольшим переносом в течение третьего триместра) и может влиять на иммунные реакции *внутриутробно* в

обнаженный плод.

Доступность Лекарств

SQ-препарат сарилумаба не одобрен для лечения ХБП. IV формулировка не является

одобрен FDA, но он изучается в клиническом исследовании госпитализированных пациентов с COVID-19. Один

список текущих клинических испытаний доступен по адресу

[ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov)

.

Тоцилизумаб

Тоцилизумаб-это рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело против рецептора IL-6, которое одобрено

управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и

медикаментов для пользы в пациентах с ревматологическими расстройствами и CRS индуцированными химерным приемным устройством антигена

Терапия Т-клетками (CAR-T). Тоцилизумаб можно дозировать для внутривенной или внутривенной инъекции. Для CRS, IV формулировка

должны использовать.

⁶

Клинические данные для COVID-19

Пресс-релиз: 29 июля 2020 года: в рамках спонсируемой отрасли фазы 3 испытания COVACTA (*ClinicalTrials.gov*

Идентификатор

[NCT04320615](#)

), 450 взрослых, госпитализированных с тяжелой пневмонией, связанной с COVID-19, были

рандомизирован для получения тоцилизумаба или плацебо. Пробная версия не смогла достичь своей первичной конечной точки или нескольких

ключевые вторичные конечные точки. Первичным исходом было улучшение клинического статуса, которое измеряли с помощью

семибалльная порядковая шкала для оценки клинического состояния на основе необходимости интенсивной терапии и / или ИВЛ

использование и потребность в дополнительном кислороде в течение 4-недельного периода. Ключевые вторичные результаты

включена 4-недельная смертность. Различия в первичном исходе между тоцилизумабом и плацебо

группы не были статистически значимыми (ОР 1,19; 95% Ди 0,81–1,76; $P = 0,36$). На 4-й неделе смертность

показатели не отличались между группами тоцилизумаба и плацебо (19,7% против 19,4%; разница составила 0,3%;

95% Ди, от -7,6% до 8,2%; $P = 0,94$). Разница в медианном количестве дней, свободных от ИВЛ, между

группы тоцилизумаба и плацебо не достигли статистической значимости (22 дня для группы тоцилизумаба против

16,5 дней для группы плацебо; разница 5,5 дней; 95% Ди, от -2,8 до 13,0 дней; $P = 0,32$). Уровень инфекции

на 4-й неделе было 38,3% в группе тоцилизумаба и 40,6% в группе плацебо; серьезные показатели инфицирования

составили 21,0% и 25,9% в группах тоцилизумаба и плацебо соответственно.

⁷

опубликованное исследование

Шестьдесят три взрослых пациента, госпитализированных с COVID-19, были включены в проспективное открытое исследование

тоцилизумаба при тяжелом COVID-19. Критериями включения в исследование были полимеразная цепная реакция-

подтвержденная тяжелая инфекция коронавируса 2 острого респираторного синдрома (SARS-CoV-2); легочная

вовлечение, оцениваемое либо по насыщению кислородом (SaO

)

)

²

/FiO

²

соотношение

мм рт. ст.; и по крайней мере три из следующих:

Скачано с сайта

<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>

на 10/14/2020

* СРБ >10 раз нормальные значения,>

* ферритин >1000 нг / мл,>

• Д-димер >10 раз нормальные значения, > или

• Лактатдегидрогеназа >2 раза верхняя граница нормы.

Средний возраст пациентов составил 62,6 года, и большинство пациентов (88%) были мужчинами; 39,7% из них были женщинами.

пациенты были лихорадочными, и 95,7% имели двусторонние легочные инфильтраты. Пять пациентов находились на механическом лечении вентилирования на исходном уровне. Все пациенты получали антиретровирусные ингибиторы протеазы вне этикетки. Полученные пациенты либо тоцилизумаб (8 мг/кг) внутривенно, либо тоцилизумаб (324 мг) КВ; в течение 24 часов после этой начальной дозы

вторая доза тоцилизумаба была введена 52 из 63 пациентов. После введения тоцилизумаба, лихорадка разрешилась у всех, кроме одного пациента, а уровень СРБ, ферритина и Д-димера снизился. То

значит ПАО

²

/FiO

²

соотношение пациентов увеличивалось между поступлениями (152 +/- 53 мм рт. ст.) и 7-й день

госпитализация (284 +/- 116 мм рт. ст.). Отсутствие умеренных или тяжелых побочных эффектов, связанных с тоцилизумабом

были доложены. Общая смертность составила 11% (7 из 63 больных). Никаких подробностей относительно этого не было предоставлено

частота вторичных инфекций после применения тоцилизумаба. Авторы сообщают о связи между более ранними

применение тоцилизумаба и снижение смертности; однако интерпретация этого результата ограничена, поскольку

результаты исследования не описывали группу сравнения и не указывали на априорное сравнение.

⁸

проведение клинических испытаний

Видеть

[ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov)

для текущих исследований, оценивающих применение тоцилизумаба для лечения КОВИД-19.

отрицательные последствия

Первичными лабораторными нарушениями, отмеченными при лечении тоцилизумабом, являются повышенные уровни печеночных ферментов

уровни, которые кажутся дозозависимыми. Нейтропения или тромбоцитопения встречаются редко. Дополнительный

неблагоприятные эффекты, такие как риск развития серьезных инфекций

(например, туберкулеза, бактериальных или грибковых инфекций) и кишечника перфорация, о которой сообщалось только в контексте непрерывного дозирования

тоцилизумаба.

Соображения во время беременности

Нет достаточных данных для определения того, существует ли связанный с наркотиками риск развития серьезных врожденных дефектов или нет. выкидыш. Моноклональные антитела активно транспортируются через плаценту по мере прогрессирования беременности (с наибольшим переносом в течение третьего триместра) и может влиять на иммунные реакции *внутриутробно* в обнаженный плод.

Соображения у детей

У детей тоцилизумаб часто используется для лечения КРС после терапии кар-Т⁹

и это иногда случается

используется при синдроме активации макрофагов.

¹⁰

Педиатрические данные для его использования при остром респираторном дистрессе

синдром / сепсис ограничены.

Доступность Лекарств

Закупка внутривенного тоцилизумаба может быть сложной задачей в некоторых больницах Соединенных Штатов.

Моноклональное Антитело Против Интерлейкина-6

Силтуксимаб

Силтуксимаб-это рекомбинантное химерное моноклональное антитело человека и мыши, которое связывает ИЛ-6 и является

одобрен FDA для использования у пациентов с болезнью Каслмана. Силтуксимаб предотвращает связывание

ИЛ-6 как к растворимым, так и к мембраносвязанным рецепторам ИЛ-6, ингибируя сигнализацию ИЛ-6. Силтуксимаб дозируется

в виде внутривенного вливания.

Скачано с сайта

<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>

на 10/14/2020

Рекомендации по лечению COVID-19

133

Клинические данные в КОВИДЕ-19

Имеются ограниченные, неопубликованные данные, описывающие эффективность силтуксимаба у пациентов с COVID-19.

¹¹

Нет данных описывающих клинический опыт применения силтуксимаба у пациентов с другими новообразованиями

коронавирусные инфекции (например, тяжелый острый респираторный синдром [торс], ближневосточные респираторные заболевания синдром [MERS]).

проведение клинических испытаний

Видеть

[ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov/)

для получения списка текущих клинических испытаний силтуксимаба и КОВИДА-19.

отрицательные последствия

Основные побочные эффекты, о которых сообщалось при применении

силтуксимаба, были связаны с сыпью. Дополнительные побочные эффекты

(например, серьезные бактериальные инфекции) были зарегистрированы только при длительном однократном приеме силтуксимаба каждые 3 недели.

Соображения во время беременности

Нет достаточных данных для определения того, существует ли связанный с наркотиками риск развития серьезных врожденных дефектов или нет.

выкидыш. Моноклональные антитела транспортируются через плаценту по мере прогрессирования беременности (с наибольшим переносом в течение третьего триместра) и может влиять на иммунные реакции внутриутробно у подвергшихся воздействию зародыш.

Доступность Лекарств

Закупка силтуксимаба может быть проблемой для некоторых больниц в Соединенных Штатах.

Рекомендации

1. Есикава Т, Хилл Т, Ли К, Питерс Си Джей, Цзэн КТ. Коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома (торс) - индуцированные цитокины эпителия легких усугубляют патогенез ОРВИ, модулируя внутренние функции легких.

моноцитарные макрофаги и дендритные клетки. *Джей Вирол.* 2009;83(7):3039-3048. Доступно по адресу:

[https://www.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19004938)

[ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19004938](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19004938)

2. Чжоу Ф, Юй Т, Ду Р и др. Клиническое течение и факторы риска смертности взрослых стационарных больных с COVID-19 в

Ухань, Китай: ретроспективное когортное исследование. *Ланцет.* 2020;395(10229):1054-1062. Доступно по адресу:

[https://www.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32171076)

[ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32171076](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32171076)

3. Хуан С, Ван И, Ли Х и др. Клинические особенности пациентов, инфицированных новым коронавирусом 2019 года в Ухане,

Китай. *Ланцет.* 2020;395(10223):497-506. Доступно по адресу:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31986264>

4. Wang Z, Yang B, Li Q, Wen L, Zhang R. клинические особенности 69 случаев коронавирусной болезни 2019 г.

Ухань, Китай. *Клин Заражает Дис.* 2020. Доступно по адресу:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32176772>

5. Санофи. Sanofi и Regeneron предоставляют обновленную информацию по испытанию Kevzara® (sarilumab) Phase 3 U. S.

в COVID-19 больных. 2020. Доступно по адресу:

[https://www.sanofi.com/en/media-room/press-](https://www.sanofi.com/en/media-room/press-releases/2020/2020-07-02-22-30-00)

[релизы / 2020/2020-07-02-22-30-00](https://www.sanofi.com/en/media-room/press-releases/2020/2020-07-02-22-30-00)

. Дата Обращения: 10 Августа 2020 Года.

6. Le RQ, Li L, Yuan W и др. Резюме утверждения FDA: тоцилизумаб для лечения химерного антигенового рецептора T

индуцированный клетками тяжелый или угрожающий жизни синдром высвобождения цитокинов. *Онколог.* 2018;23(8):943-947. Доступно

около:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29622697>

7. Скала. Roche представляет обновленную информацию о III фазе исследования КОВАКТЫ Actemra/RoActemra у госпитализированных пациентов пациенты с тяжелой пневмонией, ассоциированной с COVID-19. 2020. Доступно по адресу: <https://www.roche.com/investors/updates/inv-обновление-2020-07-29.htm>

. Дата Обращения: 10 Августа 2020 Года.

8. Sciascia S, Arpa F, Vaffa A, et al. Пилотное проспективное открытое однорычажное многоцентровое исследование по использованию вне этикетки тоцилизумаб у пациентов с тяжелой формой КОВИД-19. *Клин Эксп Ревматол.* 2020;38(3):529-532. Доступно по адресу: [протокол https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32359035](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32359035)

9. Гарднер РА, Сеппи Ф, Риверс Дж и др. Упреждающее смягчение синдрома высвобождения Т-клеточных цитокинов CD19 CAR

Скачано с сайта

<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>

на 10/14/2020

Рекомендации по лечению COVID-19

134

без ослабления антилейкемической эффективности. *Кровь.* 2019;134(24):2149-2158. Доступно по адресу:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31697826>

10. Yokota S, Itoh Y, Morio T, Sumitomo N, Daimaru K, Minota S. синдром активации макрофагов у пациентов

при системном ювенильном идиопатическом артрите на фоне лечения тоцилизумабом. *J Ревматол.* 2015;42(4):712-

722. Доступно по адресу:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25684767>

11. Gritti G, Raimondi F, Ripamonti D, et al. Применение силтуксимаба у пациентов с COVID-19 пневмония, требующая ИВЛ. *medrxiv.* 2020. Доступно по адресу:

<https://www.medrxiv.org/>

содержание / 10.1101/2020.04.01.20048561v1

Скачано с сайта

<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>

на 10/14/2020

Рекомендации по лечению COVID-19

135

Ингибиторы киназы: ингибиторы тирозинкиназы

Брутона и

ингибиторы киназы Януса

Последнее Обновление: 17 Июля 2020 Года

Рекомендация

Группа рекомендаций по лечению COVID-19 **рекомендует не использовать тирозинкиназу Брутона**

(ВТК) ингибиторы, такие как **акалабрутиниб**, **ибрутиниби занубрутиниб**; и **Янус-киназа (JAK) ингибиторы**, такие как **барицитиниб**, **руксолитиниби тофацитиниб**; для лечения COVID-19, за исключением клиническое испытание (АИ).

Обоснование

Ингибиторы ВТК и Jак обладают широким иммуносупрессивным действием. Текущие клинические испытания

следует помочь уточнить их роль в лечении COVID-19.

Ингибиторы ВТК лицензированы Управлением по контролю за продуктами питания и лекарствами (FDA) для лечения в-клеток злокачественности.

¹

ВТК-это сигнальная молекула рецептора антигена в-клеток и рецептора цитокинов пути. Роль ВТК в передаче сигналов через поверхностные рецепторы в-клеток приводит к активации путей необходим для транспортировки в-клеток, хемотаксиса и адгезии.

²

Ингибиторы JAK являются мощными иммуносупрессивными агентами, которые одобрены FDA для лечения ревматоидный артрит, псориазический артрит, полицитемия, миелофиброз, язвенный колит и трансплантат-болезнь против хозяина. Ингибиторы JAK препятствуют фосфорилированию преобразователя сигнала и активатора транскрипционные (STAT) белки

^{3,4}

которые участвуют в жизненно важных клеточных функциях, включая сигнализацию, рост, и выживание. Фосфорилирование белков STAT, участвующих в этих путях, может увеличивать или уменьшать их количество. функция, и aberrantная активация этих белков была связана с аутоиммунными нарушениями и виды раковых заболеваний.

⁵

JAKs передают цитокиновую сигнализацию путем спаривания с другим JAK (например, JAK1/JAK2, JAK1/JAK3); однако неизвестно, имеет ли ингибирование специфических Jак отношение к терапевтической эффективности.

Обоснование применения у пациентов с COVID-19

Ингибиторы киназы предлагаются в качестве лечения COVID-19, поскольку они могут предотвратить фосфорилирование ключевых белков, участвующих в передаче сигнала, что приводит к активации иммунитета и воспаление (например, клеточный ответ на провоспалительные цитокины, такие как интерлейкин [IL]-6).

⁶

Этот

иммуносупрессия потенциально может уменьшить воспаление и связанные с ним иммунопатологии, которые наблюдались у пациентов с КОВИД-19. Кроме того, ингибиторы JAK, в частности барицитиниб, обладают теоретической прямой противовирусной активностью через вмешательство в вирусный эндоцитоз, потенциально предотвращение проникновения и инфицирования восприимчивых клеток.

7

отрицательные последствия

Большинство данных о побочных эффектах ингибиторов ВТК и JAK относятся к хроническому применению этих препаратов.

Побочные эффекты включают инфекции (обычно инфекции дыхательных путей и мочевыводящих путей) и реактивацию организма.

вирусов герпеса. Дополнительные токсические эффекты включают миелосупрессию и повышение уровня трансаминаз.

У пациентов, получавших ингибиторы БТК, наблюдались кровоизлияния и нарушения сердечного ритма. Тромботический события и желудочно-кишечная перфорация имели место у пациентов, получавших ингибиторы JAK.

Соображения во время беременности

* Ингибиторы БТК: существует скудость данных о беременности человека и использовании ингибиторов БТК. В

Скачано с сайта

<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>

на 10/14/2020

Рекомендации по лечению COVID-19

136

исследования на животных, в дозах, превышающих терапевтическую человеческую дозу, включали акалабрутиниб и ибрутиниб.

связано с вмешательством в эмбриофетальное развитие.

8,9

Основываясь на этих данных, ингибиторы БТК

может быть связан с пороками развития плода, когда использование происходит во время органогенеза. Влияние

использование позже во время беременности неизвестно. Риски использования должны быть сбалансированы с потенциальными выгодами.

* Ингибиторы JAK: существует недостаточность данных о применении ингибиторов JAK во время беременности. Фетальный риск

это нельзя исключать. Регистры беременности предоставляют некоторые исходные данные о тофацитинибе, применяемом во время беременности.

беременность при других заболеваниях (например, язвенный колит, ревматоидный артрит, псориаз). Среди

в 33 сообщенных случаях исходы беременности были аналогичны таковым у беременных в целом

население.

10-12

Риски использования должны быть сбалансированы с потенциальными выгодами.

Ингибиторы тирозинкиназы Брутона

Акалабрутиниб

Акалабрутиниб-это пероральный ингибитор БТК второго поколения, одобренный FDA для лечения в-клеток злокачественные новообразования (например, хронический лимфоцитарный лейкоз/мелкая лимфоцитарная лимфома, мантийно-клеточная лимфома). Он имеет лучший профиль токсичности, чем ингибиторы БТК первого поколения (например, ибрутиниб), из-за меньшего смещения от цели активность для других киназ.

13

Акалабрутиниб предлагается применять у пациентов с COVID-19, поскольку он может

модулировать сигнализацию, которая способствует воспалению.

Клинические данные для COVID-19

Данные относительно акалабрутиниба ограничены ретроспективной серией случаев из 19 пациентов с тяжелой КОВИД-19.

14

Однако интерпретация данных для выявления какой-либо клинической пользы ограничена небольшим объемом исследования

размер выборки и отсутствие контрольной группы.

проведение клинических испытаний

Пожалуйста, проверьте

[ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov)

для получения последней информации об исследованиях акалабрутиниба и КОВИДА-19.

Ибрутиниб

Ибрутиниб-это ингибитор БТК первого поколения, одобренный FDA для лечения различных злокачественных новообразований в-клеток

9

и предотвратить хроническое заболевание "трансплантат против хозяина" у реципиентов трансплантата стволовых клеток.

15

Основываясь на результатах исследования а

небольшая серия случаев, ибрутиниб был теоретизирован, чтобы улучшить воспаление и защитить от последующего легкого

травма у пациентов с КОВИД-19.

16

Клинические данные для COVID-19

Данные, касающиеся ибрутиниба, ограничены неконтролируемой ретроспективной серией случаев из шести пациентов с

COVID-19, которые получали ибрутиниб при условии, отличном от COVID-19.

16

Тем не менее, оценка

данные для любой клинической пользы ограничены небольшим размером выборки серии и отсутствием контрольной группы.

проведение клинических испытаний

Пожалуйста, проверьте

[ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov)

для получения последней информации об исследованиях ибрутиниба и КОВИДА-19.

Занубрутиниб

Занубрутиниб-это пероральный ингибитор БТК второго поколения, одобренный FDA для лечения мантийных клеток лимфома.

17

Было показано, что он обладает меньшей токсичностью, чем ингибиторы БТК первого поколения (напр., ибрутиниб) из-за меньшей внецелевой активности для других киназ.

18

Занубрутиниб предлагается использовать в пациенты с COVID-19 модулируют сигнализацию, которая способствует воспалению.

Клинические данные для COVID-19

Нет клинических данных о применении занубрутиниба для лечения КОВИД-19.

Скачано с сайта

<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>

на 10/14/2020

Рекомендации по лечению COVID-19

137

проведение клинических испытаний

Пожалуйста, проверьте

[ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov)

для получения последней информации об исследованиях занубрутиниба и КОВИДА-19.

Ингибиторы Киназы Януса

Барицитиниб

Барицитиниб-это пероральный ингибитор JAK, селективный для JAK1 и JAK2 и одобренный FDA для лечение ревматоидного артрита.

19

Среди изученных ингибиторов JAK был постулирован барицитиниб иметь наибольшую теоретическую противовирусную эффективность в ингибировании тяжелого острого респираторного синдрома коронавирус 2 (SARS-CoV-2) не проникает в клетки легких и не заражает их из-за своего сродства к

адаптор-ассоциированная киназа-1 (AAK1), регулятор вирусного эндоцитоза при легочном альвеолярном типе 2

(AT2) эпителиальные клетки.

20

Кроме того, барицитиниб может модулировать нисходящие воспалительные реакции через

ингибирование киназы JAK1/JAK2 и проявляет дозозависимое ингибирование IL-6-индуцированного STAT3

фосфорилирование.

21

Клинические данные для COVID-19

Это исследование не было подвергнуто экспертной оценке.

Небольшое, неслучайное исследование у пациентов с умеренной пневмонией

КОВИД-19 по сравнению с комбинацией

терапия барицитинибом и лопинавиром/ритонавиром в соответствии со стандартом лечения (SOC) (т. е. комбинация лопинавир/ритонавир и Гидроксихлорохин). В обе исследуемые группы вошли 12 пациентов. По сравнению с Соц-терапия, комбинированная терапия с барицитинибом и лопинавиром/ритонавиром продемонстрировала статистически значимую значительное сокращение времени до улучшения клинических и респираторных симптомов и большее снижение Уровень С-реактивного белка.

²²

проведение клинических испытаний

Пожалуйста, проверьте

[ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov)

для получения последней информации об исследованиях барицитиниба и КОВИДА-19.

Руксолитиниб

Руксолитиниб является пероральным ингибитором JAK селективным для JAK1 и JAK2 и в настоящее время одобрен для миелофиброз, полицитемия и острое заболевание "трансплантат против хозяина".

²³

Как и барицитиниб, он теоретизирован обладать противовирусными свойствами за счет ингибирования ААК1, что может предотвратить проникновение вируса и инфицирование легочные АТ2 эпителиальные клетки.

⁷

Клинические данные для COVID-19

Небольшое проспективное однослепое рандомизированное контролируемое исследование фазы 2 у пациентов с COVID-19 in

Китай сравнил руксолитиниб 5 мг перорально два раза в день (n = 20) с плацебо (вводимым в виде витамина

С 100 мг; n = 21), оба назначаются в комбинации с терапией SOC. Средний возраст пациентов составил

63 года. Между этими двумя родами войск не было существенных

демографических различий. Лечение с помощью

руксолитиниб ассоциировался с незначительным сокращением медианы времени до клинического улучшения

(12 дней для руксолитиниба против 15 дней для плацебо; $P = 0,15$), определяемый как двухточечное улучшение по сравнению с плацебо.

семикатегорийная порядковая шкала или как выписка из больницы. Не было никакой разницы между группами в

медиана времени до выписки (17 дней для руксолитиниба против 16 дней для плацебо; $P = 0,94$). Больше пациентов в больнице

группа руксолитиниба чем в группе плацебо имела рентгенографическое улучшение на компьютерной томографии

сканирование грудной клетки на 14-й день (90% для руксолитиниба против 61,9% для плацебо; $P = 0,05$) и более короткое время до

восстановление после начальной лимфопении (5 дней для руксолитиниба против 8 дней для плацебо; $P = 0,03$), когда она была

подарок. Применение руксолитиниба не было связано с повышенным риском развития нежелательных явлений или летальности

(отсутствие смертей в группе руксолитиниба против трех смертей [14%] в контрольной группе). Несмотря на теоретическую противовирусные свойства ингибиторов JAK, не было никакой существенной разницы во времени до вирусного клиренса среди пациентов, у которых на момент рандомизации была выявлена вирусная нагрузка на лечение руксолитинибом

Скачано с сайта

<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>

на 10/14/2020

Рекомендации по лечению COVID-19

138

(n = 8) или плацебо (n = 9). Ограничения данного исследования включают в себя небольшой размер выборки, исключение вентилируемые пациенты при поступлении в исследование, а также частое сопутствующее применение (среди 70% пациентов) противовирусных препаратов и стероиды.

24

Небольшое ретроспективное исследование с одной рукой в Германии не выявило проблем безопасности у 14 пациентов с тяжелый COVID-19, получивший Краткий курс терапии руксолитинибом (с медианой 9 дней лечения).

лечение).

25

проведение клинических испытаний

Пожалуйста, проверьте

[ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov)

для получения последней информации об исследованиях руксолитиниба и COVID-19.

Тофацитиниб

Тофацитиниб является прототипическим ингибитором JAK, преимущественно селективным для JAK1 и JAK3, со скромными активностью против JAK2 и, как таковая, может блокировать сигнализацию от гамма-цепных цитокинов (например, IL-2, IL-4) и белки gp 130 (например, IL-6, IL-11, интерфероны). Это пероральное средство впервые одобренное для лечения ревматоидного артрита и было показано снижение уровня ИЛ-6 у пациентов с этим заболеванием.

26

Тофацитиниб также одобрен FDA для лечения псориатического артрита и язвенного колита.

27

Клинические данные для COVID-19

Нет клинических данных о применении тофацитиниба для лечения COVID-19.

проведение клинических испытаний

Пожалуйста, проверьте

[ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov)

для получения последней информации об исследованиях тофацитиниба и COVID-19.

Рекомендации

1. Wang Y, Zhang LL, Champlin RE, Wang ML. Нацеливание тирозинкиназы Брутона на ибрутиниб в в-клетке

злокачественности. *Клин Фармакол Тер.* 2015;97(5):455-468. Доступно по адресу:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25669675>

.
2. Chen SS, Chang BY, Chang S и др. Ингибирование ВТК приводит к нарушению поверхности хемокиновых рецепторов CXCR4 экспрессия, сигнализация и функция при хроническом лимфолейкозе. *Лейкемия.* 2016;30(4):833-843. Доступно около:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26582643>

.
3. Babon JJ, Lucet IS, Murphy JM, Nicola NA, Varghese LN. Молекулярная регуляция киназы Януса (JAK) активация. *Биохим Дж.* 2014;462(1):1-13. Доступно по адресу:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25057888>

4. Vousoik E, Montazeri Aliabadi H. "знаем ли мы Джека" О Джеке? Более пристальный взгляд на сигнализацию JAK/STAT путь. *Фронт-Онкол.* 2018;8:287. Доступно по адресу:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30109213>

.
5. Fragoulis GE, McInnes IB, Siebert S. Jak-ингибиторы. Новые игроки в области иммуноопосредованных заболеваний, кроме ревматоидного артрита. *Ревматология (Оксфорд).* 2019;58 (Дополнение 1): i43-i54. Доступно по адресу:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30806709>

.
6. Чжан Ш, Чжао и, Чжан Ф и др. Применение противовоспалительных препаратов при лечении людей с тяжелыми заболеваниями коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19): перспективы клинических иммунологов из Китая. *Клин Иммунол.* 2020;214:108393. Доступно по адресу:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32222466>

.
7. Стеббинг Дж., Фелан а., Гриффин и. и др. КОВИД-19: комбинирование противовирусных и противовоспалительных методов лечения. *Ланцет Заражает Дис.* 2020;20(4):400-402. Доступно по адресу:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32113509>

.
8. Акалабрутиниб (Кальквенс) [Вставка В Упаковку]. Управление по контролю за продуктами и лекарствами. Ноябрь 2019 года. Доступно по адресу:
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/210259s000lbl.pdf

.
9. Ибрутиниб (Имбрувика) [вставка в упаковку]. Управление по контролю за продуктами и лекарствами. Апрель 2020 года. Доступно по адресу:
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/205552s030,210563s006lblPI.pdf

.
10. Clowse ME, Feldman SR, Isaacs JD и др. Исходы беременности в базах данных безопасности тофацитиниба для ревматоидный артрит и псориаз. *Наркотик СВС.* 2016;39(8):755-762. Доступно по адресу:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>

Скачано с сайта

<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>

на 10/14/2020

Рекомендации по лечению COVID-19

139

pubmed/27282428

11. Махадеван у, Дубинский МК, СУ С и др. Исходы беременностей с материнским / отцовским воздействием в базы данных безопасности тофацитиниба при язвенном колите. *Воспаление Кишечника Дис.* 2018;24(12):2494-2500. Доступно по адресу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29982686>

12. Wieringa JW, van der Woude CJ. Влияние биологических препаратов и ингибиторов JAK во время беременности на здоровье-сопутствующие исходы у детей женщин с воспалительными заболеваниями кишечника. *Лучший Pract Res Clin Gastroenterol.* 2020;44-45:101665. Доступно по адресу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32359679>

13. Оуэн с, Беринштейн НЛ, Кристофидес а, Сен ЛХ. Обзор ингибиторов тирозинкиназы Брутона для лечение рецидивирующей или рефрактерной мантийно-клеточной лимфомы. *Карр Онкол.* 2019;26(2): e233-e240. Доступно по адресу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31043832>

14. Roschewski M, Lionakis MS, Sharman JP и др. Ингибирование тирозинкиназы Брутона у пациентов с тяжелой формой заболевания КОВИД-19. *Sci Immunol.* 2020;5(48). Доступно по адресу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32503877>

15. Управление по контролю за продуктами и лекарствами. FDA расширяет показания ибрутиниба к хронической РТПХ. 2017. Доступно по адресу: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-expands-ibrutinib-indications-chronic-rtph>

. Дата Обращения 14 Июля 2020 Года.

16. Treon SP, Castillo JJ, Skarbnik AP и др. Ингибитор БТК ибрутиниб может защитить от легочной травмы в КОВИДЕ-19 инфицированных больных. *Кровь.* 2020;135(21):1912-1915. Доступно по адресу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32302379>

17. Занубрутиниб (Брукинса) [вставка упаковки]. Управление по контролю за продуктами и лекарствами. Ноябрь 2019 года. Доступно по адресу: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/213217s000lbl.pdf

18. Tam C, Grigg AP, Opat S и др. Ингибитор БТК, BGB-3111, безопасен, переносим и высокоактивен у пациентов с рецидивирующими / рефрактерными в-клеточными злокачественными новообразованиями: первоначальный отчет о первом испытании фазы 1 на человеке. Доступно по адресу: <https://ashpublications.org/blood/article/126/23/832/136525/The-BTK-Inhibitor-Bgb-3111-Is-Safe-Tolerable->

и

19. Барицитиниб (Олумиант) [вставка в упаковке]. Управление по контролю за продуктами и лекарствами. Октябрь 2019 года. Доступно по адресу:
протокол https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/207924s001lbl.pdf
20. Ричардсон П, Гриффин I, Такер С и др. Барицитиниб как потенциальное лечение острых респираторных заболеваний в 2019 году-нCoV болезнь. *Ланцет*. 2020;395 (10223):e30-e31. Доступно по адресу:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32032529>
21. McInnes IB, Byers NL, Higgs RE и др. Сравнение опосредованных барицитинибом, упацитинибом и тофацитинибом регуляция цитокиновой сигнализации в субпопуляциях лейкоцитов человека. *Артурм Res Ther*. 2019;21(1):183.
Доступно по адресу:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31375130>
22. Cantini F, Niccoli L, Matarrese D, Nicastrì E, Stobbione P, Goletti D. терапия Барицитинибом в КОВИДЕ-19: пилотное исследование по безопасности и клиническому воздействию. *Ж Заразить*. 2020. Доступно по адресу:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32333918>
23. Ж руксолитиниб (Jakafi) [вставка в упаковку]. Управление по контролю за продуктами и лекарствами. Январь 2020 года. Доступно по адресу:
протокол https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/202192Orig1s019Rpllbl.pdf
24. Сао Y, Wei J, Zou L и др. Руксолитиниб в лечении тяжелой коронавирусной болезни 2019 (COVID-19): Многоцентровое, однослепое, рандомизированное контролируемое исследование. *Ж АллергияКлин Иммунол*. 2020;146(1):137–146.
Доступно по адресу:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32470486>
25. La Rosee F, Bremer HC, Gehrke I и др. Ингибитор Янус-киназы 1/2 руксолитиниб в COVID-19 с тяжелой степенью системная гиперинфляция. *Лейкемия*. 2020;34(7):1805-1815. Доступно по адресу:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32518419>
26. Migita K, Izumi Y, Jiuchi Y и др. Влияние ингибитора Янус-киназы тофацитиниба на циркулирующий сывороточный амилоид А и интерлейкин-6 во время лечения ревматоидного артрита. *Клин Эксп Иммунол*. 2014;175(2):208-214.
Доступно по адресу:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24665995>
27. Тофацитиниб (Xeljanz) [вставка упаковки]. Управление по контролю за продуктами и лекарствами. Июль 2019 года. Доступно по адресу:
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/203214s024,208246s010lbl.pdf

Скачано с сайта

<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>

на 10/14/2020

Рекомендации по лечению COVID-19

140

Название Препарата

FDA-одобрено

Индикации

Доклинические Данные / Механизм действия/обоснование для использования в КОВИД-19

Клинические данные для COVID-19, SARS или MERS

(Найти клинические испытания на [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov/))

Продукты

кровотворения КОВИД-19

Реконвалесцентная

плазма

* Выздоровливающая плазма

не одобрен

FDA. Он получил

EUA от FDA

для лечения

госпитализированных пациентов

с COVID-19.

¹

Как высокий титр

(например, Ortho VITROS

SARS-CoV-2 IgG

, протестированный с

отношением сигнал-токтофф ≥ 12), так и

Низкий титр Ковид-19

Реконвалесцентной плазмы

разрешен

к применению.

^{2,3}

Пожалуйста

обратитесь к

[Рекомендации FDA](#)

[по исследованиям Covid-19](#)

[Convalescent Plasma](#)

[website](#)

для руководства

по переливанию

исследуемой

реконвалесцентной

плазмы в то время

как учреждения крови

разрабатывают необходимые

операционные процедуры

* Плазма, пожертвованная от

лица, выздоровевшие от COVID-19, включают антитела к SARS-CoV-2.

4

Тысячи пациентов США получали выздоравливающую плазму через клинические испытания, расширенные испытания лечения доступа, и применения EIND. Однако стандарты и методы скрининга донорской плазмы на наличие связывающих и нейтрализующих антител к SARS-CoV-2 не установлены. Вариабельность уровней антител к SARS-CoV-2 в донорской плазме может повлиять на эффективность препарата. В настоящее время недостаточно данных хорошо контролируемых, адекватно питаемых, рандомизированных клинических исследований для оценки эффективности и безопасности реконвалесцентной плазмы для лечения COVID-19.

Для COVID-19 •

** открытое рандомизированное клиническое исследование выздоравливающей плазмы у 103 госпитализированных пациентов.*

Пациенты с тяжелым или опасным для жизни COVID-19: исследователи провели открытое рандомизированное клиническое исследование реконвалесцентной плазмы против SOC для пациентов с тяжелым или опасным для жизни лабораторно подтвержденным COVID-19 в 7 медицинских центрах в Ухане, Китай, с 14 февраля по 1 апреля 2020 года. Первичным исходом было время до клинического улучшения в течение 28 дней, которое определялось как выписка пациента живым или снижение на 2 балла по 6-балльной шкале тяжести заболевания. Только плазменные единицы с вирусным Спайк-рецептором SARS-CoV-2 связывали домен-специфический титр IgG $\geq 1:640$. перелитый. Средняя доза адо-совместимой реконвалесцентной плазмы составляла 200 мл. Время от появления симптомов до рандомизации составило 27 дней в группе лечения и 30 дней в контрольной группе. Из-за контроля над вспышкой COVID-19 в Ухане исследование было прекращено досрочно после того, как были зачислены 103 из запланированных 200 пациентов.

Выздоровливающие и контрольная группы были хорошо сбалансированы по возрасту (средний возраст 70 лет против 69 лет соответственно), но в контрольной группе доля мужчин была выше (65%), чем в группе выздоравливающих (52%). Исходные баллы тяжести (45 пациенты имели тяжелое заболевание и 58 имели угрожающее жизни заболевание) и использование сопутствующей терапии были аналогичны между 2 группами. Достоверной разницы между группами по первичному исходу времени до клинического улучшения в течение 28 дней не было (ОР 1,40; 95% Ди 0,79–2,49; $P = 0,26$). Среди пациентов с тяжелым течением заболевания 91% реципиентов выздоравливающей плазмы и 68% пациентов контрольной группы улучшились к 28-му дню (разница 23%; ОР 1,34; 95% Ди 0,98–1,83; $P = 0,07$). Среди тех, кто страдает

опасным для жизни заболеванием, 21% выздоравливающих реципиентов плазмы крови и 24% контрольной группы состояние пациентов улучшилось к 28-му дню (разница -3,4%; ОР 0,86; 95% Ди 0,33-2,24; $P = 0,75$). Достоверной разницы в 28-дневной смертности между группами не было (16% против 24% в группе лечения и контрольной группе соответственно; ОР 0,65; 95% Ди 0,29–1,46; $P = 0,30$). Через 24, 48 и 72 часа частота отрицательной вирусной ПЦР SARS-CoV-2 была достоверно выше в группе выздоравливающей плазмы, чем в контрольной группе (45% против 15%, $p = 0,003$ через 24 часа; 68% против 33%, $P = 0,001$ через 48 часов; и 87% против

Таблица 3а. оцениваемая иммунотерапия для лечения COVID19: клинические данные на сегодняшний день

Последнее Обновление: 9 Октября 2020 Года

Информация, представленная в этой таблице, может включать данные из препринтных/не рецензируемых статей. Эта таблица будет обновляться по мере поступления новой информации становится доступный.

Скачано с сайта

<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>

на 10/14/2020

Рекомендации по лечению COVID-19

141

Название Препарата

FDA-одобрено

Индикации

Доклинические Данные / Механизм

действия/обоснование использования

в КОВИДЕ-19

Клинические данные для COVID-19, SARS или MERS

(Найти клинические испытания на

[ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov)

Продукты кроветворения, продолжение COVID-19

Convalescent

Plasma,

продолжение

производить

восстановительную плазму COVID-19

в соответствии с

условиями

разрешения, изложенными

в EUA.

38%, p Сообщалось о двух случаях, связанных с переливанием крови, включая 1

тяжелое событие; оба события разрешились с помощью поддерживающей терапии. Основными ограничениями исследования

были его открытая маркировка и то, что в среднем выздоравливающая плазма переливалась примерно через 1 месяц после начала заболевания. Кроме того, исследование было

досрочно прекращено, и поэтому размер выборки оказался недостаточным для выявления различий в клинических исходах.

⁵
* *Открытое рандомизированное многоцентровое клиническое исследование Реконвалесцентной плазмы у госпитализированных пациентов.*

Пациенты с COVID-19 (исследование ConCOVID): открытое рандомизированное клиническое исследование

реконвалесцентной плазмы против SOC для госпитализированных пациентов с COVID-19 было проведено

в 14 больницах Нидерландов с 8 апреля по 1 июля 2020 года. Переливали только плазму, подтвержденную

наличием анти-SARS-CoV-2 нейтрализующих антител с помощью PRNT SARS-CoV-2 и

титром PRNT50 $\geq 1:80$. Первичной конечной точкой была Госпитальная смертность до 60 дней

после приема. Исследование было преждевременно остановлено исследователями и Советом по

мониторингу безопасности данных исследования, когда исходные титры нейтрализующих антител SARS-CoV-2

участника и выздоравливающей плазмы оказались сопоставимыми, что бросило вызов

потенциальной пользе выздоравливающей плазмы для популяции пациентов исследования. Пятьдесят три из 66

участников имели антитела против SARS-CoV-2 в исходном состоянии, несмотря на то, что симптомы проявлялись в течение

медианного времени всего 10 дней. Среди 56 участников, чья кровь была протестирована с

использованием атипичной пневмонии-

Ков-2 PRNT, 44 (79%) имели уровни нейтрализующих антител, которые были сопоставимы с таковыми

у 115 доноров (медианные титры 1:160 против 1:160 соответственно, $P = 0,40$). Когда процесс был

остановлен, в нем приняли участие 86 человек. Между группами исследования не наблюдалось

различий в смертности ($P = 0,95$), продолжительности

пребывания в стационаре ($P = 0,68$) или тяжести заболевания на 15-е сутки ($P = 0,58$)

. Исследование было прекращено досрочно, и, таким образом, не было достаточной мощности для выявления

различий в клинических исходах между исследуемыми группами.

⁶
* *Открытое рандомизированное многоцентровое клиническое исследование Реконвалесцентной плазмы у госпитализированных пациентов.*

Пациенты с COVID-19 (PLACID Trial): не рецензируются. Открытое рандомизированное клиническое исследование реконвалесцентной плазмы против SOC для госпитализированных пациентов с COVID-19

было проведено в 39 центрах третичной медицинской помощи в Индии с 22 апреля по 14 июля 2020 года. Пациенты

с подтвержденным COVID-19 и признаками тяжелого заболевания с гипоксией имели право на участие, если

на момент регистрации была доступна соответствующая донорская плазма. Тяжелобольные пациенты (пациенты с ПАО

²
/FiO

²
<Были исключены 200 мм рт. ст. или шок). Первичный результат

было время до прогрессирования заболевания через 28 дней (то есть до ПАО

²
/FiO

²

<100 мм рт.ст.) или

смертность от всех причин на 28-й день. Участники интервенции получали 2 дозы

200 мл плазмы, переливаемой с интервалом в 24 часа. Тестирование антител для оценки титров донорской

плазмы было недоступно, когда началось исследование. Четыреста шестьдесят четыре участника

были рандомизированы; 235 были рандомизированы в руку выздоравливающей плазмы и 229 были рандомизированы в руку SOC. Руки были хорошо сбалансированы с учетом возраста

Скачано с сайта

<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>

на 10/14/2020

Рекомендации по лечению COVID-19

142

Название Препарата

FDA-одобрено

Индикации

Доклинические Данные / Механизм

действия/обоснование для использования в

КОВИД-19

Клинические данные для COVID-19, SARS или MERS

(Найти клинические испытания на

[ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov))

Продукты кроветворения, продолжение

COVID-19

Convalescent

Plasma,

продолжение

(медиана 52 года в обеих руках) и дни от начала симптома до регистрации (медиана

8 дней в обеих руках). Не было никакой разницы в первичном исходе (время до

прогрессирования заболевания и 28-дневная смертность) в разных группах

исследования. Комбинированный исход наблюдался

у 44 пациентов (18,7%) в группе реконвалесцентной плазмы и у 41 (17,9%) в контрольной группе.

Тридцать четыре участника (14,5%) в группе реконвалесцентной плазмы и 31 пациент в группе

контроля (13,6%) умерли. В каждой руке у 17 участников прогрессировало тяжелое заболевание (7,2%

в руке выздоравливающей плазмы против 7,4% в руке SOC). Тестирование антител к SARS-CoV-2

не использовалось для отбора донорских единиц реконвалесцентной плазмы; поэтому многие

участники

, возможно, получали единицы с низкими титрами нейтрализующих антител к SARS-CoV-2. Кроме

того,

исследование не было слепым.

⁷

** Предварительный анализ безопасности первых последовательных 5000 пациентов, получивших открытую этикетку*

Covid-19 Реконвалесцентная плазма через Национальную программу расширенного доступа:

⁸

То

Расширенный доступ к Реконвалесцентной плазме для лечения пациентов с программой COVID-19

это был открытый, неслучайный протокол, предназначенный в первую очередь для предоставления пациентам

с тяжелым или опасным для жизни (критическим) COVID-19 доступа к выздоравливающей плазме, которая является исследовательским продуктом в Соединенных Штатах. Второстепенными задачами были

получение данных о безопасности продукта. Протокол был спонсирован клиникой Майо и включал в себя широкий спектр клинических сайтов. Доноры плазмы крови должны были иметь документально

подтвержденный COVID-19, с полным разрешением симптомов, по крайней мере, за 14 дней до донорства, и

будьте либо мужчиной, либо женщиной без истории беременности, либо женщиной с историей беременности

и отрицательным тестированием HLA после самой последней беременности. Тестирование доноров на

антитела к SARS-CoV-2

не было санкционировано. Або-совместимая реконвалесцентная плазма переливалась предпочтительно, но в отсутствие або-совместимой плазмы пациенты могли получать либо плазму группы А, либо плазму с низким титром анти-А группы О. EAP Клиники Майо был прекращен 28 августа 2020 года. Этот анализ безопасности описывает первые 5000 пациентов, зачислен в период с 7 апреля по 3 мая 2020 года. Участники были взрослыми с медианным возрастом 62

года; 63% были мужчинами и 81% имели тяжелый или угрожающий жизни COVID-19. Основными исходами безопасности для анализа безопасности были SAEs, включая смерть; SAEs были зарегистрированы через 4 часа

и через 7 дней после переливания крови или по мере их возникновения. САЭ были зарегистрированы у 36 пациентов

(<1%) в течение 4 часов после переливания крови; Саэ включали 15 смертей, в том числе 4, возможно или

вероятно, связанных с лечением выздоравливающей плазмой. 21 нефатальный SAEs включал в себя 7 События тако, 11 событий трали и 3 тяжелых аллергических реакции. Общая 7-дневная смертность составила 14,9%. В этом исследовании терапия выздоравливающей плазмой COVID-19 ассоциировалась с

низкой частотой (Дизайн исследования, который не

включает контрольную руку, исключает оценку эффективности или АДЭ.

* *Ретроспективный исследовательский анализ исходов среди десятков тысяч пациентов;*

Получение открытой этикетки Covid-19 Реконвалесцентной плазмы через EAP Клиники Майо:

Скачано с сайта

<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>

на 10/14/2020

Рекомендации по лечению COVID-19

143

Название Препарата

FDA-одобрено

Индикации

Доклинические Данные / Механизм

действия/обоснование для использования в

COVID-19

Клинические данные для COVID-19, SARS или MERS

(Найти клинические испытания на

[ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov)

Продукты кроветворения, продолжение COVID-19

Convalescent Plasma,

продолжение

Как управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов, так и Клиника Майо провели ретроспективную косвенную оценку

эффективности реконвалесцентной плазмы COVID-19 с использованием подмножеств данных ВП , предположив, что пациенты, получавшие плазменные блоки с более высокими титрами нейтрализующих антител

, будут иметь лучшие клинические результаты, чем те, кто получал плазменные блоки с более низкими титрами антител. Этот аналитический подход не был заранее определен в протоколе EAP Клиники Майо

• *Анализ эффективности FDA:* этот анализ включал 4330 пациентов и нейтрализацию доноров титры антител были измерены Институтом брода с помощью псевдовирусного анализа.

Анализ не выявил различий в 7-дневной смертности между пациентами, получавшими плазму с высоким титром, и пациентами, получавшими плазму с низким титром, в общей популяции пациентов или в подгруппе интубированных пациентов. Однако среди неинтубированных пациентов (примерно две трети проанализированных) смертность в течение 7 дней после переливания составила 11% для тех, кто получал плазму с высоким титром, и 14% для тех, кто получал плазму с низким титром ($P = 0,03$).

¹ В ретроспективный анализ пациентов в возрасте <80 лет, которые были не интубированы и которые были обработаны в течение 72 часов COVID-19 диагноза, 7-дневная смертность была ниже среди пациентов, получавших высоким титром плазмы, чем среди тех, кто получил низкий титр плазмы (6,3% против 11,3%, соответственно; $P = 0.0008$).

² * *Анализ Эффективности Клиники Майо: Не Рецензируется.* Этот анализ включал 3082 человека участники, получившие одну единицу плазмы из 35 322 участников, получивших плазму через ВП к 4 июля 2020 года. Титры антител измеряли с помощью Орто-клинической диагностики COVID-19 IgG-анализа, а также сравнивали исходы у пациентов, которым переливали плазму с низким (самый низкий 18%), средним и высоким (самый высокий 17%) титром. После корректировки исходных характеристик 30-дневная смертность в группе с низким титром составила 29%, а в группе с высоким титром-25%. Это различие не достигло статистической значимости. Как и анализы FDA, анализы подгрупп post hoc предположено преимущество плазмы с высоким титром у пациентов в возрасте <80 лет, получавших плазму в течение 3 дней после постановки диагноза COVID-19 и не интубированных.

⁹ * *Ограничения анализа ВП:* отсутствие необработанного рычага управления ограничивает интерпретация данных по безопасности и эффективности. Например, нельзя исключить возможность того, что различия в исходах связаны с ущербом от низкотитровой плазмы, а не с пользой от высокотитровой плазмы. В дополнение:

- Данные ВП могут быть подвержены множественным путаницам, включая региональные различия и временные тенденции в управлении COVID-19.
- Не существует широко доступного и общепринятого наилучшего теста для измерения нейтрализующие антитела, а также титры антител в выздоравливающей плазме у пациентов, выздоровевших от COVID-19, весьма вариабельны.

Скачано с сайта

<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>

на 10/14/2020

Рекомендации по лечению COVID-19

144

Название Препарата

FDA-одобрено

Индикации

Доклинические Данные / Механизм

действия/обоснование для использования в

КОВИД-19

Клинические данные для COVID-19, SARS или MERS

(Найти клинические испытания на

[ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov/))

Продукты кроветворения, продолжение

COVID-19

Convalescent

Plasma,

продолжение

* Анализ эффективности опирается на подмножество пациентов с ВП, которые представляют собой лишь часть

пациенты, получавшие выздоравливающую плазму через ВП.

* Подгруппа, продемонстрировавшая наибольший оцененный эффект между высоким титром и низкотитровая реконвалесцентная плазма-пациенты в возрасте <80 лет, которые не были интубированы и

которым переливали кровь в течение 3 дней после постановки диагноза COVID-19, были отобраны post hoc путем

объединения нескольких правил подгрупп, которые благоприятствовали подгруппам, которые демонстрировали тенденцию к

преимуществу высокотитровой плазмы. Такой подход имеет тенденцию переоценивать лечебный эффект.

* Анализ FDA опирался на 7-дневную смертность, которая может не иметь клинического значения в контекст длительного течения болезни КОВИД-19. Поскольку участники этого наблюдательного исследования не подвергались строгому наблюдению после выписки из больницы, оценки 30-дневной смертности являются неопределенными.

* *Ретроспективное, Одноцентровое, Кейс-Контрольное Исследование С Оценкой Выздоровливающей Плазмы Плюс*

SOC против SOC без выздоравливающей плазмы:

10

Не Рецензируемый Эксперт. Это исследование

случай-контроль

сообщает о клинических исходах среди 39 последовательных пациентов, получавших ковид-19 реконвалесцентной плазмы через программу FDA single patient EIND во время госпитализации в больницу Маунт-Синай в Нью-Йорке в период с 24 марта по 8 апреля 2020 года.

Реципиентам переливали 2 единицы або-совместимой реконвалесцентной плазмы от доноров с титром АНТИСПАЙКОВЫХ антител SARS-CoV-2 в разведении 1:320. Контрольная группа (n = 156) была определена ретроспективно из базы данных EHR больницы. Контроль пациенты были госпитализированы в тот же период, что и пациенты в группе выздоравливающей плазмы, и имели подтвержденный КОВИД-19, но не получали выздоравливающую плазму.

Они были сопоставлены 4: 1 с выздоравливающими реципиентами плазмы, используя оценки склонности

к коррекции для измеренных конфаундеров. Средний возраст реципиентов выздоравливающей плазмы составлял 55 лет, причем 64% из них были мужчинами. Во время переливания 87% реципиентов нуждались в дополнительном кислороде через неинвазивную вентиляцию легких и 10% - через инвазивную

механическую вентиляцию легких. К 14-му дню клиническое состояние ухудшилось у 18% больных. выздоравливающие пациенты плазмы крови и 24% пациентов контроля ($P = 0,17$). По состоянию на 1 мая

2020 года 13% реципиентов плазмы и 24% сопоставимых контрольных пациентов умерли ($P = 0,04$, log-rank test), а 72% перелитых пациентов и 67% контрольных

пациентов были выписаны. Интерпретация результатов исследования ограничена отсутствием рандомизации и потенциальной неизмеримой предвзятостью отбора пациентов.

* *Ретроспективное кейс-контролируемое исследование с оценкой результатов среди COVID-19*

Реципиенты выздоравливающей плазмы: в этом исследовании пациентов, госпитализированных в период

с 24 марта по 8 апреля 2020 года в больницу Маунт-Синай в Нью-Йорке, исходы среди

39 последовательных пациентов, получавших выздоравливающую плазму с титром антиспайковых антител SARS-CoV-2

1: 320, сравнивались с исходами среди 156 пациентов с предрасположенностью-

Скачано с сайта

<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>

на 10/14/2020

Название Препарата

FDA-одобрено

Индикации

Доклинические Данные / Механизм

действия/обоснование для использования в

КОВИД-19

Клинические данные для COVID-19, SARS или MERS

(Найти клинические испытания на

[ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov))

Продукты кроветворения, продолжение

COVID-19

Convalescent

Plasma,

продолжение

соответствующие элементы управления. По состоянию на 1 мая 2020 года 13% реципиентов плазмы и 24%

сопоставимых контрольных пациентов умерли ($P = 0,04$, log-rank test), а 72% и 67%

переливаемых пациентов и контрольных пациентов, соответственно, были выписаны из

больницы. Анализ подгрупп показал преимущество реконвалесцентной плазмы среди

пациентов, которые не были интубированы, имели более короткую продолжительность симптомов и

получали

терапевтическую антикоагулянтную терапию.

¹⁰

* *Ретроспективное кейс-контролируемое исследование выздоравливающей плазмы COVID-19 по сравнению с SOC:*

Это исследование сравнивало выздоравливающую плазму с SOC у пациентов с COVID-19, которые были госпитализированы в период с 28 марта по 6 июля 2020 года в 8 хьюстонских Методистских больницах.

Исходы для первых 136 реципиентов выздоравливающей плазмы, достигших

28-го дня посттрансфузии, сравнивались с исходами для двух наборов сопоставимых по шкале

склонности

контрольных групп через 28 дней после поступления. Анализ показал тенденцию к увеличению пользы

от выздоравливающей плазмы, причем большие различия в смертности наблюдались в основном среди

подгрупп пациентов, которым переливали кровь рано (т. е. в течение 72 часов после поступления)

с плазмой с высоким титром (т. е. титр анти-спайкового белкового рецептора, связывающего домен

$\geq 1:1350$).

¹¹

• Другие более мелкие, неконтролируемые серии случаев, описывающие клинические исходы у пациентов с

Сообщалось о COVID-19, а также предполагалось, что SAEs являются редкостью после

лечения выздоравливающей плазмой COVID-19.

¹²⁻¹⁷

SARS-CoV-2специфические

иммуноглобулины

• Не одобрено комиссией;

ФДА

* Концентрированное антитело

препараты, полученные из

Объединенной плазмы, собранной у

лиц, выздоровевших

от COVID-19, могут быть

изготовлены в виде иммуноглобулина SARS-CoV-2

, который потенциально может подавлять вирус и изменять воспалительную реакцию.

- Отсутствие клинических данных по COVID-19, SARS или MERS

Не-Сарсков-2-Специфические

Внутривенные

Иммуноглобулины

- * Первичный иммунитет

расстройства

- * Тромбоцитопенический

пурпура

- * болезнь Кавасаки

- двигательная невропатия

- В настоящее время только небольшая доля населения США

была

инфицирована SARS-CoV-2. Поэтому

продукты, полученные из

плазмы доноров без

подтверждения инфекции SARS-CoV-2

, вряд ли будут

Для COVID-19:

- *не рецензируется.* Ретроспективное, неслучайное когортное исследование IVIG для лечение COVID-19 проводилось в 8 лечебных центрах Китая в период с декабря 2019 по март 2020 года. Исследование не выявило разницы в 28-дневной или 60-дневной смертности между 174 пациентами, получавшими ИВИГ, и 151 пациентом, не получавшим ИВИГ. Пациенты, получавшие ИВИГ, были госпитализированы на более длительный срок (медиана пребывания 24 дня в группе ИВИГ против 16 дней в группе без ИВИГ) и имели более длительную продолжительность заболевания (медиана 31 день в группе ИВИГ против 23 дней в группе без ИВИГ).

Скачано с сайта

<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>

на 10/14/2020

Рекомендации по лечению COVID-19

146

Название Препарата

FDA-одобрено

Индикации

Доклинические Данные / Механизм

действия/обоснование для использования в

КОВИД-19

Клинические данные для COVID-19, SARS или MERS

(Найти клинические испытания на

[ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov/)

Продукты кроветворения, продолжение

не-Сарсков-2-специфичные

внутривенные

иммуноглобулины,

продолжение

* Профилактика различных заболеваний

бактериальные и вирусные
инфекции
содержат антитела к SARS-CoV-2.

Кроме того, хотя

ИВИГ содержит другие
компоненты крови, которые могут оказывать
общее иммуномодулирующее
действие, неясно

, принесут ли эти теоретические
иммуномодулирующие эффекты
пользу пациентам с КОВИД-19.

У большего числа пациентов, получавших ИВИГ, на момент начала исследования было тяжелое заболевание (71 пациент [41%]
с критическим статусом в группе ИВИГ против 32 пациентов [21%] в группе без ИВИГ). Анализ подгрупп, который был ограничен тяжелобольными пациентами, показал преимущество смертности в 28 дней, которое больше не было значительным в 60 дней. Полученные результаты трудно интерпретировать из-за важных ограничений в дизайне исследования. В частности, пациенты не были рандомизированы для получения IVIG или по IVIG, а пациенты в группе IVIG были старше и с большей вероятностью имели ишемическую болезнь сердца, чем пациенты в группе по IVIG

Группа. В группе IVIG также было больше пациентов с тяжелой болезнью КОВИДА-19 на момент начала исследования. Кроме того, пациенты обеих групп получали много сопутствующих препаратов для лечения COVID-19.

¹⁸

Мезенхимальные

Стволовые Клетки

- Не одобрено комиссией;

ФДА

- * Мультипотентные взрослые стволовые клетки

которые присутствуют в большинстве
тканей человека включая пуповину

- Предполагается, что мск

может уменьшить острое
повреждение легких и ингибировать

клеточную воспалительную

реакцию, индуцированную

SARSCOV-2.

- Мск не имеют рецептора ACE2

это SARS-COV-2 использует для

вирусного входа в клетки; поэтому

мск устойчивы к

инфекции.

^{19,20}

Для COVID-19:

- * пилотное исследование IV трансплантации мск в Китае включало 10 пациентов с подтвержденной COVID-19 классифицируется в соответствии с критериями Национальной комиссии здравоохранения Китая

как критическое, тяжелое или распространенное заболевание. Семь пациентов (1 с критической болезнью, 4

с тяжелой болезнью и 2 с болезнью общего типа) получали мск; 3 пациента с

тяжелой болезнью получали плацебо. Все 7 пациентов, получавших мск, выздоровели. Среди

3 тяжелобольных пациентов контрольной группы 1 умер, у 1 развилась ОРЗ, и 1 оставался стабильным с тяжелой болезнью.

21

• Небольшое клиническое исследование оценивало инфузию мск пуповины человека (hUC-MSC) в пациенты с тяжелым COVID-19, которые не ответили на терапию SOC после 7-10 дней лечения. Терапия SOC включала дополнительный кислород, умифеновир/ осельтамивир, антибиотики, если это было показано, и глюкокортикостероиды. Исследование было задумано как рандомизированное контролируемое исследование; однако из-за отсутствия достаточного количества ГУК-мск не удалось рандомизировать участников, как первоначально планировалось. Из 41 пациента, имевшего право участвовать в исследовании, 12 получали инфузию ГУК-МСК и 29 получали только терапию соц. Исследуемые руки были хорошо сбалансированы в отношении демографические характеристики, результаты лабораторных исследований и тяжесть заболевания. Все 12 участников, получавших инфузию ГУК-мск, выздоровели, не требуя искусственной вентиляции легких, и были выписаны домой, в то время как 4 пациента, получавших только терапию SOC, прогрессировали до критического состояния, требующего искусственной вентиляции легких, и 3 из этих пациентов умерли. Эти результаты не являются статистически значимыми, и интерпретация исследования ограничена отсутствием рандомизации и небольшим размером выборки.

22

Для других вирусов:

• в открытом исследовании мск для лечения гриппа H7N9 в Китае, 17 пациенты получали лечение мск плюс сок, а 44 пациента получали только сок. В группе мск умерло 3 пациента (17,6%), в контрольной группе-24 пациента (54,5%).

Скачано с сайта

<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>

на 10/14/2020

Рекомендации по лечению COVID-19

147

Название Препарата

FDA-одобрено

Индикации

Доклинические Данные / Механизм действия/обоснование для использования в

КОВИД-19

Клинические данные для COVID-19, SARS или MERS

(Найти клинические испытания на

[ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov)

Продукты кроветворения, продолжение

мезенхимальных

стволовых клеток,

продолжение

5-летнее наблюдение было ограничено 5 пациентами в группе мск. Никаких проблем с безопасностью выявлено не было.

23

Иммуномодуляторы

Кортикостероиды

Дексаметазон

Одобрены FDA

показания:

- * аллергические состояния (например, тяжелая или выводящая из строя астма, дерматит, лекарственные Гсрб)
 - Дерматологический заболевания (например, буллезный дерматит, синдром Стивенсона)
 - Эндокринные нарушения (например, недостаточность коры надпочечников)
 - Желудочнокишечный заболевания (например, язвенный колит)
 - Гематологический нарушения (например, гемолитическая анемия, идиопатическая тромбоцитопения пурпура, чистая эритроцитарная аплазия)
 - * Неопластические заболевания (например, паллиативное лечение лейкоза, лимфомы)
 - * Сильнодействующая синтетика длительного действия глюкокортикоид с минимальной минералокортикоидной активностью. Глюкокортикоидная активность включает противовоспалительное, иммуносупрессивное, антипролиферативное и сосудосуживающее действие.
- ²⁵
- * Мощное противовоспалительное средство эффекты могут смягчать или предотвращать системную воспалительную реакцию, связанную с тяжелым COVID-19.

Для COVID-19:

- * предварительные результаты исследования восстановления, большого, многоцентрового, рандомизированного, открытое исследование у больных, госпитализированных с подозрением или подтвержденным COVID-19 в Великобритании, показало, что меньшее число пациентов, рандомизированных на дексаметазон 6 мг в сутки (N = 2,104) умерли в течение 28 дней с момента начала обучения, чем те, кто получил соц - я(n = 4,321) (22.9% против 25.7%; скорректированный по возрасту показатель коэффициент 0.83; 95% Ди, 0.75–0.93; P < 0.001). Преимущество в выживаемости было наибольшим среди участников, которым требовалась

инвазивная

искусственная вентиляция легких при рандомизации: 29,3% участников в группе дексаметазона умерли в течение 28 дней после регистрации по сравнению с 41,4% в группе SOC (rate коэффициент 0,64; 95% Ди, 0,51-0,81). Среди пациентов, которым требовалась дополнительная кислородная

, но не инвазивная механическая вентиляция легких при поступлении, 23,3% в группе дексаметазона умерли в течение 28 дней после поступления по сравнению с 26,2% в группе SOC (соотношение скоростей 0,82; 95% Ди 0,72–0,94). Среди участников,

не нуждавшихся в кислородотерапии при поступлении, не наблюдалось никакого преимущества в выживании; 17,8% участников, получавших дексаметазон

, умерли в течение 28 дней после поступления по сравнению с 14,0% в группе SOC arm (соотношение скоростей

1,19; 95% Ди 0,91–1,55). Интерпретация этих результатов ограничена несколькими факторами:

полный анализ исследования продолжается; результаты по ключевым вторичным конечным точкам, потенциальной АЕС

и эффективности дексаметазона в ключевых подгруппах не сообщались; не было

стандартизированных или объективных критериев для добавления кислорода; и распределение пациентов по возрасту различалось по респираторному статусу при рандомизации (пациенты, получавшие

инвазивную искусственную вентиляцию легких, с большей вероятностью были старше

²⁶

* Небольшие ретроспективные когортные исследования и серии случаев дали противоречивые результаты.

что касается кортикостероидов, то некоторые предполагают преимущества, связанные с короткими курсами

кортикостероидов

²⁷⁻³⁰

и другие, демонстрирующие потенциальный вред.

^{31,32}

• И наоборот, результаты, представленные для других исследований, включая метаанализ 15 исследований у пациентов с коронавирусными инфекциями (например, COVID-19, SARS, MERS)

³²

а

ретроспективный обзор тяжелобольных пациентов с COVID-19 позволяет предположить повышенный риск

мультиорганной дисфункции, отсутствие летального исхода и, возможно, повышенный риск смерти при применении кортикостероидов.

³³

Скачано с сайта

<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>

на 10/14/2020

Рекомендации по лечению COVID-19

148

Название Препарата

Одобренные FDA показания

Доклинические Данные / Механизм

действия/обоснование для использования в

КОВИД-19

Клинические данные для COVID-19, SARS или MERS

(Найти клинические испытания на

[ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov)

Иммуномодуляторы

кортикостероиды

Дексаметазон,

продолжение

* Расстройства нервной системы

(например, рассеянный склероз,

отек головного мозга)

* Офтальмологические заболевания (например, височный артериит, увеит)

• Заболевания почек (например, чтобы индуцировать диурез или ремиссию

протеинурии при идиопатическом

нефротическом синдроме)

* Респираторные заболевания (например, эозинофильная пневмония)

* Ревматические расстройства (например, анкилозирующий спондилит,

ревматоидный артрит, системная

красная волчанка)

²⁴

Интерферон альфа и Интерферон бета

Интерферон Альфа

* IFN альфа-2b: лейкемия,

меланома, лимфома,

остроконечная кондилома,

саркома Капоши, гепатит В,

Гепатит С

• IFN alfa-1b не доступен в

Соединенные Штаты.

* Обладает противовирусными, антипролиферативными свойствами.,

и иммуномодулирующая

активность на многочисленных

типах клеток

³⁴⁻³⁶

Для COVID-19:

• *не рецензируется.* В ретроспективном когортном исследовании 77 взрослых с умеренный COVID-19 в Китае те, кто использовал небулизированный ИФН альфа-2b с умифеновиром или без него (Арбидол), быстрее достигали вирусного клиренса в верхних дыхательных путях и имели более низкое системное воспаление, чем те

, кто использовал только умифеновир. Однако результаты трудно интерпретировать

, поскольку участники группы ИФН альфа-2b были значительно моложе

, чем участники группы только умифеновира (средний возраст 40 лет против 65 лет)

, и имели меньше сопутствующих заболеваний (15% против 54%) на момент начала

исследования. Распыленная

формула IFN alfa-2b не одобрена FDA для использования в Соединенных

Штатах.

³⁷

* *Пресс-Релиз.* Двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, проведенное в США.

Великобритания оценивала ингаляционный ИФН бета-1a (один раз в день в течение 14

дней) у непривитых пациентов, госпитализированных с COVID-19. По сравнению

с пациентами, получавшими плацебо (N = 50), у пациентов, получающих ингаляционные

ИФН бета-1a (N = 48) были более правоподобны для того чтобы восстановить, чтобы передвигаться без

ограничений (2.19 ч; 95% Ди, 1.03–4.69; P = 0.04), снизилась вероятность

развития тяжелого заболевания (или 0,21; 95% Ди 0.04–0.97; P = 0.046),

Интерферон Бета

* Рассеянный склероз (ИФН бета-1a,

ИФН бета-1b)

* Обладает противовирусными, антипролиферативными свойствами.,

и иммуномодулирующая

активность на многочисленные типы клеток

(Т-клеточные, в-клеточные и цитокиновые функции)

^{34,41}

• Среди подтипов IFN, IFN

бета-1b проявляет наибольшее

ингибирование БВРС-КоВ in vitro.

^{42,43}

* Активность In vitro в отношении БВРС-

Ков в клетках легких.

⁴⁴

Скачано с сайта

<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>

на 10/14/2020

Рекомендации по лечению COVID-19

149

Название Препарата

Одобрённые FDA показания

Доклинические Данные / Механизм

действия/обоснование для использования в

КОВИД-19

Клинические данные для COVID-19, SARS или MERS

(Найти клинические испытания на

[ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov))

Интерферон альфа и Интерферон бета, продолжение

интерферона альфа

* IFN альфа-2b: лейкемия,

меланома, лимфома,

остроконечная кондилома,

саркома Капоши, гепатит В,

Гепатит С

• IFN alfa-1b не доступен в

Соединённые Штаты.

* Обладает противовирусными, антипролиферативными свойствами.,

и иммуномодулирующая

активность на многочисленных

типах клеток

³⁴⁻³⁶

и у него было меньше одышки. Для полной оценки этих

выводов и их последствий требуется дополнительная детализация. Обратите внимание, что

ингаляционный препарат IFN beta-1a

, используемый в этом исследовании, не является коммерчески доступным в Соединённых Штатах.

³⁸

• Открытое рандомизированное исследование, проведенное в одном центре в Иране, оценивало SQ IFN

бета-1a (3 раза в неделю в течение 2 недель) у пациентов с тяжелой формой КОВИД-19. Не

было никакой разницы в первичном исходе времени до клинического ответа между

группой ИФН бета-1a (n = 42) и контрольной группой (n = 39), а также не было

никакой разницы между группами в общей продолжительности госпитализации, продолжительности

пребывания в отделении интенсивной терапии или продолжительности искусственной вентиляции

легких. Сообщенная 28-дневная общая

смертность была ниже в группе ИФН бета-1a, но 4 пациента в этой группе, которые

умерли до получения четвертой дозы ИФН бета-1a, были исключены из

анализа, что затрудняет интерпретацию этих результатов.

³⁹

• Открытое клиническое исследование фазы 2 с рандомизацией 127 участников (средний возраст

52 года) 2:1 к комбинированной противовирусной терапии или LPV/г. в группе комбинированной противовирусной терапии схема лечения отличалась по времени от появления симптомов до госпитализации. Участники, поступившие в течение 7 дней после появления симптомов ($n = 76$), были рандомизированы на тройную медикаментозную терапию (IFN beta-1b 8 млн международных единиц SQ через день в течение 7 дней всего, LPV/г и рибавирин); те, кто поступил ≥ 7 дней после появления симптомов ($n = 51$) были рандомизированы на двойную терапию (LPV/г и рибавирин) из-за опасений относительно потенциальных воспалительных эффектов ИФН. Все участники контрольной группы получали только LPV/г независимо от времени от появления симптомов до госпитализации. Участниками исследования были пациенты в Гонконге с подтвержденной инфекцией SARS-CoV-2, которые были госпитализированы независимо от тяжести заболевания до тех пор, пока у них не было 2 отрицательных мазков NP. Медиана времени до отрицательной ПЦР SARS-CoV-2 на мазке NP (первичная конечная точка) была короче для комбинированной группы, чем для контрольной (7 дней против 12 дней, $P = 0.001$). В комбинированной группе наблюдалось более быстрое клиническое улучшение по шкале NEWS2 и SOFA, а также более короткое пребывание в стационаре (9 дней в комбинированной группе против 14,5 дней в контрольной группе, $P = 0,016$). Не было никакой разницы в потреблении кислорода между группами. Противовирусный и клинический эффект был более выражен у пациентов, госпитализированных в течение 7 дней после появления симптомов, что свидетельствует о том, что ИФН бета-1b с рибавирином или без него был критическим компонентом комбинированной терапии. Исследование не дает никакой информации о влиянии ИФН бета-1b, вводимого ≥ 7 дней после появления симптомов.

40

Интерферон Бета

* Рассеянный склероз (ИФН бета-1a, IFN бета-1b)

* Обладает противовирусными, антипролиферативными свойствами., и иммуномодулирующая

активность на многочисленные типы клеток (Т-клеточные, в-клеточные и цитокиновые функции)

34,41

• Среди подтипов IFN, IFN бета-1b проявляет наибольшее ингибирование БВРС-КоВ in vitro.

42,43

* Активность In vitro в отношении БВРС-Ков в клетках легких.

44

Скачано с сайта

<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>

на 10/14/2020

Рекомендации по лечению COVID-19

150

Название Препарата

Одобрённые FDA показания

Доклинические Данные / Механизм

действия/обоснование для использования в

КОВИД-19

Клинические данные для COVID-19, SARS или MERS

(Найти клинические испытания на

[ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov/)

Ингибитор Интерлейкина-1

Анакинра

* Ревматоидный артрит

* криопирин-ассоциированный периодический синдромы, в частности

неонатальное мультисистемное

воспалительное заболевание

⁴⁵

* IV рецептура не одобрена

для использования в Соединенных Штатах.

* Конкуrentно ингибирует IL-1

связывание с рецептором IL-1 типа I

Для COVID-19:

* в исследовании случай-контроль сравнивались исходы у 52 последовательных пациентов с КОВИД-19 лечили анакинрой до результатов в 44 исторических контрольных группах.

Пациенты обеих групп были госпитализированы в одну и ту же больницу в Париже,

Франция. Случаи были последовательными госпитализациями с 24 марта по 6 апреля 2020 года с лабораторно подтвержденной инфекцией SARS-CoV-2 или инфильтратами легких на

изображении грудной клетки, типичными для COVID-19, и либо значительной гипоксией (SpO₂

$\leq 93\%$

с ≥ 6 л / мин O₂

²

) или ухудшение гипоксии (SpO₂

²

$\leq 93\%$ с >3 л / мин O₂

²

и еще ...

потеря $\geq 3\%$ O₂

²

насыщение воздуха в помещении за предыдущие 24 часа). Историческим контролем были пациенты, удовлетворяющие тем же критериям отбора и поступившие в больницу с 18 по 24 марта 2020 года. SOC для обеих групп предполагал использование HCQ, AZM и парентеральных бета-лактамов антибиотиков. Пациенты в группе анакинры получали АНАКИНРУ 100 мг КВ два раза в день в течение 72 часов, а затем анакинру 100 мг ежедневно в течение 7 дней. Клинические характеристики были сходны между группами, за исключением того, что пациенты имели более низкий средний ИМТ (25,5 кг/м²

для случаев против 29,0 кг/м²

²

для контроля), более длительная продолжительность симптомов (8,4 дня для случаев против 6,2 дней для контроля), а также более высокая частота использования HCQ (90% для случаев против 61% для контроля) и AZM (49% для случаев против 34% для контроля). Первичный исход либо поступления в ОРИТ для инвазивной искусственной вентиляции легких, либо летального исхода наступил у 13 пациентов (25%) и 32 контрольных (73%) (ОР 0,22; 95% Ди 0,11–0,41). Однако в течение первых 2 дней наблюдения в контрольной группе 6 пациентов (14%) умерли, а 19 пациентов (43%) достигли сложного первичного исхода, что еще больше ограничило внутригрупповые сравнения и особенно анализ времени до события. Уровень СРБ снизился к 4-му дню у тех, кто получал анакинру. Тромбоэмболические события имели место у 10 пациентов (19%) в основной группе и у 5 пациентов (11%) в контрольной группе. Клинические последствия этих результатов неопределенны из-за ограничений в дизайне исследования, связанных с неизмеримым смещением в сочетании с очень высокой частотой ранних событий среди ретроспективных контролей.

⁴⁶

• Серия одноцентровых случаев, сообщенная об использовании анакинры с открытой этикеткой в 9 госпитализированных пациентов с COVID-19, проявляющимися симптомами в течение 4-12 дней, требующими кислорода ≤ 6 л / мин и сывороточного СРБ ≥ 50 мг / л. Анакинра вводили КВ, 100 мг каждые 12 часов в течение 3 дней с последующим введением 100 мг ежедневно в течение еще 7 дней. Два пациента также получали HCQ плюс AZM; остальные 7 пациентов не получали специфического дополнительного лечения. Анакинра была прекращена у 1 пациента, который прогрессировал до острой дыхательной недостаточности после

Скачано с сайта

<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>

на 10/14/2020

Рекомендации по лечению COVID-19

151

Название Препарата

FDA-одобренные показания

Доклинические Данные / Механизм

действия/обоснование для использования в

КОВИД-19

Клинические данные для COVID-19, SARS или MERS

(Найти клинические испытания на

[ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov)

Ингибитор интерлейкина-1, Продолжение

Анакинра,

продолжение

первая доза препарата. Хорошие клинические исходы наблюдались у остальных 8 пациентов, что оценивалось по притоку кислорода, снижению уровня СРБ и отсутствию прогрессирования

инфильтратов на серийных КТ-сканированиях. У трех пациентов был повышен уровень печеночных трансаминаз. Результаты трудно интерпретировать из-за малого числа пациентов в

серии наблюдений, короткого наблюдения и отсутствия группы сравнения.

⁴⁷

• Одноцентровое ретроспективное когортное исследование в Италии сравнило результаты в 29 пациентов после открытого применения анакинры с исходами в 16 исторических контрольных группах. Все пациенты имели COVID-19 с умеренной и тяжелой ОРЗ, требующей неинвазивной вентиляции легких и свидетельствующей о гиперинфляции. Высокая доза внутривенного введения анакинры 5 мг / кг два раза в день вводилась в течение медианы 9 дней с последующим введением КВ (анакинра 100 мг два раза в день) в течение 3 дней, чтобы избежать воспалительных рецидивов. Как в группе анакинры, так и в контрольной группе (стандартное

лечение) получали HCQ и LPV/R. В группе анакинры в высоких дозах отмечалось снижение уровня СРБ после инициации анакинры. 21-й день выживаемость составила 90% в группе анакинры и 56% в контрольной группе ($P = 0,009$); однако пациенты в группе анакинры были моложе (средний возраст 62 года в группе анакинры против 70 лет в контрольной группе), и меньше пациентов имели хроническую болезнь почек. Высокая доза анакинры была прекращена у 7 пациентов (24%) из-за АЕС (бактериемия у 4 пациентов, повышение уровня печеночных ферментов у 3 пациентов); однако ретроспективная оценка показала, что эти события происходили с аналогичной частотой в контрольной группе. Дополнительная группа из 7 пациентов получала низкую дозу SQ anakinra (100 мг два раза в день); однако, лечение в этой группе было прекращено через 7 дней из-за отсутствия клинических или противовоспалительных эффектов.

⁴⁸

Скачано с сайта

<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>

на 10/14/2020

Рекомендации по лечению COVID-19

152

Название Препарата

Одобрённые FDA показания

Доклинические Данные / Механизм

действия/обоснование для использования в

КОВИД-19

Клинические данные для COVID-19, SARS или MERS

(Найти клинические испытания на

[ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov))

Ингибиторы интерлейкина-6

повышение уровня IL-6 может быть важным медиатором при возникновении тяжелых системных воспалительных реакций у некоторых пациентов с COVID-19; ингибирование IL-6 может уменьшить эти эффекты.

Сарилумаб

• Ревматоидный артрит

⁴⁹

* Человеческий рекомбинантный

моноклональное антитело

* Антагонист рецепторов IL-6

⁵⁰

Для COVID-19:

* *Пресс-релиз:* в фазе 2 и 3 клинических испытаний ([ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov) идентификатор NCT04315298

), пациенты, госпитализированные с КОВИД-19, были рандомизированы (2:2: 1) для получения сарилумаба 400 мг, сарилумаба 200 мг или плацебо. Рандомизация была стратифицирована по тяжести заболевания (т. е. тяжелой, критической, мультисистемной

дисфункции) и применению системных кортикостероидов для COVID-19. Компонент Фазы 2 исследования подтвердил, что сарилумаб (в любой дозе) снижает

уровень СРБ. Первичным исходом для Фазы 3 исследования было изменение по 7-балльной шкале, и эта фаза была модифицирована, чтобы сосредоточиться на дозе сарилумаба 400 мг среди пациентов в группе тяжелобольных. Во время проведения

кроме того, были внесены многочисленные поправки, которые увеличили размер выборки и изменили изучаемые стратегии дозирования, а также были проведены многочисленные промежуточные анализы

. Результаты исследований на сегодняшний день не подтверждают клиническую пользу

сарилумаба ни для одной из изученных подгрупп тяжести заболевания или стратегий дозирования

.

Для полной оценки последствий этих результатов исследования требуется дополнительная детализация (как это было бы включено в опубликованную рукопись).

⁵¹

Силтуксимаб

* Мультицентрическая болезнь Каслмана • рекомбинантный человек-

химерное моноклональное

антитело мыши

* Антагонист IL-6

⁵²

Для COVID-19:

• *не рецензируется.* В одноцентровом обсервационном исследовании приняли участие 21 пациент

с COVID-19, у которого развились пневмония и ОРЗ и который получал лечение внутривенным силтуксимабом, у некоторых пациентов наблюдалось снижение уровня СРБ (16 из 21 пациента) и улучшение клинического состояния (7 из 21 пациента) после лечения силтуксимабом. У других пациентов не наблюдалось клинически значимых изменений состояния (9 из 21 пациента) или ухудшения состояния (5 из 21 пациента).

Среди 5 пациентов с ухудшением состояния наблюдалась 1 смерть и 1 цереброваскулярное событие (медиана наблюдения 8 дней).

⁵³

Скачано с сайта

<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>

на 10/14/2020

Рекомендации по лечению COVID-19

153

Название Препарата

Одобрённые FDA показания

Доклинические Данные / Механизм

действия/обоснование для использования в

КОВИД-19

Клинические данные для COVID-19, SARS или MERS

(Найти клинические испытания на

[ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov/))

Ингибиторы интерлейкина-6, продолжение

Тоцилизумаба

* Синдром высвобождения цитокинов

(индуцируется Т-клеточной

терапией CAR)

* Ревматоидный артрит

• гигантоклеточный артериит

• Полиартикулярная ювенильная идиопатия

артрит

* Системная ювенильная идиопатия

артрит

⁵⁴

* Рекомбинантный гуманизированный

моноклональное антитело

* Антагонист рецепторов IL-6

Для COVID-19:

* *Пресс-релиз:* спонсируемая отраслью Фаза 3 испытания COVACTA (клинические испытания. идентификатор правительства

[NCT04320615](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04320615)

), рандомизировали 450 взрослых, госпитализированных с тяжелой пневмонией, связанной с КОВИД-19, для получения тоцилизумаба или плацебо. Пробная версия не смогла

достичь своей первичной конечной точки или нескольких ключевых вторичных конечных точек. Первичным

результатом было улучшение клинического статуса, которое измерялось с помощью 7-балльной порядковой шкалы для оценки клинического статуса, основанного на необходимости интенсивной терапии и/

или использования ИВЛ и потребности в дополнительном кислороде в течение 4-недельного периода. Основные вторичные исходы включали 4-недельную смертность. Различия

в первичном исходе между группами тоцилизумаба и плацебо были следующими

не статистически значимо (ОР 1,19; 95% Ди 0,81–1,76; $P = 0,36$). На

4-й неделе показатели смертности не различались между группами тоцилизумаба и плацебо (19,7% против 19,4%; разница 0,3%; 95% Ди, -7,6% против 8,2%; $P = 0,94$). Разница в медиане числа дней без ИВЛ между группами тоцилизумаба и плацебо не достигла статистической значимости (22 дня для группы тоцилизумаба против 16,5 дней для группы плацебо; разница 5,5 дня; 95% Ди, от -2,8 до 13,0 дней; $P = 0,32$). Уровень инфицирования на 4-й неделе составил 38,3% в группе тоцилизумаба и 40,6% в группе плацебо; частота серьезных инфекций составила 21,0% и 25,9% в группах тоцилизумаба и плацебо соответственно.

⁵⁵
* *Пресс-Релиз*. Ранние результаты были сообщены для испытания CORIMUNO-TOCI (*ClinicalTrials.gov* Идентификатор NCT04331808

), открытое рандомизированное исследование госпитализированных пациентов с COVID-19 ($n = 129$) на 7 участках во Франции. Пациенты, имевшие умеренное или тяжелое заболевание при поступлении в исследование, были рандомизированы для получения тоцилизумаба плюс SOC ($n = 65$) или только SOC ($n = 64$). Стратегия дозирования тоцилизумаба составляла 8 мг / кг на 1-й день; если ответа не было (т. е. не было снижения потребности в кислороде), повторяли вторую инфузию на 3-й день. В этом предварительном отчете доля участников, которые умерли или нуждались в вентиляции легких (неинвазивной или механической), была ниже в группе тоцилизумаба, чем в группе SOC одинокая группа. Подробных результатов исследования пока не сообщается.

* Шестьдесят три взрослых, госпитализированных с COVID-19, были зачислены в проспективный открытое исследование тоцилизумаба при тяжелой форме COVID-19. Все пациенты получали внебольничные АРВ-ПиС. Пациенты получали либо тоцилизумаб 8 мг / кг внутривенно, либо тоцилизумаб 324

мг КВ; в течение 24 часов вторая доза тоцилизумаба была введена 52 из 63 пациентов. После введения тоцилизумаба лихорадка разрешилась у всех пациентов, кроме 1, а уровень СРБ, ферритина и Д-димера снизился. Подлый ПАО

²
/FiO

²
соотношение

Скачано с сайта

<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>

на 10/14/2020

Рекомендации по лечению COVID-19

154

Название Препарата

Одобрены FDA показания

Доклинические Данные / Механизм действия/обоснование для использования в COVID-19

Клинические данные для COVID-19, SARS или MERS

(Найти клинические испытания на

[ClinicalTrials.gov](https://www.clinicaltrials.gov/)

Ингибиторы интерлейкина-6, продолжение

тоцилизумаб,

продолжение

повышается между приемом (152 ± 53 мм рт.ст.) и 7-м днем (284 ± 116 мм рт. ст.). Не было зарегистрировано ни одной умеренной или тяжелой АЕС, связанной с тоцилизумабом. Общая

смертность составила 11% (7 смертей среди 63 пациентов). Никаких подробностей о частоте вторичных инфекций после применения тоцилизумаба предоставлено не было. Авторы сообщают

о связи между более ранним применением тоцилизумаба и снижением смертности, но не приводят никаких подробностей относительно группы сравнения или не указывают априорное сравнение, которое

ограничивает интерпретацию этого результата.

⁵⁶

* Неконтролируемое ретроспективное когортное исследование 21 госпитализированного пациента COVID-19

ВОЗ, получавшая тоцилизумаб, сообщила об улучшении оксигенации и системного воспаления. На момент начала исследования среди 21 пациента (средний возраст 56 лет; диапазон от 25 до 88 лет) 17 имели тяжелое заболевание и 4-критическое. Все пациенты были лихорадочными, имели аномальные результаты КТ грудной клетки и нуждались в дополнительном кислороде

(2 требовали искусственной вентиляции легких). Средний уровень СРБ составил 75 мг/л, средний уровень экспрессии IL-6-153 пг/мл, средний уровень D-димера-0,80 мкг/мл и среднее значение

процент лимфоцитов составил 15,5%. Восемнадцать пациентов получили инфузию тоцилизумаба IV один раз, и в течение 12 часов 3 пациента получили вторую инфузию по показаниям лихорадки. После введения тоцилизумаба лихорадка нормализовалась, процент лимфоцитов улучшился, а уровень СРБ снизился. К 5-му дню потребность в кислороде была снижена у 15 из 20 участников (75%). В ходе лечения тоцилизумабом не было выявлено серьезных АЭ, а также сопутствующих бактериальных, грибковых или вирусных инфекций

. Интерпретируемость этого ретроспективного случая

серия ограничена из-за малого размера выборки и отсутствия контрольной группы.

⁵⁷

• Дополнительные данные, подтверждающие применение тоцилизумаба для COVID-19, включают небольшой

ретроспективное когортное исследование, серия наблюдений и исследование "случай-контроль".

⁵⁸⁻⁶⁰

Ингибиторы Киназы

Ингибиторы тирозинкиназы Брутона

Акалабрутиниб

* Хронический лимфоцитарный лейкоз / мелкая лимфоцитарная лимфома

* Мантийно-клеточная лимфома

⁶¹

* Устное БТК второго поколения ингибитор

• Блокирует сигнализацию ВТК

Рецептор антигена в-клеток и

пути рецептора цитокинов

* Потенциальная модуляция сигнализация, способствующая воспалению и цитокиновому

Шторму

⁶²

Для COVID-19:

• данные относительно акалабрутиниба ограничены ретроспективной серией случаев в 19 случаях. пациенты с тяжелой формой COVID-19. Однако интерпретация данных для выявления какой-либо клинической

пользы ограничена небольшим размером выборки исследования и отсутствием контрольной группы.

⁶³

Скачано с сайта

<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>

на 10/14/2020

Рекомендации по лечению COVID-19

Название Препарата
 Одобренные FDA показания
 Доклинические Данные / Механизм
 действия/обоснование для использования в
 COVID-19
 Клинические данные для COVID-19, SARS или MERS
 (Найти клинические испытания на
[ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov))

Ингибиторы тирозинкиназы Брутона, продолжение

Ибрутиниба

* Хронический лимфолейкоз/

малая лимфоцитарная лимфома

- мантийно-клеточная лимфома
- лимфома маргинальной зоны • Вальденстром
макроглобулинемия

* Хронический трансплантат против хозяина
заболевание у реципиентов трансплантата стволовых клеток

⁶⁴
* Устное БТК первого поколения
ингибитор

- Блокирует сигнализацию ВТК

Рецептор антигена в-клеток и
пути рецептора цитокинов

* Потенциальная модуляция
сигнализация, способствующая
воспалению и цитокиновому

Шторму

⁶⁵

Для COVID-19:

* данные относительно ибрутиниба ограничены неконтролируемым ретроспективным случаем
серия из 6 пациентов с COVID-19, получавших ибрутиниб по поводу состояния
, отличного от COVID-19. Однако оценка данных для получения какой-либо клинической пользы
ограничена небольшим размером выборки исследования и отсутствием контрольной группы.

⁶⁵

Занубрутиниб

* Мантийно-клеточная лимфома

⁶⁶

* Устное БТК второго поколения
ингибитор

- Блокирует сигнализацию ВТК

Рецептор антигена в-клеток и
пути рецептора цитокинов

* Потенциальная модуляция
сигнализация, способствующая
воспалению и цитокиновому

Шторму

⁶²

• Отсутствие клинических данных по COVID-19, SARS или MERS

Ингибиторы Янус-Киназы

Барицитиниб

- Ревматоидный артрит

⁶⁷

* Ингибитор JAK селективный для

JAK1, JAK2 и TYK2
относительно JAK3
* Теоретические прямые противовирусные препараты
активность через ингибирование
киназ (ААК1 и циклин
G-ассоциированной киназы), которые
регулируют вирусный эндоцитоз
в эпителиальных
клетках легких АТ2, что может предотвратить
проникновение SARS-CoV-2 в
чувствительные клетки и их инфицирование.
* Дозозависимое ингибирование
индуцированного IL-6
фосфорилирования STAT3

68

Для COVID-19:

- *не рецензируется.* Небольшое, неслучайное исследование 12 пациентов с умеренная пневмония COVID-19 сравнивала терапию барицитинибом и LPV/r только с SOC (т. е. комбинацией LPV/r и HCQ). Терапия барицитинибом и LPV/r продемонстрировала статистически значимое время до улучшения клинических и респираторных симптомов и снижения измеренного СРБ.

69

Скачано с сайта

<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>

на 10/14/2020

Рекомендации по лечению COVID-19

156

Название Препарата

FDA-одобрено

Индикации

Доклинические Данные / Механизм

действия/обоснование для использования в

КОВИД-19

Клинические данные для COVID-19, SARS или MERS

(Найти клинические испытания на

[ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov)

Ингибиторы Янус-киназы, продолжение

применения Руксолитиниба

- Миелофиброз

- полицитемия Вера

- стероидная рефрактерность

острая

болезнь трансплантата-версусность

70

- * Ингибитор JAK селективный для JAK1

и JAK2

- * Теоретические противовирусные свойства

через ингибирование ААК1 которое

может предотвратить вирусное проникновение

в легочные АТ2 и инфицирование

альвеолярных эпителиальных клеток

71,72

- * Ингибирование IL-6 через JAK1/JAK2

ингибирование пути

Для COVID-19:

* небольшое проспективное однослепое рандомизированное контролируемое исследование фазы 2 у пациентов с

COVID-19 в Китае сравнивал руксолитиниб по 5 мг два раза в день ($n = 20$) с плацебо (витамин С 100 мг; $n = 21$), оба препарата давались в комбинации с терапией SOC. Средний возраст пациентов составил 63 года. Не было никаких существенных демографических различий между двумя видами оружия. Лечение руксолитинибом ассоциировалось с незначительным сокращением медианы времени до клинического улучшения (12 дней для руксолитиниба против 15 дней

для плацебо; $P = 0,15$), определяемой как улучшение на 2 балла по порядковой шкале 7-й категории или выписка из больницы. Не было никакой разницы между группами в медиане времени до выписки (17 дней для руксолитиниба против 16 дней для плацебо; $P = 0,94$).

Больше пациентов в руксолитиниб группе, чем в контрольной группе рентгенологические улучшения на КТ грудной клетки на 14-й день (90% для руксолитиниб против 61.9% для плацебо; $P = 0,05$), и меньше времени для восстановления от первоначального лимфопения при наличии (5 дней для руксолитиниб и 8 дней в группе плацебо; $P = 0.03$). Применение руксолитиниба не было связано с повышенным риском развития АЕС или летальности (отсутствие летальных исходов в группе руксолитиниба против 3 летальных исходов [14% пациентов] в контрольной группе).

Несмотря на теоретические противовирусные свойства ингибиторов JAK, не было обнаружено существенной

разницы во времени до вирусного клиренса среди пациентов, у которых были обнаружены вирусные нагрузки

при рандомизации на руксолитиниб ($n = 8$) или плацебо ($n = 9$). Ограничения этого исследования включают небольшой размер выборки, исключение пациентов, которым требовалась инвазивная механическая вентиляция легких при поступлении в исследование, и одновременное применение противовирусных препаратов и стероидов 70% пациентов.

⁷³

• Небольшое ретроспективное исследование одной руки в Германии не выявило никаких проблем безопасности в

14 пациентов с тяжелым КОВИДОМ-19, получивших Краткий курс терапии руксолитинибом (медиана 9 дней).

⁷⁴

Тофацитиниб

* Ревматоидный артрит

• псориатический артрит

• язвенный колит

⁷⁵

* Ингибитор JAK селективный для JAK1

и JAK3 со скромной активностью

против JAK2

* Блокирует сигнализацию от гамма-излучения-

цепные цитокины (IL-2, IL-4) и

белки gp130 (IL-6, IL-11, IFNs)

* Показано снижение уровня IL-6

в ревматоидном артрите

⁷⁶

• Отсутствие клинических данных по COVID-19, SARS или MERS

Скачано с сайта

<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>

на 10/14/2020

Рекомендации по лечению COVID-19

157

Ключ: ААК1 = адаптер-ассоциированной киназы 1; АДЭ = антителозависимым усилением; ае = неблагоприятного события; ОРДС = острый респираторный дистресс-синдром; АРВ = антиретровирусной; АТ2 = альвеолярный тип 2; АЗМ = азитромицина; БТК = тирозин-киназы Брутона; автомобиль = химерный антиген рецептор; ПККИ = С-реактивного белка; СИ = доверительный интервал; КТ = компьютерная томография; Эр = электронные медицинские записи; ЕАУ = экстренного использования разрешения; УП = пищевыми продуктами и лекарственными средствами США; ГАК = циклин

Г-ассоциированной киназы; НСQ = гидроксихлорохин; ОР = отношение рисков; ВСМ = реакция гиперчувствительности; СИС = реанимацию; ЦМ = данные независимого мониторинга Комитета; ИФН = интерферон; Ил = Ил; Инд = investigational новое снадобье заявки; IV = внутривенно; ВВИГ = внутривенный иммуноглобулин; ЛПВ/Р = лопинавир/ ритонавир; Як = Янус-киназы ингибитор; РВК = ближневосточный респираторный синдром БВРС-КоВ = коронавирус ближневосточного респираторного синдрома; КБМ = мезенхимальных стволовых клеток; НП = носоглотки; NEWS2 = Национальная Раннего Оповещения 2; Ош = отношение шансов; ПАО

²
/FiO₂

соотношение артериального парциального давления кислорода к фракции вдыхаемого кислорода; ПЦР = полимеразная цепная реакция; ПИ = ингибитор протеазы; РН = зубного налета, уменьшение нейтрализации тестирования; ОР = скорректированный по возрасту показатель коэффициента; СЭ = неблагоприятного события; ОРВИ = тяжелый острый респираторный синдром торс-ков-2 = тяжелый острый респираторный синдром коронавируса 2; соц = стандарт медицинской помощи; диван = последовательной органной недостаточности оценки; КВ = подкожного; STAT3 = сигнала преобразователя и активатора транскрипции 3; Тако = связанные с переливанием крови циркуляторная перегрузка, трали = трансфузии, связанных с острым повреждением легких

Рекомендации

1. Управление по контролю за продуктами и лекарствами. EUA 26382: памятка о решении по разрешению на чрезвычайное использование (EUA). 2020. Доступно по адресу:

<https://www.fda.gov/медиа/141480> / скачать

. Дата Обращения 31 Августа 2020 Года.

2. Управление по контролю за продуктами и лекарствами. EUA 26382: запрос разрешения на чрезвычайное использование (EUA). 2020. Доступно по адресу:

<https://www.fda.gov/медиа/141481/>

Скачать

3. Управление по контролю за продуктами и лекарствами. EUA реконвалесцентной плазмы COVID-19 для лечения COVID-19 у госпитализированных пациентов: информационный бюллетень для здравоохранения

медицинские услуги. 2020. Доступно по адресу:

<https://www.fda.gov/медиа/141478/download>

. Дата Обращения 22 Сентября 2020 Года.

4. Ван Х, го х, Синь Кью и др. Нейтрализующие антитела, реагирующие на SARS-CoV-2 у стационарных пациентов COVID-19 и выздоравливающих пациентов. *Клин Заражает Дис.* 2020. Доступно по адресу:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32497196>

5. Li L, Zhang W, Hu Y и др. Влияние восстановительной плазмотерапии на сроки клинического улучшения у больных с тяжелыми и угрожающими жизни заболеваниями COVID-19: рандомизированное клиническое исследование. *Джама.* 2020. Доступно по адресу:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32492084>

6. Gharbharan A, Jordans CCE, GeurtsvanKessel C и др. Реконвалесцентная плазма для COVID-19: рандомизированное клиническое исследование. *медрхив*. 2020;препринт.

Доступно по адресу:

<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.07.01.20139857v1>

7. Агарвал а, Мукерджи а, Кумар Г и др. Реконвалесцентная плазма в лечении умеренного COVID-19 в Индии: открытая параллель-arm Phase II многоцентровое рандомизированное контролируемое исследование (PLACID Trial). *медрхив*. 2020;препринт. Доступно по адресу:

<https://www.medrxiv.org/>

содержание / 10.1101/2020.09.03. 20187252v2

8. Joyner MJ, Wright RS, Fairweather D и др. Ранние показатели безопасности выздоравливающей плазмы COVID-19 у 5000 пациентов. *Джей Клин Инвест*. 2020. Доступно около:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32525844>

9. Joyner MJ, Senefeld JW, Klassen SA и др. Влияние реконвалесцентной плазмы на смертность среди госпитализированных пациентов с КОВИД-19: исходное значение трехмесячный опыт. *медрхив*. 2020. Доступно по адресу:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32817978>

10. Liu STH, Lin HM, Vaine I и др. Лечение выздоравливающей плазмой тяжелой степени COVID-19: контрольное исследование, сопоставленное с оценкой склонности. *Нат Мед*. 2020. Доступно по адресу:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32934372>

11. Salazar E, Christensen PA, Graviss EA, et al. Лечение коронавирусной болезни 2019 пациентов с выздоравливающей плазмой выявляет сигнал значительно

Скачано с сайта

<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>

на 10/14/2020

Рекомендации по лечению COVID-19

158

снижение смертности. *Am J Pathol*. 2020. Доступно по адресу:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3279542>

4.

12. Салазар е, Перес КК, Ашраф м и др. Лечение COVID-19 пациентов с выздоравливающей плазмой в Хьюстоне, штат Техас. *медрхив*. 2020;препринт. Доступно около:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32511574>

13. Ан Джи, Сон Ы, Ли Ш и др. Применение реконвалесцентной плазмотерапии у двух пациентов COVID-19 с острым респираторным дистресс-синдромом в Корее. *J Корейская Медицинская Наука*. 2020;35 (14):e149. Доступно по адресу:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32281317>

14. Pei S, Yuan X, Zhang Z и др. Выздоровливающая плазма для лечения КОВИД-19: китайская стратегия и опыт. *медрхив*. 2020;препринт. Доступно по адресу:

<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.07.20056440v1>

15. Ye M, Fu D, Ren Y и др. Лечение выздоравливающей плазмой для пациентов COVID-19 в Ухане, Китай. *Джей Мед Виrol*. 2020. Доступно по адресу:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32293713>

16. Zeng Q, Yu Z, Gou J и др. Влияние восстановительной плазмотерапии на вирусную линию и выживаемость у пациентов COVID-19. *Журнал инфекционных болезней Бразилии*. 2020; в печати. Доступно по адресу: <https://academic.oup.com/jid/advance-article/doi/10.1093/infdis/jiaa228/5826985>

17. Дуань К, Лю Б, Ли К и др. Эффективность выздоравливающей плазмотерапии у тяжелых больных COVID-19. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2020. Доступно по адресу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32253318>

18. Шао Цзы, Фэн И, Чжун Л и др. Клиническая эффективность внутривенной иммуноглобулинотерапии у критических пациентов с COVID-19: МУЛЬТИЦЕНТР ретроспективное когортное исследование. *medrxiv*. 2020; препринт. Доступно по адресу: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.11.20061739v2>

19. Lukomska B, Stanaszek L, Zuba-Surma E, Legosz P, Sarzynska S, Drela K. проблемы и противоречия в терапии мезенхимальными стволовыми клетками человека. *Стволовые Клетки Int*. 2019;2019:9628536. Доступно по адресу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31093291>

20. Шетти АК. Инфузия мезенхимальных стволовых клеток показывает перспективность борьбы с коронавирусной пневмонией (COVID-19). *Стареющий Дис*. 2020;11(2):462-464. Доступно по адресу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32257554>

21. Ленг З, Чжу Р, Хоу В и др. Трансплантация мезенхимальных стволовых клеток ACE2(-) улучшает исход лечения пациентов с пневмонией COVID-19. *Стареющий Дис*. 2020;11(2):216-228. Доступно по адресу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32257537>

22. Shu L, Niu C, Li R и др. Лечение тяжелого COVID-19 мезенхимальными стволовыми клетками пуповины человека. *Стволовые Клетки Res Ther*. 2020;11(1):361. Доступно по адресу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32811531>

23. Chen J, Hu C, Chen L и др. Клиническое исследование мезенхимальных стволовых клеток при лечении острого респираторного дистресс-синдрома, вызванного эпидемическим гриппом А (H7N9) инфекция, подсказка для лечения COVID-19. *Инженерное Дело (Пекин)*. 2020. Доступно по адресу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32292627>

24. Дексаметазон (ДЕКАДРОН) [вставка в упаковке]. Управление по контролю за продуктами и лекарствами. 2019. Доступно по адресу: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/этикетка/2019/011664s064lbl.палладий

ф.
25. Лю Д, Ахмет А, Уорд Л и др. Практическое руководство по мониторингу и лечению осложнений системной кортикостероидной терапии. *Аллергия АстмаКлин Иммунол*. 2013;9(1):30. Доступно по адресу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23947590>

26. Recovery Collaborative Group, Horby P, Lim WS и др. Дексаметазон у госпитализированных пациентов с COVID-19-предварительный отчет. *N Engl J Med*. 2020. Доступно по адресу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32678530>
27. Колилекас л, Ловердос к, Джаннакаки С и др. Могут ли стероиды обратить вспять тяжелый цитокиновый шторм, вызванный COVID-19? *Джей Мед Виrol*. 2020. Доступно по адресу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32530507>
28. Фадель Р., Моррисон А., Вахия А. и др. Ранний короткий курс кортикостероидов у госпитализированных пациентов с COVID-19. *Клин Заражает Дис*. 2020. Доступно по адресу:
Скачано с сайта
<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>
на 10/14/2020
Рекомендации по лечению COVID-19
159
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32427279>
29. So C, Ro S, Murakami M, Imai R, Jinta T. высокодозные краткосрочные кортикостероиды для ОРЗ, вызванных COVID-19: серия случаев. *Респирол Кейс Реп*. 2020;8 (6): e00596. Доступно по адресу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32514354>
30. Wu C, Chen X, Cai Y и др. Факторы риска, связанные с острым респираторным дистресс-синдромом и смертью у пациентов с коронавирусной болезнью 2019 года пневмония в Ухане, Китай. *Джама интерн мед*. 2020. Доступно по адресу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32167524>
31. Юань м, Сюй х, Ся Д и др. Эффекты лечения кортикостероидами при нетяжелой пневмонии COVID-19: анализ на основе оценки склонности. *Шок*. 2020. Доступно по адресу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32496422>
32. Yang Z, Liu J, Zhou Y, Zhao X, Zhao Q, Liu J. влияние лечения кортикостероидами на пациентов с коронавирусной инфекцией: систематический обзор и мета-анализ. *Ж Заразить*. 2020;81 (1): E13-E20. Доступно по адресу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32283144>
33. Lu X, Chen T, Wang Y, Wang J, Yan F. адъювантная кортикостероидная терапия для тяжелобольных пациентов с COVID-19. *Крит Заботится*. 2020;24(1):241. Доступно около: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32430057>
34. Spiegel M, Pichlmair A, Muhlberger E, Haller O, Weber F. противовирусный эффект интерферона-бета против атипичной пневмонии-коронавируса не опосредуется МхА белок. *ДжейКлин Виrol*. 2004;30(3):211-213. Доступно по адресу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15135736>
35. Интерферон альфа-2b (Интрон а) [вставка в упаковке]. Управление по контролю за продуктами и лекарствами. 2018. Доступно по адресу: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/этикетка/2018/103132Orig1s5199lbl.PDF
- . Дата Обращения: 8 Апреля 2020 Года.

36. Пегинтерферон альфа-2а (PEGASYS) [вставка в упаковке]. Управление по контролю за продуктами и лекарствами. 2017. Доступно по адресу:
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/103964s5270lbl.PDF
. Дата Обращения: 8 Апреля 2020 Года.
37. Zhou Q, Chen V, Shannon CP, et al. Интерферон-альфа-2В лечение КОВИД-19. *Передний Иммунол.* 2020;11:1061. Доступно по адресу:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32574262>
38. Synairgen объявляет о положительных результатах исследования SNG001 у госпитализированных пациентов COVID-19 [пресс-релиз]. 20 июля 2020 года.
39. Давуди-Монфаред Э, Рахмани х, Халили х и др. Эффективность и безопасность интерферона бета-1а в лечении тяжелого КОВИД-19: рандомизированный клинический случай пробный. *Антимикробные Средства Химиотерапии.* 2020. Доступно по адресу:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32661006>
40. Hung IF, Lung KC, Tso EY и др. Тройная комбинация интерферона бета-1b, лопинавири-ритонавира и рибавирина в лечении пациентов, поступивших в стационар. больница с COVID-19: открытое рандомизированное исследование фазы 2. *Ланцет.* 2020;395(10238):1695-1704. Доступно по адресу:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3240171>
41. Хаджи Абдолвахаб М., Мофрад М., Шеллекенс Х. Интерферон бета: от молекулярного уровня к терапевтическим эффектам. *Int Rev Cell Mol Biol.* 2016;326:343-372. Доступно по адресу:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27572132>
42. Arabi YM, Shalhoub S, Mandourah Y и др. Терапия рибавирином и интерфероном для тяжелобольных пациентов с ближневосточным респираторным синдромом: а многоцентровое наблюдательное исследование. *Клин Заражает Дис.* 2019. Доступно по адресу:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31925415>
43. Мартинес Ма. Соединения с терапевтическим потенциалом против нового респираторного коронавируса 2019 года. *Антимикробные Средства Химиотерапии.* 2020. Доступно по адресу:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32152082>
44. Schofield A. Synairgen начнет испытания SNG001 в КОВИДЕ-19. 2020. Доступно по адресу:
https://pharmafield.co.uk/pharma_news/synairgen-to-start-trial-of-sng001-in-covid-19/
. Дата Обращения: 8 Апреля 2020 Года.
- Скачано с сайта**
<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>
на 10/14/2020

45. Анакинра (Кинерет) [вставка пакета]. Управление по контролю за продуктами и лекарствами. 2012. Доступно по адресу:
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/этикетка/2012/103950s51361b1.PDF
. Дата Обращения: 8 Апреля 2020 Года.
46. Huet T, Beaussier H, Voisin O, et al. Анакинра для тяжелых форм КОВИД-19: когортное исследование. *Ланцетная Ревматология*. 2020. Доступно по адресу:
[https://www.thelancet.com/pdfs/journals/lanrhe/PIIS2665-9913\(20\)30164-8.pdf](https://www.thelancet.com/pdfs/journals/lanrhe/PIIS2665-9913(20)30164-8.pdf)
47. Aouba A, Baldolli A, Geffray L и др. Таргетирование воспалительного каскада с помощью анакинры при пневмонии средней и тяжелой степени COVID-19: серия случаев. *Ann Ревматоидный Артрит*. 2020. Доступно по адресу:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32376597>
48. Cavalli G, De Luca G, Campochiaro C, et al. Блокада интерлейкина-1 высокой дозой анакинры у пациентов с КОВИД-19, острым респираторным дистрессом синдромом и гиперинфляция: ретроспективное когортное исследование. *Ланцетная Ревматология*. 2020. Доступно по адресу:
[https://www.thelancet.com/journals/lanrhe/статья/PIIS2665-9913\(20\)30127-2/полный_текст](https://www.thelancet.com/journals/lanrhe/статья/PIIS2665-9913(20)30127-2/полный_текст)
49. Сарилумаб (КЕВЗАРА) [вставка в упаковке]. Управление по контролю за продуктами и лекарствами. 2018. Доступно по адресу:
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/этикетка/2018/761037s001b1.PDF
. Дата Обращения: 8 Апреля 2020 Года.
50. Wang Z, Yang B, Li Q, Wen L, Zhang R. клинические особенности 69 случаев коронавирусной болезни 2019 года в Ухане, Китай. *Клин Заражает Дис*. 2020. Доступно около:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32176772>
51. Regeneron и Sanofi предоставляют обновленную информацию об американском адаптивном исследовании фазы 2/3 KEVZARA® (sarilumab) у госпитализированных пациентов COVID-19 [press освободить]. 2020.
52. Силтуксимаб (СИЛЬВАНТ) [вставка в упаковку]. Управление по контролю за продуктами и лекарствами. 2019. Доступно по адресу:
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/этикетка/2019/125496s018b1.PDF
. Дата Обращения: 8 Апреля 2020 Года.
53. Gritti G, Raimondi F, Ripamonti D, et al. Применение силтуксимаба у пациентов с пневмонией КОВИД-19, требующей ИВЛ. *medrxiv*. 2020.
Доступно по адресу:
<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.01.20048561v1>
54. Тоцилизумаб (Актемра) [вставка упаковки]. Управление по контролю за продуктами и лекарствами. 2019. Доступно по адресу:
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/этикетка/2019/125276s127,125472s0401b1.PDF
. Дата Обращения: 8 Апреля 2020 Года.
55. Скала. Roche представляет обновленную информацию о III фазе исследования COVACTA Астемра/RoАстемра у госпитализированных пациентов с тяжелой ассоциированной COVID-19 пневмония. 2020. Доступно по адресу:
<https://www.roche.com/investors/updates/inv-update-2020-07-29.htm>

. Дата Обращения: 10 Августа 2020 Года.

56. Sciascia S, Apra F, Vaffa A, et al. Пилотное проспективное открытое однорычажное многоцентровое исследование по внебиржевому применению тоцилизумаба у пациентов с тяжелой

КОВИД-19. *Клин Эксп Ревматол.* 2020;38(3):529-532. Доступно по адресу:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32359035>

57. Xu X, Han M, Li T и др. Эффективное лечение тяжелого КОВИД-19 пациентов тоцилизумабом. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2020. Доступно по адресу:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32350134>

58. Morena V, Milazzo L, Oreni L, et al. Внебиржевое применение тоцилизумаба для лечения пневмонии SARS-CoV-2 в Милане, Италия. *Eur J Intern Med.* 2020;76:36-42. Доступно по адресу:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32448770>

59. Capra R, De Rossi N, Mattioli F, et al. Влияние низких доз тоцилизумаба на смертность у пациентов с пневмонией, связанной с COVID-19. *Eur J Стажер Мед.* 2020;76:31-35. Доступно по адресу:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32405160>

60. Campochiaro C, Della-Torre E, Cavalli G, et al. Эффективность и безопасность тоцилизумаба у тяжелых пациентов с КОВИД-19: одноцентровая ретроспективная когорта изучать. *Eur J Intern Med.* 2020;76:43-49. Доступно по адресу:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32482597>

61. Акалабрутиниб (КАЛЬКВЕНС) [вставка в упаковку]. Управление по контролю за продуктами и лекарствами. 2017. Доступно по адресу:

https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/

Скачано с сайта

<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>

на 10/14/2020

Рекомендации по лечению COVID-19

161

этикетка / 2017/210259s0001b1.PDF

. Дата Обращения 26 Июня 2020 Года.

62. Чжан Ш, Чжао и, Чжан Ф и др. Применение противовоспалительных препаратов при лечении людей с тяжелой коронавирусной болезнью 2019 года (КОВИД-19):

перспективы клинических иммунологов из Китая. *Клин Иммунол.* 2020;214:108393. Доступно по адресу:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32222466>

63. Roschewski M, Lionakis MS, Sharman JP и др. Ингибирование тирозинкиназы Брутона у пациентов с тяжелой формой COVID-19. *Sci Immunol.* 2020;5(48).

Доступно по адресу:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32503877>

64. Ибрутиниб (Имбрувика) [вставка в упаковку]. Управление по контролю за продуктами и лекарствами. 2015. Доступно по адресу:

https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/

этикетка / 2015/205552s0021b1.PDF

. Дата Обращения: 28 Мая 2020 Года.

65. Treon SP, Castillo JJ, Skarbnik AP и др. Ингибитор БТК ибрутиниб может защитить от легочного повреждения у пациентов, инфицированных COVID-19. *Кровь.*

2020;135(21):1912-1915. Доступно по адресу:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32302379>

66. Занубрутиниб (БРУКИНСА) [вставка упаковки]. Управление по контролю за продуктами и лекарствами. 2019. Доступно по адресу:

https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/этикетка/2019/213217s0001b1.PDF

. Дата Обращения: 20 Мая 2020 Года.

67. Барицитиниб (ОЛУМИАНТ) [вставка в упаковке]. Управление по контролю за продуктами и лекарствами. 2019. Доступно по адресу:

https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/этикетка/2019/207924s001b1.PDF

. Дата Обращения: 8 Апреля 2020 Года.

68. McInnes IB, Byers NL, Higgs RE и др. Сравнение опосредованной барицитинибом, упадацитинибом и тофацитинибом регуляции цитокиновой сигнализации у человека субпопуляции лейкоцитов. *Artrum Res Ther*. 2019;21(1):183. Доступно по адресу:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31375130>

69. Cantini F, Niccoli L, Matarrese D, Nicastrì E, Stobbione P, Goletti D. терапия Барицитинибом в COVID-19: пилотное исследование безопасности и клинического воздействия. *J Заразить*. 2020. Доступно по адресу:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32333918>

70. Руксолитиниб (ЯКАФИ) [вставка в упаковке]. Управление по контролю за продуктами и лекарствами. 2019. Доступно по адресу:

https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/этикетка/2019/202192s017b1.PDF

71. Ричардсон П, Гриффин И, Такер С и др. Барицитиниб как потенциальное лечение острого респираторного заболевания 2019-нCoV. *Ланцет*. 2020;395 (10223):e30-e31.

Доступно по адресу:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32032529>

72. Стеббинг Дж., Фелан а., Гриффин и. и др. КОВИД-19: комбинирование противовирусных и противовоспалительных методов лечения. *Ланцет Заражает Дис*. 2020;20(4):400-402.

Доступно по адресу:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32113509>

73. Sao Y, Wei J, Zou L и др. Руксолитиниб в лечении тяжелой коронавирусной болезни 2019 (COVID-19): многоцентровое, однослепое, рандомизированное контролируемое исследование. пробный. *J АллергияКлин Иммунол*. 2020. Доступно по адресу:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32470486>

74. La Rosee F, Bremer HC, Gehrke I и др. Ингибитор Янус-киназы 1/2 руксолитиниб у КОВИДА-19 с тяжелым системным гиперинфляционным воспалением. *Лейкемия*.

2020. Доступно по адресу:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32518419>

75. Тофацитиниб (XELJANZ) [вставка упаковки]. Управление по контролю за продуктами и лекарствами. 2019. Доступно по адресу:

https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/этикетка/2019/203214s024,208246s010b1.PDF

. Дата Обращения: 28 Мая 2020 Года.

76. Migita K, Izumi Y, Jiuchi Y и др. Влияние ингибитора Янус-киназы тофацитиниба на циркулирующий сывороточный амилоид А и интерлейкин-6 во время лечения

Скачано с сайта

<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>

на 10/14/2020

Рекомендации по лечению COVID-19

162

Таблица 3В. характеристика оцениваемой иммунотерапии при лечении КОВИД-19

Последнее Обновление: 27 Августа 2020 Года

• Информация в этой таблице получена из данных об использовании этих препаратов и биологических продуктов по показаниям, одобренным FDA, или в он дополняется данными об их применении у пациентов с COVID-19, где это возможно.

* Эффективная дозировка этих препаратов для лечения КОВИД-19 неизвестна. Поэтому перечисленные ниже дозы в первую очередь являются производными

из показаний, одобренных FDA, или из клинических испытаний, исследующих терапию COVID-19.

* Имеются ограниченные или вообще отсутствуют данные о модификации дозы для пациентов с органной недостаточностью или тех, кто нуждается в экстракорпоральных устройствах. Пожалуйста см. этикетки продуктов, если таковые имеются.

• Связанные с лечением АЭ, связанные с иммунотерапией у пациентов с COVID-19, не имеют четкого определения. Будь то частота а тяжесть АЭС, связанная с применением этих препаратов по одобренным FDA показаниям, одинакова у пациентов с COVID-19, особенно у тяжелобольных пациентов, неизвестно. АЭп, связанные с длительным применением этих препаратов (т. е. от месяцев до лет), не включаются в этой таблице потому что лечение COVID-19 не является длительным. Пожалуйста, обратитесь к этикеткам продуктов, если таковые имеются.

• В настоящее время недостаточно данных для определения того, можно ли безопасно сочетать некоторые лекарственные препараты с терапией для лечение КОВИДА-19. При использовании сопутствующих препаратов с аналогичными профилями токсичности следует учитывать дополнительный контроль безопасности.

* Потенциальными аддитивными, антагонистическими или синергическими эффектами и безопасностью комбинированных методов лечения COVID-19 являются:

неизвестный. Клиницистам рекомендуется сообщать об АЕс в

[Программа FDA Medwatch](#)

• Для получения информации о лекарственном взаимодействии, пожалуйста, обратитесь к маркировке продукта и посетите сайт [Liverpool](#)

Сайт взаимодействия лекарственных средств COVID-19

- Для получения информации о препаратах, продлевающих интервал QTc, пожалуйста, посетите сайт [CredibleMeds.org](https://www.crediblemeds.org)

Скачано с сайта

<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>

на 10/14/2020

Рекомендации по лечению COVID-19

163

Название Препарата

режим дозирования

Одобренных нет

дозы для лечения

из КОВИДА-19. Доза

перечисленные здесь предназначены для одобренных

показания или из сообщенных

опыт или клинические испытания.

отрицательные последствия

Мониторинг

Параметры

Наркотик-Наркотик

Взаимодействие

Потенциал

Рекомендации, замечания и рекомендации группы экспертов

Ссылки на клинические испытания

Продукты

кровотворения КОВИД-19

Реконвалесцентная

плазма

1 или более переливаний

крови в зависимости от реакции пациента

* Трели

• тако

* аллергические реакции

• антитело-опосредованные

усиление

инфекции

• Эритроциты

аллоиммунизация

* Передача данных

инфекционные патогены

¹

* Тромботические события

* Монитор для

реакции, связанные с переливанием крови.

* Жизненно важные показатели при

исходное состояние, а

также во время и после

переливания крови

Лекарственные препараты

не следует добавлять

в линию внутривенной инфузии

препарата крови.

- Недостаточно данных для того, чтобы группа могла рекомендовать либо за, либо против применения ковид-19 реконвалесцентной плазмы или Сарсков-2 иммуноглобулинов для лечения КОВИД-19.

- Имеется список клинических испытаний.:

[Выздоровливающая Плазма](#)

Иммуноглобулины:

специфичные для SARS-CoV-2

Дозы варьируются в зависимости от клинического испытания.

- * Трали

- тако

- * аллергические реакции

- антитело-опосредованные усиление

инфекции

- Эритроциты

аллоиммунизация

- * Передача данных

инфекционные патогены

- * Монитор для

реакции, связанные с переливанием крови.

- * Жизненно важные показатели при

исходное состояние, а

также во время и после

переливания крови

Лекарственные препараты

не следует добавлять

в линию внутривенной инфузии

препарата крови.

- Недостаточно данных для того, чтобы группа могла рекомендовать либо за, либо против использования иммуноглобулинов SARS-CoV-2 для лечения COVID-19.

- Имеется список клинических испытаний.:

[Иммуноглобулин](#)

Скачано с сайта

<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>

на 10/14/2020

Рекомендации по лечению COVID-19

164

Название Препарата

режим дозирования

Одобренных нет

дозы для лечения

из КОВИДА-19. Доза

перечисленные здесь предназначены для одобренных

показания или из сообщенных

опыт или клинические испытания.

отрицательные последствия
Мониторинг
Параметры
Наркотик-Наркотик
Взаимодействие
Потенциал
Рекомендации, замечания и рекомендации группы экспертов
Ссылки на клинические испытания

**Продукты кроветворения, продолжающиеся
иммуноглобулины:**

не специфичные для SARS-CoV-2

Дозы варьируются в зависимости от показаний и состава препарата.

- Аллергические проявления

в том числе анафилаксия

- * почечная недостаточность

- тромботические события

- асептический менингит

синдром

- * гемолиз

- трали

- передача инфекции

инфекционные патогены

- * Монитор для

реакции, связанные с переливанием крови.

- * Жизненно важные показатели при

исходное состояние, а

также во время и после

инфузии

- * Прекратите работу, если

во

время лечения ухудшается функция почек.

Внутривенное введение может препятствовать

иммунному

ответу на определенные

вакцины.

- Группа **рекомендует не** использовать не-SARS-CoV-2 специфического IVIG для лечения COVID-19, за исключением клинических испытаний (AIII). Эта рекомендация **не должна исключать** использование внутривенного введения, если иное не указано для лечения осложнений, возникающих во время COVID-19.

- * AEs может варьироваться в зависимости от формулировки.

- * AEs может быть осажден высокой дозой, быстрой инфузией или основными условиями.

- Имеется список клинических испытаний.:

[Внутривенный](#)

[Иммуноглобулин](#)

Мезенхимальные Стволовые Клетки

Дозы варьируются в зависимости от клинического испытания.

В Соединенных Штатах

мезенхимальные стволовые клетки

не должны использоваться в

Соединенных Штатах для

лечения COVID-19

вне одобренных FDA

клинических испытаний, расширенного

протокола доступа или

процесса EIND.

* Неспособность клеток к

работайте как положено

²

* Потенциал для

мезенхимальные стволовые

клетки размножаются

или превращаются в

неподходящие типы клеток

* Загрязнение продукта

• рост опухолей

• инфекции

• образование тромбов

³

* Администрация сайта

реакции

^{4,5}

* Монитор для

реакция администрации сайта.

Лекарственные препараты

не следует добавлять

в линию внутривенной инфузии

для продукта мезенхимальных

стволовых клеток.

• Группа **рекомендует не** использовать

мезенхимальные стволовые клетки для лечения

COVID-19, за исключением клинических испытаний (АП).

* FDA выпустило несколько предупреждений о том, что

пациенты потенциально уязвимы к

лечению стволовыми клетками, которое является незаконным и потенциально

вредным.

⁴

Ряд из них

[продукты, полученные из пуповинной крови](#)

, в настоящее время лицензированы FDA

для различных показаний, таких как лечение

рака (трансплантация стволовых клеток) и редких

генетических заболеваний. Эти продукты не

одобрены FDA для лечения COVID-19.

• Имеется список клинических испытаний.:

[Мезенхимальные Стволовые Клетки](#)

Скачано с сайта

<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>

на 10/14/2020

Рекомендации по лечению COVID-19

165

Название Препарата

режим дозирования

Одобренных нет

дозы для лечения

из КОВИДА-19. Доза

перечисленные здесь предназначены для одобренных

показания или из сообщенных

опыт или клинические испытания.

отрицательные последствия

Мониторинг

Параметры

Наркотик-Наркотик

Взаимодействие

Потенциал

Рекомендации, замечания и рекомендации группы экспертов

Ссылки на клинические испытания

Иммуномодуляторы

кортикостероиды

Дексаметазон для КОВИД-19:

* Дексаметазон 6 мг в день

Внутривенно или ПО, на срок до 10 дней

⁶

* Дексаметазон должен быть

продолжается до 10 дней

или до выписки из больницы,

в зависимости от того, что наступит раньше.

* Гипергликемия

* вторичные инфекции

- реактивация латентных инфекций (например, HBV, ВПГ, стронгилоидоз, туберкулез)

- Психиатрический

нарушения

- аваскулярный некроз

* надпочечниковая недостаточность

- повышенное содержание крови

давление

* периферический отек

- миопатия (особенно

при использовании с

нервно-мышечными

блокирующими агентами)

- При использовании во время

вспышки других

новых коронавирусных

инфекций (например,

БВРС и торс),

кортикостероидная терапия

были связаны

с задержкой
клиренса вируса.
7,8

* Уровень глюкозы в крови

- кровяное давление

- знак и

симптомы

новой инфекции

- При иницировании

следует рассмотреть возможность применения дексаметазона,

соответствующего

скрининга и

лечения для

снижения риска

гиперинфекции Стронгилоидами

у пациентов с

высоким риском стронгилоидоза

(например, у пациентов

из тропических,

субтропических или

умеренно теплых

регионов или

занимающихся

сельскохозяйственной

деятельностью)

или фульминантной

реактивации

ВГВ

.

9-11

* Умеренный СУРЗА4

индуктор

* субстрат СУРЗА4

* хотя

совместное применение РДВ и

дексаметазона

формально не изучалось,

клинически

значимое

взаимодействие ПК

не прогнозируется

(Gilead, written

communication,

August 2020).

- На основании предварительного доклада от

Рандомизированные оценки COVID-19 терапию

(восстановление) судебного процесса, группа рекомендует

, используя дексаметазон 6 мг в сутки в течение

10 дней или до выписки из стационара, какой бы ни

на первом месте, для лечения COVID-19 в госпитализированных пациентах, которые механически вентилируемых (ИИ) и у госпитализированных пациентов, которые нуждаются в дополнительном кислороде, но не механической приточно-вытяжной вентиляцией (Би).

- Группа **рекомендует не** использовать дексаметазон для лечения COVID-19 у пациентов, которым не требуется дополнительный кислород (ИИ).

- Если дексаметазон недоступен, панель рекомендует использовать альтернативные глюкокортикоиды, такие как преднизолон, метилпреднизолон или гидрокортизон (АИИ).

- * Приблизительные эквиваленты суточной дозы для этих глюкокортикоидов к дексаметазону 6 мг (ПО или в / В) относятся: преднизолон 40 мг, метилпреднизолон 32 мг и гидрокортизон 160 мг.

- В испытании восстановления только 5 пациентов получили Поэтому безопасность и эффективность совместного применения РДВ и дексаметазона неизвестны.

- * В Соединенных Штатах дексаметазон доступен в следующих составах: пероральная таблетка, пероральный раствор, пероральный эликсир и раствор для внутривенного введения.

- Имеется список клинических испытаний.:

[Дексаметазон](#)

Скачано с сайта

<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>

на 10/14/2020

Рекомендации по лечению COVID-19

166

Название Препарата

режим дозирования

Одобренных нет

дозы для лечения

из COVID-19. Доза

перечисленные здесь предназначены для одобренных

показания или из сообщенных

опыт или клинические испытания.

отрицательные последствия

Мониторинг

Параметры

Наркотик-Наркотик

Взаимодействие

Потенциал

Рекомендации, замечания и рекомендации группы экспертов

Ссылки на клинические испытания

Интерфероны

Интерферон альфа • пегинтерферон альфа-2а 180

mcg SQ один раз в неделю в течение 2

недель для MERS

^{12,13}

IFN Alfa-2b:

COVID-19 клиническое испытание

дозировка:

- распыленный IFN alfa-2b
5 миллионов международных единиц
дважды в день (продолжительность
исследования не указана)

¹⁴

- Гриппоподобные симптомы (напр.,
лихорадка, усталость, миалгия)

¹⁵

- * Реакции в месте инъекции

- функция печени

аномалии

- снижение показателей крови

- ухудшение депрессии

- бессонница

- раздражительность

- тошнота

- рвота

- гипертония

- индукция

аутоиммунитет

- СВС с

дифференциальный

- Фермент печени;

избегайте, если

балл ChildPugh >6

- Депрессия,

психиатрические

симптомы

- Снижение дозы

у пациентов с

CrCl <30 мл/

мин.

- Низкий потенциал для

взаимодействие лекарств

- * Ингибирование

CYP1A2

- Группа **рекомендует не** использовать

ИФНС для лечения пациентов с тяжелым

и критическим COVID-19, за исключением клинических

испытаний (AIII).

- Для COVID-19 IFN alfa в первую очередь была

используется как распыление и обычно как часть

комбинированного режима.

- Распыленный IFN альфа-2b не одобрен

Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов для
использования в Соединенных Штатах.

- IFN alfa-1b не одобрен FDA для

использования в Соединенных Штатах Америки.

- Применять с осторожностью при других гепатотоксических заболеваниях.

агенты.

- * Уменьшите дозу, если АЛТ >5 раз УЛБН;

прекратите прием препарата, если он сопровождается повышением уровня билирубина.

- Уменьшите дозу или прекратите прием при нейтропении или возникает тромбоцитопения.
- Имеется список клинических испытаний.:

[Интерферон](#)

Скачано с сайта

<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>

на 10/14/2020

Рекомендации по лечению COVID-19

167

Название Препарата

режим дозирования

Одобренных нет

дозы для лечения

из КОВИДА-19. Доза

перечисленные здесь предназначены для одобренных показаний или из сообщенных опыт или клинические испытания.

отрицательные последствия

Мониторинг

Параметры

Наркотик-Наркотик

Взаимодействие

Потенциал

Рекомендации, замечания и рекомендации группы экспертов

Ссылки на клинические испытания

Интерфероны, продолжение

Интерферон бета ИФН бета-1а:

* IFN beta-1a 44 мкг SQ 3

раз в неделю для MERS

¹³

* Продолжительность для COVID-19

неизвестный

IFN Beta-1b:

- IFN beta-1b 8 миллионов международных единицы измерения КВ, через день, всего до 7 дней для COVID-19

¹⁶

- Гриппоподобные симптомы (напр., лихорадка, усталость, миалгия)

¹⁷

- Лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения, лимфопения

- Функция печени аномалии (АЛТ >> АСТ)

* Реакции в месте инъекции

- головная

боль • гипертония

- боль

- сыпь

- ухудшение депрессии
- индукция аутоиммунитет
- * Печеночные ферменты
- СВС с дифференциал
- ухудшение ХСН
- депрессия, суицидальная идея
- Низкий потенциал для лекарственного взаимодействия
- Группа **рекомендует не** использовать ИФНС для лечения пациентов с тяжелым и критическим COVID-19, за исключением клинических испытаний (АIII).
- Недостаточно данных, чтобы рекомендовать либо за, либо против применения ИФН бета для лечения раннего (т. е. <7 дней от начала симптомов) легкого и умеренного COVID-19.
- **Применять с осторожностью** при других гепатотоксических заболеваниях.

агенты.

* Уменьшите дозу, если АЛТ >5 раз УЛБН.

• Имеется список клинических испытаний.:

[Интерферон](#)

Доступность:

• несколько продуктов доступны в США.

Состояния; дозы продукта различаются.

Продукты IFN Beta-1a:

* Avonex, Rebif

IFN Beta-1b продукты:

* Betaseron, Extavia

Скачано с сайта

<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>

на 10/14/2020

Рекомендации по лечению COVID-19

168

Название Препарата

режим дозирования

Одобренных нет

дозы для лечения

из COVID-19. Доза

перечисленные здесь предназначены для одобренных

показания или из сообщенных

опыт или клинические испытания.

отрицательные последствия

Мониторинг

Параметры

Наркотик-Наркотик

Взаимодействие

Потенциал

Рекомендации, замечания и рекомендации группы экспертов

Ссылки на клинические испытания

Ингибитор Интерлейкина-1

Анакинра

* Стандартная взрослая доза анакинра 100 мг КВ один раз в день

• Также был использован IV

* продолжительность неизвестна

* Нейтропения (в частности

в сочетании с

другими препаратами, которые могут вызвать нейтропению)

* Анафилаксия

* Головная боль, тошнота, диарея, синусит, артралгия, гриппоподобные симптомы и боли в животе

* Реакции в месте инъекции

• повышение уровня печеночных ферментов

• СВС с

дифференциальный

• Функция почек

(уменьшите дозу

у пациентов с

CrCl <30 мл/

мин)

• Фермент печени

Применение с

Фноблокирующими агентами

не рекомендуется

из-за повышенного риска

заражения.

• Недостаточно данных для того, чтобы группа могла рекомендовать либо за, либо против применения ингибиторов ИЛ-1 (например, анакинры) для лечения COVID-19.

• Имеется список клинических испытаний.:

[Анакинра](#)

Ингибиторы Интерлейкина-6 Моноклональные Антитела К Рецепторам

Интерлейкина-6 Сарилумаб

18

Дозировка Клинического Испытания (См

. [ClinicalTrials.gov](#) Идентификатор

[NCT04315298](#)

):

* Сарилумаб 400 мг внутривенно

(разовая доза)

19

Примечание: единственный

одобренный FDA продукт

сарилумаба-это SQ-рецептура.

- Нейтропения,
тромбоцитопения
- Желудочнокишечный
перфорация
- HSR
- повышение активности печеночных ферментов
- реактивация HBV
- инфузионная реакция
возможный
- * Монитор для
HSR
- * Монитор для
инфузионная
реакция
- * Нейтрофилы
- тромбоциты
- печеночные ферменты
- * Повышенный уровень ИЛ-6 мая
пониженная
регуляция ферментов CYP; применение
сарилумаба может
привести к усилению
метаболизма
препаратов, являющихся
субстратами CYP450.
- * Влияние на CYP450
может сохраняться в течение
нескольких недель после терапии.
- Группа **рекомендует не использовать**
сарилумаб для лечения COVID-19,
за исключением клинических испытаний **(B1)**.
- * Может маскировать признаки острого воспаления или
инфекция (т. е. подавление лихорадки и СРБ)
- Имеется список клинических испытаний.:

[Сарилумаб](#)

Скачано с сайта

<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>

на 10/14/2020

Рекомендации по лечению COVID-19

169

Название Препарата

режим дозирования

Одобренных нет

дозы для лечения

из КОВИДА-19. Доза

перечисленные здесь предназначены для одобренных

показания или из сообщенных

опыт или клинические испытания.

отрицательные последствия

Мониторинг

Параметры

Наркотик-Наркотик

Взаимодействие

Потенциал

Рекомендации, замечания и рекомендации группы экспертов

Ссылки на клинические испытания

Моноклональные антитела к рецептору анти-интерлейкина-6, продолжение

Тоцилизумаб

20

Клиническое испытание дозировка:

* тоцилизумаб 8 мг / кг внутривенно
однажды

* Доза **не должна превышать**
тоцилизумаб 800 мг.

* Доза может быть повторена
один раз, 12 часов спустя, если
клинические симптомы ухудшаются
или не показывают улучшения

(см. *ClinicalTrials.gov*

идентификатор

[NCT04320615](#)

).

* Инфузионная терапия

реакции

• HSR

* желудочно-кишечный тракт

перфорация

* гепатотоксичность

• лечение, связанное с
изменения в нейтрофилах,
тромбоцитах, липидах и
печеночных ферментах

* Реактивация HBV

* Монитор для

HSR

* Монитор для

инфузионные

реакции

* Нейтрофилы

• тромбоциты

• печеночные ферменты

* Повышенный уровень ИЛ-6 мая

пониженная

регуляция ферментов CYP; применение

тоцилизумаба может

привести к усилению

метаболизма

препаратов, являющихся

субстратами CYP450.

* Влияние на CYP450

может сохраняться в течение

нескольких недель после терапии.

• Группа **рекомендует не использовать**

тоцилизумаб для лечения COVID-19,

за исключением клинических испытаний **(B1)**.

* Может маскировать признаки острого воспаления или

инфекция (т. е. подавление лихорадки и СРБ)

* SQ-рецептура тоцилизумаба **не является предназначен** для внутривенного введения.

• Имеется список клинических испытаний.:

[Тоцилизумаб](#)

Анти-Интерлейкин-6 Моноклональное Антитело

Силтуксимаб

* Силтуксимаб 11 мг / кг внутривенно

более 1 часа каждые 3 недели

при мультицентрической

болезни Каслмана

²¹

* Доза и продолжительность для

КОВИД-19 неизвестен

* Инфузионная терапия

реакция

• HSR

* желудочно-кишечный тракт

перфорация

* нейтропения

• гипертония

• головокружение

• сыпь

• зуд

• гиперурикемия

* Монитор для

HSR

* Монитор для

инфузионная

реакция

• Нейтрофилы

* Повышенный уровень ИЛ-6 мая

пониженная

регуляция ферментов СYP; применение

силтуксимаба может

привести к усилению

метаболизма

препаратов, являющихся

субстратами СYP450.

* Влияние на СYP450

может сохраняться в течение

нескольких недель после терапии.

• Группа **рекомендует не использовать**

силтуксимаб для лечения COVID-19,

за исключением клинических испытаний **(B1)**.

* Может маскировать признаки острого воспаления или

инфекция (т. е. подавление лихорадки и СРБ)

• Имеется список клинических испытаний.:

[Силтуксимаб](#)

Скачано с сайта

<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>

на 10/14/2020

Рекомендации по лечению COVID-19

Название Препарата
режим дозирования
*Одобрены нет
дозы для лечения
из КОВИДА-19. Доза
перечисленные здесь предназначены для одобренных
показания или из сообщенных
опыт или клинические испытания.*
отрицательные последствия
Мониторинг
Параметры
Лекарственное Взаимодействие
Потенциал
Рекомендации И Замечания Группы Экспертов,
и ссылки на клинические испытания

Ингибиторы киназы

Брутона ингибиторы тирозинкиназы

Акалабрутиниб

Доза для одобренных FDA

показаний:

- * Акалабрутиниб 100 мг PO
каждые 12 часов
- * Доза и продолжительность для
КОВИД-19 неизвестен
- * Кровоизлияния
- Цитопении
(нейтропения, анемия,
тромбоцитопения,
лимфопения)
- * Фибрилляция предсердий и
трепетание
- инфекция
- головная
боль • диарея
- усталость
- миалгия
- * СВС с дифференциалом
- * признаки и симптомы
кровотечения
(особенно при
одновременном применении с
антикоагулянтной или
антитромбоцитарной терапией)
- * Монитор для сердечного ритма
нарушения ритма сердца
- * Монитор для новых
инфекции
- * Избегайте сопутствующих заболеваний.
используйте с сильными
ингибиторами или
индукторами CYP3A.

* Снижение дозы может
необходимо применять
умеренные
ингибиторы СYP3A4.

* Избегайте сопутствующих заболеваний.
Использование PPI.

• H2-рецептор
антагонист следует
вводить через 2 часа
после приема акалабрутиниба.

• Группа **рекомендует не**
применение ингибиторов БТК для лечения
COVID-19, за исключением клинических испытаний
(АIII).

* Избегайте использования у пациентов с тяжелой
печеночная недостаточность.

* Пациенты с основной сердечной недостаточностью
факторы риска, гипертония или острые
инфекции могут быть предрасположены к фибрилляции
предсердий.

• Имеется список клинических испытаний.:

[Акалабрутиниб](#)

Ибрутиниб

Дозы для одобренных FDA

показаний:

* ибрутиниб 420 мг или 560 мг

По Один раз в день

* Доза и продолжительность для
КОВИД-19 неизвестен

* Кровоизлияния

• нарушения сердечного ритма

• серьезные инфекции

• цитопении

(тромбоцитопения,
нейтропения, анемия)

* Гипертония

• диарея

• скелетно-мышечные боли

• сыпь

* СВС с дифференциалом

* кровяное давление

• признаки и симптомы

кровотечения

(особенно при

одновременном применении с

антикоагулянтной или

антитромбоцитарной терапией)

* Монитор для сердечного ритма
нарушения ритма сердца

* Монитор для новых
инфекции

* Избегайте сопутствующих заболеваний.

используйте с сильными ингибиторами или индукторами СУР3А.

* Снижение дозы может необходимо применять умеренные ингибиторы СУР3А4.

• Группа **рекомендует не** применение ингибиторов БТК для лечения COVID-19, за исключением клинических испытаний (АIII).

* Избегайте у пациентов с тяжелой исходная печеночная недостаточность.

Изменения дозы необходимы у пациентов с легкой или умеренной печеночной недостаточностью.

* Пациенты с основной сердечной недостаточностью факторы риска, гипертония или острые инфекции могут быть предрасположены к сердечным аритмиям.

• Имеется список клинических испытаний.:

[Ибрутиниб](#)

Скачано с сайта

<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>

на 10/14/2020

Рекомендации по лечению COVID-19

171

Название Препарата

режим дозирования

Одобренных нет

дозы для лечения

из КОВИДА-19. Доза

перечисленные здесь предназначены для одобренных показания или из сообщенных опыт или клинические испытания.

отрицательные последствия

Мониторинг

Параметры

Лекарственное Взаимодействие

Потенциал

Рекомендации И Замечания Группы Экспертов,

и ссылки на клинические испытания

Ингибиторы тирозинкиназы Брутона, продолжение

Занубрутиниба

Доза для одобренных FDA

показаний:

* Занубрутиниб 160 мг РО

два раза в день или 320 мг По

один раз в день

* Доза и продолжительность для КОВИД-19 неизвестен

* Кровоизлияния

• Цитопении

(нейтропения,
тромбоцитопения,
анемия, лейкопения)
* Фибрилляция предсердий и

трепетание

- инфекция
- сыпь
- кровоподтеки
- диарея
- кашель
- боль в опорно-двигательном аппарате

* СВС с дифференциалом

* признаки и симптомы
от кровотечения

* Монитор для сердечного ритма
нарушения ритма сердца

* Монитор для новых
инфекции

* **Избегайте** сопутствующих заболеваний.
используйте с умеренными

или сильными
индукторами СУРЗА.

• Снижение дозы

требуется с

умеренными и сильными
ингибиторами СУРЗА4.

• Группа **рекомендует не**
применение ингибиторов БТК для лечения
COVID-19, за исключением клинических испытаний
(АIII).

• Требуется снижение дозы у пациентов
с тяжелой печеночной недостаточностью.

• Имеется список клинических испытаний.:

[Занубрутиниб](#)

Ингибиторы Янус-Киназы

Барицитиниб

22

При ревматоидном артрите:

- Барицитиниб 2 мг РО однократно

суточные

дозы для КОВИДА-19 в проведение клинических испытаний

:

- Барицитиниб 2 мг-4 мг по
один раз в день в течение 7-14 дней

* Лимфома и другие заболевания

злокачественные

новообразования * тромбоз

* желудочно-кишечный тракт
перфорация

• Лечение-

сопутствующие изменения
в лимфоцитах,
нейтрофилах,
гемоглобине, печеночных
ферментах

* Простой герпес

- опоясывающий лишай
- СВС с дифференциалом
- функция почек
- печеночные ферменты

• монитор для новых
инфекции

Модификация дозы
рекомендуется

при одновременном
применении с

сильным ингибитором ОАТЗ.

• Группа **рекомендует не**
применение ингибиторов JAK для лечения
COVID-19, за исключением клинических испытаний
(АИ).

• Барицитиниб **не рекомендуется** применять в
пациенты с тяжелой печеночной или почечной
недостаточностью.

• Имеется список клинических испытаний.:

[Барицитиниб](#)

Скачано с сайта

<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>

на 10/14/2020

Рекомендации по лечению COVID-19

172

Название Препарата

режим дозирования

Одобренных нет

дозы для лечения

из КОВИДА-19. Доза

перечисленные здесь предназначены для одобренных

показания или из сообщенных

опыт или клинические испытания.

отрицательные последствия

Мониторинг

Параметры

Наркотик-Наркотик

потенциал взаимодействия

Рекомендации И Замечания Группы Экспертов,

и ссылки на клинические испытания

Ингибиторы Янус-киназы, продолжение

применения Руксолитиниба

* Дозы для одобренных FDA

показания варьируются от

руксолитиниба 5 мг по два раза

в день до 20 мг по два раза

в день.

* Дозы в КОВИДЕ-19

клинический
испытания

диапазон от руксолитиниба

5 мг по два раза в день до

20 мг по два раза в день в течение

14 дней.

* Тромбоцитопения

- анемия
- нейтропения
- повышение уровня печеночных ферментов
- риск инфекции
- головокружение

• головная

боль • диарея

- повышение КФК
- опоясывающий лишай
- СВС с дифференциалом
- печеночные ферменты

• монитор для новых
инфекции

* Модификации дозы

требуется при

применении с

сильными

ингибиторами СYP3A4.

* **Избегайте** использования с

дозы флуконазола

>200 мг.

• Группа **рекомендует не**
применение ингибиторов JAK для лечения
COVID-19, за исключением клинических испытаний
(АИ).

* Модификация дозы может потребоваться при
пациенты с умеренной или тяжелой почечной
недостаточностью, печеночной недостаточностью или
тромбоцитопенией.

• Имеется список клинических испытаний.:

[Руксолитиниб](#)

Тофацитиниб

Дозы для одобренных FDA

показаний:

- Тофацитиниб 5 мг РО дважды
ежедневно (ревматоидный и
псориатический артриты)
- Тофацитиниб 10 мг по два раза
ежедневно (язвенный колит)

* Доза и продолжительность для
КОВИД-19 неизвестен; а

[планируемое клиническое испытание COVID-19](#)

будет оцениваться
тофацитиниб по 10 мг два раза
в день в течение 14 дней.

- * Тромботические события
(тромбоэмболия легочной артерии,
ТГВ, артериальный
тромбоз)
- * Анемия
- риск инфекции
- * желудочно-кишечный тракт
перфорация
- * диарея
- головная
боль • опоясывающий лишай
реактивация
- повышение уровня липидов
- повышение уровня печеночных ферментов
- лимфома и другие заболевания
злокачественности
- СВС с дифференциалом
- печеночные ферменты
- монитор для новых
инфекции
- * Модификации дозы
требуется при
применении с
сильными
ингибиторами СYP3A4 или
при использовании с
умеренным
ингибитором СYP3A4
в сочетании с
сильным
ингибитором СYP2C19.
- * **Избегайте** живых вакцин.
- Группа **рекомендует не**
применение ингибиторов JAK для лечения
COVID-19, за исключением клинических испытаний
(AIII).
- * Избегайте использования у пациентов с АЛК
<500 клеток/мм³
, АНК/
мм³
, или Hgb
- Может потребоваться модификация дозы
у пациентов с умеренной или тяжелой
почечной недостаточностью или умеренной печеночной
недостаточностью.
- Имеется список клинических испытаний.:

[Тофацитиниб](#)

Скачано с сайта

<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>

на 10/14/2020

Рекомендации по лечению COVID-19

173

Рекомендации

1. Marano G, Vaglio S, Pupella S, et al. Выздоровливающая плазма: новые доказательства для старого терапевтического инструмента? *Переливание Крови*. 2016;14(2):152-157. Доступно около:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26674811>
2. Giordano A, Galderisi U, Marino IR. От лабораторного стенда до постели пациента: последние данные о клинических испытаниях мезенхимальных стволовых клеток. *J Клеточная физиология* 1. 2007;211(1):27-35. Доступно по адресу:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17226788>
3. Тацуми к, Охаси к, Мацубара У и др. Тканевой фактор запускает прокоагуляцию в трансплантированных мезенхимальных стволовых клетках, что приводит к тромбозам. *Biochem Biophys Res Commun*. 2013;431(2):203-209. Доступно по адресу:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23313481>
4. Управление по контролю за продуктами и лекарствами. FDA предупреждает о лечении стволовыми клетками. 2019. Доступно по адресу:
<https://www.fda.gov/consumers/consumer-updates/fda-warns-о-компании-стволовые-клетки-терапия>
. Дата Обращения 26 Июня 2020 Года.
5. Центры по контролю и профилактике заболеваний. Продукты стволовых клеток и экзосом. 2019. Доступно по адресу:
<https://www.cdc.gov/hai/outbreaks/stem-cell-продукты.HTML>
. Дата Обращения 26 Июня 2020 Года.
6. Рандомизированная оценка терапии КОВИД-19 (восстановление). Недорогой дексаметазон снижает смертность до одной трети у госпитализированных пациентов с тяжелыми респираторными осложнениями КОВИД-19. 2020. Доступно по адресу:
<https://www.recoverytrial.net/news/low-cost-dexamethasone-reduces-death-by-up-до-одной-трети-госпитализированных-пациентов-с-тяжелыми-респираторными-осложнениями-covid-19>
. Дата Обращения 23 Июня 2020 Года.
7. Араби YM, Мандура Y, Аль-Хамид F и др. Кортикостероидная терапия для тяжелобольных пациентов с ближневосточным респираторным синдромом. *Am J Respir Crit Уход Мед*. 2018;197(6):757-767. Доступно по адресу:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29161116>
8. Stockman LJ, Bellamy R, Garner P. SARS: систематический обзор эффектов лечения. *PLoS Med*. 2006;3 (9): e343. Доступно по адресу:
<https://www.ncbi.nlm.национальные институты здравоохранения.gov/pubmed/16968120>
9. Stauffer WM, Alpern JD, Walker PF. КОВИД-19 и Дексаметазон: потенциальная стратегия предотвращения связанной со стероидами гиперинфекции стронгилоидами. *Джама*. 2020. Доступно по адресу:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32761166>

10. Liu J, Wang T, Cai Q и др. Продольные изменения функции печени и реактивация гепатита В у пациентов COVID-19 С уже существующим хроническим HBV инфекция. *Гепатол Рез.* 2020. Доступно по адресу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32761993>

11. Центры по контролю и профилактике заболеваний. Паразиты-стронгилоиды: ресурсы для медицинских работников. 2020. Доступно по адресу:

https://www.cdc.gov/паразиты/стронгилоиды/health_professionals/index.HTML

. Дата Обращения 14 Августа 2020 Года.

12. Omrani AS, Saad MM, Baig K и др. Рибавирин и интерферон альфа-2а для тяжелой коронавирусной инфекции ближневосточного респираторного синдрома: а ретроспективное когортное исследование. *Ланцет Заражает Дис.* 2014;14(11):1090-1095. Доступно по адресу:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25278221>

Ключ: ae = негативное влияние или неблагоприятное событие; АОК = абсолютное количество лимфоцитов; АЛТ = аланинаминотрансферазы; КНС = абсолютное количество нейтрофилов; АСТ = аспаргат

аминотрансферазы; БТК = тирозин-киназы Брутона; КДС = клинический анализ крови; ХСН = хроническая сердечная недостаточность; клиренс креатинина = клиренс креатинина; КФК = креатин фосфокиназа; ПКИ = С-реактивного белка; КДМ = цитохрома Р; ДВТ = тромбоза глубоких вен; возражаешь = ЧП investigational новое снадобье; УП = пищевая и лекарственная

Администрации; ВГВ = гепатит; ГТК = гемоглобин; ВСМ = реакция гиперчувствительности; ВПГ = вирус простого герпеса; ИФН = интерферона, ИЛ-1 = интерлейкин-1; ИЛ-6 = интерлейкин-6; Ив = внутривенно; ВВИГ = внутривенного иммуноглобулина; Як = Янус-киназы; РВК = ближневосточного респираторного синдрома; овес = органический анион транспортер; ПК = фармакокинетических; ПО = в устной форме; ИЦП = протонного насоса ингибитор; РДВ = remdesivir; ОРВИ = тяжелый острый респираторный синдром; Торс-ков-2 = острый респираторный синдром коронавируса 2; SQ = подкожная; ТАСО = связанная с трансфузией перегрузка кровообращения; ТВ = туберкулез; the Panel = The COVID-19 Treatment Guidelines Panel; TNF = фактор некроза опухоли; TRALI = связанное с трансфузией острое повреждение легких; ULN = верхняя граница нормы

Скачано с сайта

<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>

на 10/14/2020

Рекомендации по лечению COVID-19

174

13. Шалхуб с, Фарахат Ф, Аль-Джиффри А и др. IFN-alpha2a или IFN-beta1a в комбинации с рибавирином для лечения ближневосточного респираторного синдрома коронавирусная пневмония: ретроспективное исследование. *Ж Антимикробная Химиотерапия.* 2015;70(7):2129-2132. Доступно по адресу:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25900158>

14. Чжоу Q, Чэнь V, Шеннон СР и др. Интерферон-альфа-2В лечение КОВИД-19. *Передний Иммунол.* 2020. Доступно по адресу:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32574262>

15. Пегинтерферон альфа-2а (PEGASYS) [вставка в упаковке]. Управление по контролю за продуктами и лекарствами. 2017. Доступно по адресу:

https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/103964s5270lbl.PDF

16. Hung IF, Lung KC, Tso EY и др. Тройная комбинация интерферона бета-1b, лопинавир-ритонавира и рибавирина в лечении пациентов, поступивших в стационар. больница с COVID-19: открытое рандомизированное исследование фазы 2. *Ланцет*. 2020;395(10238):1695-1704. Доступно по адресу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32401715>
17. Интерферон бета-1a [вставка в упаковке]. Управление по контролю за продуктами и лекарствами. 2019. Доступно по адресу: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/этикетка/2019/103780s52041b1.PDF
18. Сарилумаб (КЕВЗАРА) [вставка в упаковке]. Управление по контролю за продуктами и лекарствами. 2018. Доступно по адресу: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/этикетка/2018/761037s0011b1.PDF
19. Regeneron и Sanofi предоставляют обновленную информацию об американском адаптивном исследовании фазы 2/3 KEVZARA® (sarilumab) у госпитализированных пациентов COVID-19. Новости освободить. Прневсвайр. 27 апреля 2020 года. Доступно по адресу: <https://investor.regeneron.com/news-releases/news-release-details/regeneron-and-sanofi-provide-обновление-us-фаза-23-адаптивная>
20. Тоцилизумаб (Актэма) [вставка упаковки]. Управление по контролю за продуктами и лекарствами. 2019. Доступно по адресу: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/этикетка/2019/125276s127,125472s0401b1.PDF
21. Силтуксимаб (СИЛЬВАНТ) [вставка в упаковку]. Управление по контролю за продуктами и лекарствами. 2019. Доступно по адресу: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/этикетка/2019/125496s0181b1.PDF
22. Барицитиниб (ОЛУМИАНТ) [вставка в упаковке]. Управление по контролю за продуктами и лекарствами. 2019. Доступно по адресу: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/этикетка/2019/207924s0011b1.PDF

Скачано с сайта

<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>
на 10/14/2020

Рекомендации по лечению COVID-19
175

Вспомогательная Терапия

Последнее Обновление: 17 Июля 2020 Года

В дополнение к этому
противовирусные лекарства

и

иммунотерапия

для лечения КОВИД-19

которые обсуждаются в других разделах руководства по лечению COVID-19, часто используются вспомогательные методы лечения.

применяется у пациентов с COVID-19 для профилактики и / или лечения инфекции или ее осложнений. Некоторые из них

агенты изучаются в клинических испытаниях.

Инфекция с тяжелым острым респираторным синдромом коронавирус 2 (SARS-CoV-2) ассоциируется с протромботическое состояние и повышенная частота тромбоемболических заболеваний.

Антитромботическая Терапия у пациентов с КОВИД-19

рассматривает имеющиеся данные и дает рекомендации по уходу за больными. лица, получавшие антитромботические препараты до того, как они приобрели SARS-CoV-2, и те, кто

эти методы лечения необходимы для предотвращения или лечения

тромбоемболических осложнений во время течения инфекции.

Некоторые клиницисты выступают за использование витаминных и минеральных добавок для лечения респираторных вирусных заболеваний инфекции. Многочисленные текущие исследования оценивают использование витаминных и минеральных добавок для обеих целей

лечение и профилактика инфекции SARS-CoV-2.

В следующих разделах описывается основное обоснование использования

вспомогательных методов лечения и

обобщите существующие данные клинических испытаний. В качестве новых доказательств будут добавлены дополнительные вспомогательные методы лечения возникает.

Скачано с сайта

<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>

на 10/14/2020

Рекомендации по лечению COVID-19

176

Антитромботическая терапия у пациентов с COVID-19

Последнее Обновление: 12 Мая 2020 Года

Сводные Рекомендации

лабораторное тестирование:

- У пациентов, не госпитализированных с COVID-19, в настоящее время нет данных, подтверждающих измерение коагуляции маркеры (например, D-димеры, протромбиновое время, количество тромбоцитов, фибриноген) (AIII).
- У госпитализированных пациентов с COVID-19 обычно измеряются гематологические и коагуляционные параметры, хотя в настоящее время недостаточно данных, чтобы рекомендовать или не рекомендовать использовать эти данные для руководства управленческими решениями (BIII).

Хроническая антикоагулянтная и антитромбоцитарная терапия:

* Пациенты, получающие антикоагулянтную или антитромбоцитарную терапию при основных состояниях, должны продолжать эту терапию.
лекарства, если они получают диагноз COVID-19 (AIII).

Профилактика и скрининг венозных тромбозов:

• Для пациентов, не госпитализированных с COVID-19, антикоагулянты и антитромбоцитарная терапия не должны быть начаты для профилактики венозной тромбозии (ВТЭ) или артериального тромбоза, если нет других показаний (AIII).

* Госпитализированные взрослые с COVID-19 должны получать профилактику ВТЭ в соответствии со стандартом ухода за другими госпитализированными взрослыми (AIII). Диагноз COVID-19 не должен влиять на рекомендации педиатра по профилактике ВТЭ

у госпитализированных детей (BIII). Антикоагулянтная или антитромбоцитарная терапия не должна использоваться для предотвращения артериального тромбоза вне обычного стандарта лечения пациентов без COVID-19 (AIII).

* Регистрируемая частота ВТЭ у госпитализированных пациентов с COVID-19 варьируется. В настоящее время данных недостаточно

рекомендовать для или против применения тромболитиков или увеличения доз антикоагулянтов для профилактики ВТЭ у

госпитализированных пациентов COVID-19 вне рамок клинического исследования (BIII).

* Госпитализированные пациенты с COVID-19 не должны регулярно выписываться на профилактику ВТЭ (AIII). Использование продуктов питания и

В соответствии с протоколами для пациентов без COVID-19 (см. Текст для получения подробной информации об определении пациентов с атриском) (BI) можно рассмотреть вопрос о продленной профилактике ВТЭ у пациентов с низким риском кровотечения и высоким риском ВТЭ

• В настоящее время недостаточно данных, чтобы рекомендовать для или против рутинного скрининга тромбоза глубоких вен у COVID-19 пациентов без признаков или симптомов ВТЭ, независимо от статуса их маркеров свертывания **крови (BIII)**.

• Для госпитализированных пациентов COVID-19 следует оценить возможность тромбозического заболевания в этом случае быстрого ухудшения легочной, сердечной или неврологической функции, или внезапной, локализованной потери периферической перфузии (AIII).

Лечение:

• Пациенты с COVID-19, которые испытывают инцидентное тромбозическое событие или у которых есть серьезные подозрения на его наличие.

тромбозические заболевания в то время, когда визуализация невозможна, следует лечить терапевтическими дозами

антикоагулянтной терапии в соответствии со стандартом лечения пациентов без COVID-19 (AIII).

* Пациенты с COVID-19, которым требуется экстракорпоральная мембранная оксигенация или непрерывная заместительная почечная терапия

или те, у кого есть тромбоз катетеров или экстракорпоральных фильтров, должны лечиться антитромботической терапией в соответствии

со стандартными институциональными протоколами для тех, у кого нет COVID-19 (AIII).

Особые соображения во время беременности и кормления грудью:

* Ведение антикоагулянтной терапии во время родов и родов требует специализированного ухода и планирования;

следует проводить аналогичное лечение у беременных пациенток с COVID-19, как и при других состояниях, требующих антикоагулянтной терапии во время беременности (AIII).

* Нефракционированный гепарин, низкомолекулярный гепарин и варфарин не накапливаются в грудном молоке и не накапливаются в грудном молоке.

индуцируют антикоагулянтный эффект у новорожденных; поэтому они могут быть использованы у кормящих женщин с

КОВИД-19 или без него, которые нуждаются в профилактике или лечении ВТЭ (АIII). В отличие от этого, пероральные антикоагулянты прямого действия обычно не рекомендуются из-за отсутствия данных о безопасности (АIII).

Рейтинг рекомендаций: А = сильный; В = умеренный; С = необязательный

рейтинг доказательств: I = одно или несколько рандомизированных исследований с клиническими исходами и / или подтвержденными лабораторными конечными точками;

II = одно или несколько хорошо разработанных, неслучайных исследований или наблюдательных когортных исследований; III = экспертное заключение

Скачано с сайта

<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>

на 10/14/2020

Рекомендации по лечению COVID-19

177

Связь между COVID-19 и тромбоемболией

Заражение новым коронавирусом SARS-CoV-2 и возникающий в результате синдром коронавирусной болезни

(КОВИД-19) был связан с воспалением и протромботическим состоянием, с увеличением содержания фибрина,

продукты распада фибрина, фибриноген и D-димеры.

^{1,2}

На самом деле, эти маркеры были связаны с худшими клиническими исходами.

^{3,4}

Хотя истинная частота этих осложнений среди лиц с различные степени тяжести заболевания полностью не определены, имеются сообщения о повышении заболеваемости тромбоемболических заболеваний, ассоциированных с КОВИД-19 у пациентов в отделении интенсивной терапии (ОИТ).

^{5,6}

В

французская проспективная многоцентровая когорта из 150 пациентов отделения интенсивной терапии, 16,7% из которых имели легочную эмболию, несмотря на профилактическая антикоагуляция. Пациенты с COVID-19 и острым респираторным дистресс-синдромом (ОРЗ)

имел повышенную частоту легочной эмболии по сравнению с пациентами без COVID-19-ассоциированной

АРДС.

⁶

Голландское исследование 184 пациентов отделения интенсивной терапии сообщило о кумулятивной частоте венозных тромбоемболий (ВТЭ) 27% (95% доверительный интервал, от 17% до 32%), несмотря на профилактику.

⁷

Исследование, которое использовало рутину ультразвуковые исследования сообщили о частоте ВТЭ 69%

⁵

у тех, кто поступил в реанимацию. Тем не менее, другие центры имеют сообщалось о более низких показателях событий. Итальянское исследование показало, что уровень ВТЭ составляет 22,2%.

⁸

Среди 393 пациентов из Нью-Йорка

Йорк, только 13 пациентов (3,3%) испытали ВТЭ; 10 из этих пациентов (7,7%) были механически вентилированы, и три (1,1%) не были механически вентилируемы.

Эпидемиологические исследования, которые контролируют клинические характеристики, лежащие в основе сопутствующие заболевания, профилактическая антикоагуляция и терапия, связанная с КОВИД-19

необходимы.

Примечательно, что все описанные выше исследования опирались на клинические

данные, которые наводили на мысль о тромбоэмболические события запускают диагностику тромбоэмболии. Хотя частота возникновения тромбоэмболические события, особенно тромбоэмболия легочной артерии, могут быть довольно высокими, их пока нет опубликованные данные, исследующие полезность рутинного наблюдения за тромбозом глубоких вен с помощью нижних УЗИ конечностей. Однако для клиницистов, которые регулярно проводят ультразвуковые исследования в

тяжелобольным пациентам добавление глубоких вен к ежедневному обследованию может быть полезным дополнением к уходу.

Остается очень мало перспективных данных, демонстрирующих преимущества

мониторинга маркеров свертывания крови или безопасность и эффективность использования терапевтических доз антикоагулянтов у пациентов с COVID-19 в отсутствие других показаний. Ретроспективный анализ 2773 пациентов из одного центра в США

Штаты сообщили о внутрибольничной смертности у 22,5% пациентов, получавших терапевтическую антикоагулянтную терапию и 22,8% пациентов, не получавших антикоагулянты. В исследовании далее сообщалось, что в подгруппе из 395 человек

пациенты с механической вентиляцией легких, 29,1% получавшие антикоагулянты и 62,7% не получавшие их

антикоагуляция умерла. Исследование имело важные ограничения: в нем отсутствовали подробные сведения о характеристиках пациентов, показания к назначению антикоагулянтов и описания других методов лечения, которые получали пациенты, которые

возможно, это повлияло на смертность. Кроме того, авторы не обсуждали потенциальное влияние выживания

предвзятое отношение к результатам исследования. По этим причинам эти данные недостаточны для того, чтобы повлиять на уровень медицинской помощи, и это исследование еще больше подчеркивает необходимость проведения проспективных испытаний для определения рисков и потенциальных выгод от терапевтической антикоагуляции у пациентов с COVID-19.

Был разработан ряд рандомизированных контролируемых исследований для оценки рисков и преимуществ антикоагуляция у пациентов с COVID-19 (визит [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov) для текущего списка испытаний). Промежуточный выпущено руководство по распознаванию и лечению коагулопатии у пациентов с COVID-19

Международным обществом тромбоза и гемостаза (ISTH).

¹¹

Американское общество защиты прав человека Гематология разработала руководящие указания по поводу коагулопатии и венозной тромбоэмболии. Один дополнительный документ, в котором излагаются вопросы, связанные с тромботическими заболеваниями, имеющими последствия для профилактики и лечения.

терапия была одобрена ISTH, североамериканским форумом по тромбозу, Европейским обществом сосудистой медицины и Международного союза ангиологов.

¹²

Скачано с сайта

<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>

на 10/14/2020

Рекомендации по лечению COVID-19

178

Мониторинг маркеров свертывания крови у пациентов с COVID-19:

- Не госпитализированные пациенты с COVID-19 не должны регулярно тестироваться на наличие мер коагулопатия, такая как уровень D-димера, протромбиновое время, уровень фибриногена и количество тромбоцитов (АШ).

Хотя аномалии этих маркеров были связаны с худшими исходами, существует отсутствие перспективных данных, демонстрирующих, что они могут быть использованы для стратификации риска у тех, кто бессимптомные или те, кто имеет легкую инфекцию SARS-CoV-2.

* Гематологические и коагуляционные показатели обычно измеряются у госпитализированных пациентов с COVID-19. Тем не менее, в настоящее время недостаточно данных, чтобы рекомендовать или не рекомендовать использование такие данные служат руководством для принятия управленческих решений (ВШ).

Управление коагулопатией у пациентов с COVID-19

Выбор антикоагулянтных или антитромбоцитарных препаратов для пациентов с COVID-19:

¹³

- При любом применении антикоагулянтной или антитромбоцитарной терапии необходимо учитывать:

потенциальные лекарственные взаимодействия с другими сопутствующими лекарственными средствами (АШ). Ливерпульский университет

сопоставил

[список лекарственных взаимодействий](#)

.

- Низкомолекулярный гепарин или нефракционированный гепарин могут быть предпочтительны при госпитализации., критически больные пациенты из-за их более короткого периода полувыведения, способности быть введенными внутривенно или подкожно и меньшее количество лекарственно-лекарственных взаимодействий по сравнению с пероральными антикоагулянтами (АIII).

- * Амбулаторные пациенты, получающие варфарин, которые не могут получить международный мониторинг нормализованного соотношения

во время изоляции могут быть кандидаты на

[прямая пероральная антикоагулянтная терапия](#)

. Пациенты с механическими заболеваниями

сердечные клапаны, устройства помощи желудочкам, клапанная фибрилляция

предсердий или антифосфолипидные антитела

синдром или пациенты, которые кормят грудью, должны продолжать лечение с помощью терапии варфарином (АIII).

Хроническая антикоагулянтная или антитромбоцитарная терапия:

- * Пациенты с COVID-19, принимающие антикоагулянтную или

антитромбоцитарную терапию для лечения основного заболевания.

медицинские условия должны продолжать свое лечение, если только не

развивается значительное кровотечение или другие

противопоказания присутствуют (АIII).

Пациенты с COVID-19, которые находятся под амбулаторным наблюдением:

- Для пациентов, не госпитализированных с COVID-19, антикоагулянтная или антитромбоцитарная терапия не должна проводиться.

инициируется для профилактики ВТЭ или в терапевтических дозах (АIII).

Госпитализированные пациенты с COVID-19:

- Для взрослых, поступивших в стационар с COVID-19, профилактика ВТЭ, если только это не противопоказано

(например, у пациента есть активное кровоизлияние или тяжелая

тромбоцитопения), следует назначать с использованием

рекомендации для пациентов, поступивших в стационар по другим

показаниям (АIII).

Хотя данные, подтверждающие эту рекомендацию, ограничены, ретроспективное исследование показало снижение

смертность у пациентов, получавших профилактическую антикоагулянтную

терапию, особенно если у пациента был

сепсис-индуцированная коагулопатия оценка ≥ 4 .

⁴

- * Недавний метаанализ инфекции COVID-19 у детей не обсуждал венозную инфекцию.

тромбоэмболия.

¹⁴

Учитывая недостаточные данные, инфекция COVID-19 не должна изменять ВТЭ рекомендации по профилактике для госпитализированных детей (ВIII).

- * Антикоагулянтная или антитромбоцитарная терапия не должна использоваться для предотвращения артериального тромбоза снаружи.

стандарта ухода за лицами, не имеющими COVID-19 (АIII). Антикоагуляция обычно используется для

профилактика артериальной тромбоэмболии у больных с нарушениями сердечного ритма. Хотя есть сообщения

Скачано с сайта

<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>

на 10/14/2020

Рекомендации по лечению COVID-19

179

инсультов и инфаркта миокарда у пациентов с COVID-19 частота этих событий составляет

неизвестный.

- Пациенты с COVID-19, которые испытывают инцидентное тромбоэмболическое событие или которые высоко подозревают наличие тромбоэмболического заболевания в то время, когда визуализация невозможна, должно быть управляется терапевтическими дозами антикоагулянтной терапии в соответствии со стандартом ухода за пациентами без COVID-19 (AIII).

- В настоящее время недостаточно данных для того, чтобы рекомендовать или не рекомендовать использование терапевтических доз препарата. антитромботические или тромболитические средства для COVID-19 у пациентов, поступающих в стационар (BIII). Хотя есть данные, что полиорганная недостаточность более вероятна у пациентов с сепсисом, если они развиваются коагулопатии,

15

нет убедительных доказательств того, что какой-либо специфический антитромботический препарат лечение будет влиять на исходы у пациентов с COVID-19 или без него. Участие в рандомизированные исследования приветствуются, если они доступны.

- * Пациенты с COVID-19, которым требуется экстракорпоральная мембранная оксигенация или непрерывная почечная заместительная терапия или у кого есть тромбоз катетеров или экстракорпоральных фильтров должна быть обрабатывается в соответствии со стандартными институциональными протоколами для тех, кто не имеет COVID-19 (AIII).

Пациенты с COVID-19, которые выписываются из больницы:

- * Рутинная профилактика ВТЭ после выписки **не рекомендуется** пациентам с COVID-19

(AIII). Однако преимущества послеродовой профилактики для некоторых пациентов высокого риска без COVID-19 привел к утверждению Управлением по контролю за продуктами и лекарствами двух схем лечения: ривароксабан 10 мг ежедневно в течение 31-39 дней, и бетриксабан 160 мг на 1-й день, а затем бетриксабан 80 мг один раз ежедневно в течение 35-42 дней.

16,17

Критерии включения в исследования, в которых

изучались эти схемы, включали:

- * модифицированный показатель IMPROVE-VTE ≥ 4 ; или

* модифицированный показатель IMPROVE-VTE ≥ 2 и уровень D-димера > 2 -кратного верхнего предела нормы;

¹⁶

ли

* Возраст ≥ 75 лет; или

* возраст > 60 лет и уровень D-димера $> >$ в 2 раза превышает верхний предел нормы; $>>$ или

* возраст от 40 до 60 лет, уровень D-димера > 2 раза превышает верхний предел нормы, и предыдущее событие ВТЭ или рак.

¹⁷

• Любое решение о применении профилактики ВТЭ после выписки должно учитывать индивидуальный риск пациента.

факторы, включая ограниченную подвижность, риск кровотечения и осуществимость.

Особые соображения при беременности и кормлении грудью

Несколько профессиональных обществ, включая американское общество гематологии и Американский колледж

акушеров и гинекологов, имеют руководящие принципы, которые конкретно касаются ведения ВТЭ в

контекст беременности.

^{18,19}

Существует недостаток данных об использовании этих скоринговых систем для прогнозирования риска ВТЭ

у беременных людей. Кроме того, уровень D-димера может не быть надежным предиктором ВТЭ во время беременности,

потому что на протяжении всей беременности наблюдается физиологическое повышение уровня D-димеров.

²⁰⁻²²

В целом, предпочтительными антикоагулянтами во время беременности являются гепариновые соединения.

²

Из-за своего

надежность и простота введения, рекомендуется использовать низкомолекулярный гепарин, а не

нефракционированный гепарин для профилактики и лечения ВТЭ при беременности.

¹⁹

Антикоагулянты прямого действия обычно не используются во время беременности из-за отсутствия данных о безопасности в

беременные люди.

¹⁸

Следует избегать применения варфарина для профилактики или лечения ВТЭ у детей.

беременные люди, независимо от их статуса COVID-19; это особенно верно в течение первого триместра беременности,

из-за беспокойства о тератогенности.

Скачано с сайта

<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>

на 10/14/2020

Рекомендации по лечению COVID-19

180

Конкретные рекомендации для беременных женщин с COVID-19 включают в себя:

- Если анти тромботическая терапия назначается во время беременности по другому показанию, то эта терапия следует продолжать, если пациент получает диагноз COVID-19 (AIII).

- Для беременных пациенток, поступивших в стационар с COVID-19, рекомендации по ВТЭ

профилактика такая же, как и для госпитализированных небеременных пациентов (AIII).

* Ведение антикоагулянтной терапии во время родов и родов требует специализированной помощи

и планирование и должно управляться аналогично у беременных пациенток с COVID-19, как и у других

состояния, требующие антикоагулянтной терапии при беременности (AIII).

Тромболитическая терапия при беременности:

В связи с потенциальным риском материнского кровотечения во время беременности следует проводить тромболитическую терапию.

зарезервировано для острой легочной эмболии с угрожающей жизни

гемодинамической нестабильностью независимо от

есть ли у пациента COVID-19 (AIII).

18

Лактация:

Нефракционированный гепарин, низкомолекулярный гепарин и варфарин не накапливаются в грудном молоке

и не вызывают антикоагулянтного эффекта у новорожденного, поэтому их можно применять при грудном вскармливании

женщины с COVID-19 или без него, нуждающиеся в профилактике или лечении ВТЭ (AIII).

19

В отличие от,

пероральные антикоагулянты прямого действия обычно не рекомендуются из-за отсутствия данных о безопасности (AIII).

18

Рекомендации

1. Хань х, Ян л, Лю Р и др. Выраженные изменения свертываемости крови у больных с инфекцией SARS-CoV-2.

Clin Chem Lab Med. 2020. Доступно по адресу:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32172226>.

2. Дриггин е, Мадхаван МВ, Бикдели Б и др. Сердечно-сосудистые соображения для пациентов, медицинских работников,

и системы здравоохранения во время пандемии коронавирусной болезни 2019 года (COVID-19). *J Am Coll Cardiol.* 2020.

Доступно по адресу:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32201335>.

3. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y и др. Клиническая характеристика коронавирусной болезни 2019 года в Китае. *N Engl J Med.*

2020. Доступно по адресу:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32109013>.

4. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. лечение антикоагулянтами связано со снижением смертности при тяжелом коронавирусном заболевании 2019 больных с коагулопатией. *Джей Тромб Хаэстем*. 2020;18(5):1094-1099.
Доступно по адресу:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32220112>.
5. Llitjos JF, Leclerc M, Chochois C и др. Высокая частота венозных тромбозных осложнений при антикоагулянтной терапии тяжелый COVID-19 больных. *Джей Тромб Хаэстем*. 2020. Доступно по адресу:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32320517>.
6. Helms J, Tacquard C, Severac F и др. Высокий риск тромбоза у пациентов с тяжелой инфекцией SARS-CoV-2: а многоцентровое проспективное когортное исследование. *Реанимация Мед*. 2020: [препринт]. Доступно по адресу:
https://www.esicm.org/wp-content/uploads/2020/04/863_author_proof.PDF.
7. Klok FA, Kruit M, van der Meer NJM, et al. Частота тромботических осложнений в отделении интенсивной терапии тяжелобольных пациенты с COVID-19. *Тромб Рез*. 2020. Доступно по адресу:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32291094>.
8. Tavazzi G, Cives L, Caneva L, Mongodi S, Mojoli F. тромботические события у пациентов с SARS-CoV-2: an срочный вызов для ультразвукового скрининга. *Реанимация Мед*. 2020. Доступно по адресу:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32322918>.
9. Goyal P, Choi JJ, Pinheiro LC и др. Клинические характеристики COVID-19 в Нью-Йорке. *N Engl J Med*. 2020. Доступно по адресу:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32302078>.
10. Paranjpe I, Fuster V, Lala A и др. Ассоциация антикоагулянтной дозы лечения с выживаемостью в стационаре среди госпитализированных больных с COVID-19. *Журнал Американского колледжа кардиологии*. 2020. [В
Скачано с сайта
<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>
на 10/14/2020
Рекомендации по лечению COVID-19
181
Нажимать]. Доступно по адресу:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735109720352189?via%3DIihub>.
11. Thachil J, Tang N, Gando S и др. ISTH промежуточное руководство по распознаванию и лечению коагулопатии в COVID-19. *Джей Тромб Хаэстем*. 2020;18(5):1023-1026. Доступно по адресу:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32338827>.
12. Бикдели Б, Мадхаван МВ, Хименес Д и др. COVID-19 и тромботические или тромбозные заболевания: последствия для профилактики, антитромботической терапии и последующего наблюдения. *J Am Coll Cardiol*. 2020. Доступно по адресу:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32311448>.
13. Американское общество гематологии. COVID-19 и ВТЭ / антикоагуляция: часто задаваемые вопросы. 2020.
Доступно по адресу:
<https://www.hematology.org/covid-19/covid-19-and-vte-anticoagulation>.

Дата Обращения: 8 Мая 2020 Года.

14. Людвигссон Я. Ф. Систематический обзор COVID-19 у детей показывает более мягкие случаи и лучший прогноз, чем у взрослых.

взрослые. *Acta Paediatr.* 2020. Доступно по адресу:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32202343>.

15. Iba T, Nisio MD, Levy JH, Kitamura N, Thachil J. новые критерии коагулопатии, индуцированной сепсисом (SIC)

в соответствии с пересмотренным определением сепсиса: ретроспективный анализ общенационального опроса. *BMJ открыт.*

2017;7 (9):e017046. Доступно по адресу:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28963294>.

16. Spyropoulos AC, Lipardi C, Xu J и др. Модифицированное улучшение оценки риска ВТЭ и повышенная идентификация Д-димера

высокий риск венозной тромбоэмболии у остро больной медицинской популяции при длительной тромбопрофилактике. *ТЬ*

Открой. 2020;4 (1): e59-e65. Доступно по адресу:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32190813>.

17. Cohen AT, Harrington RA, Goldhaber SZ и др. Расширенная тромбопрофилактика бетриксабаном в остром периоде

больные медицинские пациенты. *N Engl J Med.* 2016;375(6):534-544. Доступно по адресу:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27232649>.

[pubmed / 27232649](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27232649).

18. Бейтс см, Раджасекхар а, Мидделдорп С и др. Рекомендации американского общества гематологии 2018 года для

лечение венозной тромбоэмболии: венозная тромбоэмболия в контексте

беременности. *Кровавый АДВ.*

2018;2(22):3317-3359. Доступно по адресу:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30482767>.

19. Практический бюллетень АСОГ № 196 резюме: тромбоэмболия во время беременности. Акушер-Гинекол.

2018;132(1):243-248. Доступно по адресу:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29939933>.

20. Wang M, Lu S, Li S, Shen F. референтные интервалы Д-димера в течение беременности и послеродового периода на

коагуляционный анализатор STA-R evolution. *Клин ЧимАкта* . 2013;425:176-180. Доступно по адресу:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23954836>.

[nlm.nih.gov/pubmed/23954836](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23954836).

21. Регер Б, Петерфальви а, помет I и др. Проблемы оценки уровня Д-димера и фибриногена у беременных женщин

Женщины. *Тромб Рез.* 2013;131 (4): e183-187. Доступно по адресу:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23481480>.

22. Hu W, Wang Y, Li J и др. Прогностическая ценность теста D-димера при венозной тромбоэмболии во время

послеродового периода: проспективное когортное исследование. *Клин Appl Тромб*

Гемостаз. 2020;26:1076029620901786. Доступно по адресу:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32090610>.

Скачано с сайта

<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>

на 10/14/2020

Рекомендации по лечению COVID-19

182

ВИТАМИН С

Последнее Обновление: 17 Июля 2020 Года

Обоснование применения витамина С у пациентов с COVID-19

Витамин С (аскорбиновая кислота) - это водорастворимый витамин, который, как считается, оказывает благотворное воздействие на организм человека. Пациенты с тяжелыми и критическими заболеваниями. Это антиоксидант и поглотитель свободных радикалов, который обладает анти-воспалительными свойствами, влияет на клеточный иммунитет и целостность сосудов, а также служит кофактором в образовании эндогенных катехоламинов.

^{1,2}

Потому что людям может потребоваться больше витамина С в Штатах при окислительном стрессе прием добавок витамина С был оценен во многих болезненных состояниях, включая серьезные инфекции и сепсис. Потому что серьезный COVID-19 может вызвать сепсис и острый респираторный дистресс синдром (ОРЗ), потенциальная роль высоких доз витамина С в улучшении воспаления и изучается повреждение сосудов у пациентов с COVID-19.

Рекомендация для некритически больных пациентов с COVID-19

- Недостаточно данных для группы руководящих принципов лечения COVID-19 (the Panel), чтобы рекомендуют либо за, либо против использования витамина С для лечения COVID-19 в не-тяжелобольные пациенты.

Обоснование

Потому что пациенты, которые не находятся в критическом состоянии с COVID-19, менее склонны испытывать окислительный стресс или сильное воспаление, нет никаких веских причин использовать витамин С в этой обстановке.

Рекомендация для тяжелобольных пациентов с COVID-19

- Группа экспертов не располагает достаточными данными для того, чтобы рекомендовать либо за, либо против использования витамина С для лечения COVID-19 у тяжелобольных пациентов.

Обоснование

Завершенных контролируемых исследований витамина С у пациентов с COVID-19 не существует, а имеющиеся данные наблюдений скудны и неубедительны. Исследования витамина С у больных сепсисом и ОРЗ пациенты показали переменную эффективность и ограниченную безопасность (как описано ниже).

Клинические данные по витамину С у тяжелобольных пациентов без COVID-19

В небольшом, трехручковом, пилотном исследовании двух схем внутривенного (IV) введения витамина С по сравнению с плацебо в течение 24 часов у тяжелобольных пациентов с сепсисом в течение 4-дневного периода исследования наблюдались сокращения в последовательном органе оценка недостаточности (SOFA) баллов и уровней провоспалительных маркеров у пациентов, получавших витамин С 200 мг/кг в сутки и те, кто получал витамин С 50 мг/кг в сутки, по сравнению с

пациенты, получавшие плацебо.

3

В рандомизированном контролируемом исследовании у тяжелобольных пациентов с ОРЗ, вызванной сепсисом ($n = 167$),

введение внутривенно витамина С в дозе 200 мг/кг в сутки в течение 4 дней не приводило к изменению показателей софа или уровня

маркеры воспаления. Однако 28-дневная смертность была ниже в группе лечения (29,8% против 46,3%;

$P = 0,03$), совпадая с большим количеством дней, проведенных живыми и свободными в больнице и отделении интенсивной терапии (ОИТ).

4

Два исторически контролируемых исследования показали, что сочетание витамина С, тиамин и

гидрокортизон оказывал благоприятное действие у больных с сепсисом или тяжелой пневмонией.

5,6

В ответ,

рандомизированное контролируемое исследование у тяжелобольных пациентов с септическим шоком сравнило эту комбинацию

Скачано с сайта

<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>

на 10/14/2020

Рекомендации по лечению COVID-19

183

витамина С (6 г в день), тиамин (400 мг в день) и гидрокортизона (200 мг в день) до

только гидрокортизон. В исследовании сообщалось, что комбинированная терапия не оказала никакого влияния на продолжительность лечения.

шок. Это также не оказало никакого влияния на уровень смертности в отделении интенсивной терапии, на 28-й день или на 90-й день (90-дневная смертность было 28,6% в группе витамина С против 24,5% в группе плацебо, $P = 0,51$). Только один из 10

вторичные исходы различались между двумя группами; изменение балла SOFA от исходного уровня к 3-му дню

предпочтение отдавалось группе лечения (медиана изменения баллов -2 против -1, $P = 0,02$).

7

другие факторы

- Стоит отметить, что высокие циркулирующие концентрации витамина С могут повлиять на точность определения

точечные глюкометры.

8

- Завершены дополнительные крупные рандомизированные клинические исследования у тяжелобольных пациентов с сепсисом.

зачисление. Эти исследования могут предоставить дополнительные данные о безопасности и эффективности витамина С, которые

поддержите его потенциальное использование при лечении пациентов с COVID-19.

9,10

* В настоящее время проводится несколько испытаний пероральных и внутривенных добавок витамина С у людей с COVID-19.

Пожалуйста, проверьте

ClinicalTrials.gov

для получения самой последней информации.

Рекомендации

1. Wei XB, Wang ZH, Liao XL и др. Эффективность витамина С у больных сепсисом: обновленный мета-анализ.

Eur J Фармакол. 2020;868:172889. Доступно по адресу:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31870831>

.

2. Фишер Б. Я., Серопян И. М., Краскаускас Д. и др. Аскорбиновая кислота ослабляет липополисахарид-индуцированное острое легкое

травма. *Crit Care Med.* 2011;39(6):1454-1460. Доступно по адресу:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21358394>

.

3. Фаулер АА III, Сайед АА, Ноулсон С и др. Фаза I исследование безопасности внутривенного введения аскорбиновой кислоты у пациентов с

тяжелый сепсис. *J Transl Med.* 2014;12:32. Доступно по адресу:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24484547>

.

4. Fowler АА III, Truwit JD, Hite RD и др. Влияние инфузии витамина С на органную недостаточность и биомаркеры

воспаление и повреждение сосудов у больных с сепсисом и тяжелой острой дыхательной недостаточностью: ЦИТРИС-Али

рандомизированное клиническое испытание. *Джама.* 2019;322(13):1261-1270. Доступно по адресу:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31573637>

.

5. Marik PE, Khangoora V, Rivera R, Hooper MH, Catravas J. Гидрокортизон, витамин С и тиамин для

лечение тяжелого сепсиса и септического шока: ретроспективное исследование до-после. *Грудь.* 2017;151(6):1229-1238.

Доступно по адресу:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27940189>

.

6. Kim WY, Jo EJ, Eom JS и др. Комбинированная терапия витамином С, гидрокортизоном и тиамином для пациентов

с тяжелой пневмонией, поступившие в отделение интенсивной терапии: балльный анализ склонности к

когортное исследование "до-после". *J Crit Care.* 2018;47:211-218. Доступно по адресу:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30029205>

.

7. Fujii T, Luethi N, Young PJ и др. Влияние витамина С, гидрокортизона и тиамина против одного только гидрокортизона

вовремя живым и свободным от вазопрессорной поддержки среди пациентов с септическим шоком: витамины рандомизированы

клиническое испытание. *Джама.* 2020;323(5):423-431. Доступно по адресу:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31950979>

.

8. Hager DN, Martin GS, Sevransky JE, Hooper MH. Глюкометрия при использовании витамина С при сепсисе: Примечание

осторожность. *Грудь.* 2018;154(1):228-229. Доступно по адресу:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30044741>

.

9. Hwang SY, Park JE, Jo JJ и др. Комбинированная терапия витамина С и тиамин при септическом шоке У а многоцентровое, двойное слепое, рандомизированное контролируемое исследование (ATESS): протокол исследования для рандомизированного контролируемого исследования пробный. *Испытания*. 2019;20(1):420. Доступно по адресу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31296251>

10. Хагер дн, Хупер МХ, Бернанд гр и др. Протокол витамина С, тиамин и стероидов при сепсисе (VICTAS) : проспективное, многоцентровое, двойное слепое, адаптивное по размеру выборки, рандомизированное, плацебо-контролируемое клиническое исследование. *Испытания*. 2019;20(1):197. Доступно по адресу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30953543>

Скачано с сайта

<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>

на 10/14/2020

Рекомендации по лечению COVID-19

184

ВИТАМИН D

Последнее Обновление: 17 Июля 2020 Года

Рекомендация

- Нет достаточных данных, чтобы рекомендовать как за, так и против использования витамина D для профилактики или лечения COVID-19.

основная информация

Витамин D имеет решающее значение для костного и минерального обмена. Потому что рецептор витамина D экспрессируется на иммунных клетках, таких как в-клетки, Т-клетки и антигенпрезентирующие клетки, и потому что эти клетки могут синтезировать активный метаболит витамина D, Витамин D также имеет потенциал модулировать врожденный и адаптивные иммунные реакции.

¹ Дефицит витамина D (определяется как сывороточная концентрация 25-гидроксивитамина D ≤ 20 нг / мл) составляет распространен в Соединенных Штатах, особенно среди лиц испаноязычного происхождения и чернокожей расы. Эти группы чрезмерно представлены среди случаев COVID-19 в Соединенных Штатах.

² Дефицит витамина D-это также чаще встречается у пожилых пациентов и пациентов с ожирением и гипертонией; эти факторы были ассоциируется с худшими исходами у пациентов с С8ОВИД-19. В наблюдательных исследованиях низкий уровень витамина D уровни были связаны с повышенным риском внебольничной пневмонии у пожилых людей

³ и дети.

⁴ Добавки с витамином D могут повышать уровень Т регуляторных клеток у здоровых людей и пациентов

при аутоиммунных заболеваниях добавки витамина D также могут повышать активность T-регуляторных клеток.

⁵

В а

метаанализ рандомизированных клинических испытаний показал, что добавки витамина D защищают от острой инфекции дыхательных путей.

⁶

Однако в двух рандомизированных, двойных слепых, плацебо-контролируемых клинических исследованиях испытания, вводящие высокие дозы витамина D тяжелобольным пациентам с дефицитом витамина D (но not COVID-19) не уменьшил продолжительность пребывания в больнице или уровень смертности по сравнению с плацебо.

^{7,8}

Высокий уровень витамина D может вызвать гиперкальциемию и нефрокальциноз.

⁹

Витамин D и КОВИД-19

Роль добавок витамина D в профилактике или лечении COVID-19 неизвестна. Обоснование использования витамина D основано в основном на иммуномодулирующих эффектах, которые потенциально могут защитить от инфекции КОВИД-19 или уменьшить тяжесть заболевания. Текущие наблюдательные исследования

оценивают роль витамина D в профилактике и лечении COVID-19.

Некоторые исследовательские исследования по использованию витамина D у

людей с COVID-19 планируются или проводятся в настоящее время. уже набираются участники. Эти испытания будут вводить витамин D отдельно или в сочетании с другими препаратами препараты для участников с дефицитом витамина D и без него. Самая последняя информация по этим клиническим испытаниям можно найти на сайте

[ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov)

.

Рекомендации

1. Аранов С. Витамин D и иммунная система. *J Invest Med*. 2011;59(6):881-886. Доступно по адресу:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21527855>

.

2. Forrest KY, Stuhldreher WL. Распространенность и корреляты дефицита витамина D у взрослых американцев. *Nutr Res*. 2011;31(1):48-54. Доступно по адресу:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21310306>

.

3. Лу Д, Чжан Дж, Ма С и др. Связь между внебольничной пневмонией и уровнем витамина D в крови

пациенты пожилого возраста. *Z Геронтол Гериастр*. 2018;51(4):435-439. Доступно по адресу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>

Скачано с сайта

<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>

на 10/14/2020

Рекомендации по лечению COVID-19

185

pubmed/28477055

4. Science M, Maguire JL, Russell ML, Smieja M, Walter SD, Loeb M. низкий уровень 25-гидроксивитамина D в сыворотке крови а также риск инфицирования верхних дыхательных путей у детей и подростков. *Клин Заражает Дис.* 2013;57(3):392-397.

Доступно по адресу:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23677871>

5. Fisher SA, Rahimzadeh M, Brierley C и др. Роль витамина D в увеличении циркуляции T регуляторных клеток число и модулирующие фенотипы T регуляторных клеток у пациентов с воспалительными заболеваниями или у здоровых людей

добровольцы: систематический обзор. *Плос Один.* 2019;14 (9):e0222313. Доступно по адресу:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31550254>

6. Martineau AR, Jolliffe DA, Hooper RL и др. Добавка витамина D для профилактики острых респираторных заболеваний

инфекции желудочно-кишечного тракта: систематический обзор и метаанализ

индивидуальных данных участников. *БМЖ.* 2017;356: i6583.

Доступно по адресу:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28202713>

7. Amrein K, Schnedl C, Holl A и др. Влияние высоких доз витамина D3 на продолжительность пребывания в стационаре тяжелобольных

пациенты с дефицитом витамина D: рандомизированное клиническое исследование VITdAL-ICU. *Джама.* 2014;312(15):1520-

1530. Доступно по адресу:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25268295>

8. Национальный Институт сердца легких и крови PCTN, Ginde AA и др. Ранняя высокая доза витамина D3 для тяжелобольных,

пациенты с дефицитом витамина D. *N Engl J Med.* 2019;381(26):2529-2540. Доступно по адресу:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31826336>

9. Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL, Del Valle HB, eds. *Диетические рекомендации по потреблению кальция и витамина D.*

Washington (DC): National Academies Press (US); 2011. Доступно по адресу:

[https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK56070/)

[NBK56070/](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK56070/)

Скачано с сайта

<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>

на 10/14/2020

Рекомендации по лечению COVID-19

186

Цинковые добавки и КОВИД-19

Последнее Обновление: 17 Июля 2020 Года

Рекомендации

- Нет достаточных данных, чтобы рекомендовать либо за, либо против использования цинка для лечения КОВИД-19.
- Группа рекомендаций по лечению COVID-19 (the Panel) **рекомендует не** использовать цинк добавки, превышающие рекомендуемую норму питания для профилактики КОВИД-19, за исключением клинических испытаний (ВП).

Обоснование

Повышенные внутриклеточные концентрации цинка эффективно снижают репликацию ряда РНК-вирусов.

¹

Было показано, что цинк усиливает цитотоксичность и индуцирует апоптоз при использовании *in vitro* с цинком ионофор (например, хлорохин). Было также показано, что хлорохин усиливает внутриклеточное поглощение цинка *в пробирке*.

²

Взаимосвязь между цинком и КОВИД-19, включая то, как дефицит цинка влияет на тяжесть COVID-19 и то, могут ли добавки цинка улучшить клинические исходы, в настоящее время находится под контролем расследование.

³

Уровни цинка трудно измерить точно, так как цинк распределяется как компонент различные белки и нуклеиновые кислоты.

⁴

Добавление цинка самостоятельно или в комбинации с гидроксихлорохином для профилактики и лечения

COVID-19 в настоящее время оценивается в

[проведение клинических испытаний](#)

. Оптимальная доза цинка для лечения

КОВИД-19 не установлен. Рекомендуемая диетическая норма элементарного цинка составляет 11 мг в день для

мужчины и 8 мг для небеременных женщин.

⁵

Дозы, используемые в зарегистрированных клинических испытаниях COVID-19, варьируются

между исследованиями, с максимальной дозой сульфата цинка 220 мг (50 мг элементарного цинка) два раза в день.

Длительная добавка цинка может вызвать дефицит меди с последующей обратимой гематологической реакцией.

дефекты (например, анемия, лейкопения) и потенциально необратимые неврологические проявления (например, миелопатия, парестезии, атаксия, спастичность).

^{6,7}

Цинковая добавка на срок до 10 лет

месяцы были связаны с дефицитом меди.

8

Кроме того, пероральный цинк может уменьшить всасывание лекарств, которые связываются с поливалентными катионами.

5

Потому что цинк не был показан для того чтобы иметь клиническое польза и может быть вредна, группа **рекомендует не** использовать добавки цинка выше

рекомендуемая диетическая норма для профилактики COVID-19, за исключением клинических испытаний (VIII).

клинические данные

Ретроспективное исследование Гидроксихлорохина и азитромицина с цинком или без него

Это исследование не было подвергнуто экспертной оценке.

Ретроспективное обсервационное исследование сравнило прием добавок цинка с

отсутствием приема добавок цинка в

госпитализированы пациенты с КОВИД-19, получавшие гидроксихлорохин и Азитромицин со 2 марта

до 5 апреля 2020 года. 25 марта стандарт медицинской помощи в учреждении был обновлен, включив в него добавки

с сульфатом цинка 220 мг перорально два раза в день. Пациенты, получавшие любую другую исследуемую терапию

были исключены. Только пациенты, которые были выписаны из больницы, переведены в хоспис или умерли

были включены в анализ. Показатели исхода включали продолжительность пребывания в стационаре, продолжительность

механическая вентиляция, максимальный расход кислорода, средний расход кислорода, средний FiO₂

2

, максимальный

FiO₂

2

, поступление в отделение интенсивной терапии (ОИТ), продолжительность пребывания в ОИТ, смерть или перевод в хоспис, необходимость для интубации и назначения выписки.

9

Скачано с сайта

<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>

на 10/14/2020

Рекомендации по лечению COVID-19

187

Результаты

- Всего в этот анализ было включено 932 пациента; 411 пациентов получали цинк, а 521-нет.

- * Обе группы имели схожие демографические характеристики.

- * Пациенты, получавшие цинк, имели более высокое абсолютное количество лимфоцитов и более низкий уровень тропонина и

уровень прокальцитонина в исходном состоянии выше, чем у тех, кто не получал цинк.

- При однофакторном анализе не было обнаружено различий между двумя группами по продолжительности жизни.

пребывание в стационаре, продолжительность искусственной вентиляции легких, максимальный расход кислорода, средний расход кислорода
расход потока, или средний FiO₂

.

- В двухвариантном логистическом регрессионном анализе добавление цинка было связано с уменьшением

смертность или скорость перевода в хоспис; однако связь со снижением смертности

частота больше не была значимой, когда анализ ограничивался пациентами, которые лечились в отделении интенсивной терапии.

Ограничения

- Это ретроспективный обзор; пациенты не были рандомизированы для получения цинковой терапии или для

не получай никакого цинка. Используемые статистические методы не учитывают смещение переменных или пациента

различия между теми, кто лечился сульфатом цинка, и теми, кто не лечился, с одним

исключение: авторы попытались объяснить изменение стандартов лечения в учреждении

с помощью логистического регрессионного анализа для пациентов, поступивших после 25 марта.

- * Препринт не содержал конкретных подробностей о сроках начала приема цинка и пациентах.

клинические состояния в начале терапии не сообщались.

- * В препринте также не указывалось, сколько пациентов получали или не получали цинк до и после операции.

25 марта стандарты лечения в учреждении изменились и включили сульфат цинка. Авторы использовали

логистический регрессионный анализ для учета этого, как обсуждалось выше.

- В список включаются только пациенты, умершие или переведенные в хоспис или выписанные из него.

анализы. Исключение тех, кто все еще был госпитализирован по состоянию на 5 апреля, затрудняет

сравните клинические исходы для тех, кто получал или не получал сульфат цинка.

Учитывая характер дизайна исследования и его ограничения, авторы не

рекомендуют использовать это исследование
руководить клинической практикой.

Рекомендации

1. te Velthuis AJ, van den Worm SH, Sims AC, Baric RS, Snijder EJ, van Hemert MJ. Zn (2+) ингибирует

активность РНК-полимеразы коронавируса и артериовируса in vitro и ионофоры цинка блокируют репликацию эти вирусы в культуре клеток. *Плос Патог.* 2010;6 (11): e1001176. Доступно по адресу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21079686>

2. Сюэ Джей, Мойер а, Пэн Б, ву Джей, Ханнафон БН, Дин ВК. Хлорохин - это ионофор цинка. *Плос Один.* 2014;9 (10): e109180. Доступно по адресу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25271834>

3. Calder PC, Carr AC, Gombart AF, Eggersdorfer M. оптимальный питательный статус для хорошо функционирующего иммунитета система является важным фактором защиты от вирусных инфекций. *Питательные вещества* . 2020;12(4). Доступно по адресу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32340216>

4. Хэмбридж к. управление липогипертрофией в лечении диабета. *БР Ж Нур.* 2007;16(9):520-524. Доступно около: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17551441>

5. Национальные институты здравоохранения. Управление пищевых добавок. Цинковый информационный бюллетень для медицинских работников. 2020. Доступно по адресу: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/Zinc-HealthProfessional/>

. Дата Обращения 26 Июня 2020 Года.

6. Myint ZW, Оо ТН, Thein KZ, Tun AM, Saeed Н. медно-дефицитная анемия: обзорная статья. *Энн Гематол.* 2018;97(9):1527-1534. Доступно по адресу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29959467>

Скачано с сайта

<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>
на 10/14/2020

Рекомендации по лечению COVID-19
188

7. Кумар Н. меднодефицитная миелопатия (откат человека). *Майо Клини Прок.* 2006;81(10):1371-1384. Доступно по адресу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17036563>

8. Hoffman HN, 2nd, Phylly RL, Fleming CR. Цинк-индуцированный дефицит меди. *Гастроэнтерология.* 1988;94(2):508-512. Доступно по адресу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3335323>

9. Carlucci P, Ahuja T, Petrilli CM, Rajagopalan H, Jones S, Rahimian J. Гидроксихлорохин и Азитромицин плюс цинк против одного только гидроксихлорохина и азитромицина: исходы у госпитализированных пациентов COVID-19. *медрхив.* 2020;препринт. Доступно по адресу: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.05.02.20080036v1>

Скачано с сайта

<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>

на 10/14/2020

Рекомендации по лечению COVID-19

189

Соображения по поводу некоторых сопутствующих лекарств у

пациентов с COVID-19

Последнее Обновление: 30 Июля 2020 Года

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и блокаторы рецепторов ангиотензина

Рекомендации

* Лица с COVID-19, которым назначают ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) или блокаторы рецепторов ангиотензина (бра) при сердечно-сосудистых заболеваниях (или других показаниях) должны

Резюме рекомендации

ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и блокаторы рецепторов ангиотензина (бра)

• лица с COVID-19, которым назначают ингибиторы АПФ или бра при сердечно-сосудистых заболеваниях (или по другим показаниям) следует продолжать прием этих препаратов (АШ).

• Группа Covid-19 Treatment Guidelines Panel (the Panel) **рекомендует не** использовать ингибиторы АПФ или бра для лечения

лечение COVID-19, за исключением клинических испытаний (АШ).

Кортикостероиды

для лечения COVID-19

• на основании предварительного отчета о рандомизированной оценке исследования Covid-19 Therapy (RECOVERY) trial,

группа рекомендаций по лечению COVID-19 (the Panel) рекомендует использовать **дексаметазон** 6 мг в день в течение

10 дней для лечения COVID-19 у пациентов с **механической вентиляцией (AI)** и у пациентов, которым требуется

дополнительный кислород, но которые не являются механически вентилируемыми (BI).

* Группа **рекомендует не** использовать **дексаметазон** для лечения COVID-19 у пациентов, которым не требуется

дополнительный кислород (II).

• Если дексаметазон недоступен, группа рекомендует использовать альтернативные глюкокортикоиды, такие как **преднизолон**,

метилпреднизолон, или **гидрокортизон (AIII)**.

• Видеть

Кортикостероиды

для детального обсуждения этих рекомендаций.

Для пациентов, получающих хронические кортикостероиды

• пероральная терапия кортикостероидами, которая применялась до постановки диагноза COVID-19 для другого основного состояния (например, первичного

или вторичная надпочечниковая недостаточность, ревматологические заболевания) не следует прекращать (AIII). В

каждом конкретном случае могут быть показаны дополнительные или стрессовые стероиды (AIII).

* Ингаляционные кортикостероиды, которые ежедневно используются пациентам с астмой и хронической обструктивной болезнью легких;

контроль воспаления дыхательных путей не следует прекращать у пациентов с COVID-19 (AIII).

Соображения во время беременности

• учитывая потенциальную выгоду от снижения материнской смертности и низкий риск неблагоприятных последствий для плода в течение этого короткого периода времени группа рекомендует использовать **дексаметазон** беременным женщинам с COVID-19, которые имеют механическую вентиляцию (AIII) или которым требуется дополнительный кислород, но которые не имеют механической вентиляции (BIII).

Ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы (статины)

• лица с COVID-19, которым назначают статинотерапию для лечения или профилактики сердечно-сосудистых заболеваний

следует продолжать прием этих препаратов (AIII).

* Группа **рекомендует не** применять статины для лечения COVID-19, за исключением клинических испытаний (AIII).

Нестероидные противовоспалительные препараты • НПВП

* лица с COVID-19, принимающие НПВП при коморбидном состоянии, должны продолжать терапию, как и ранее

по указанию их лечащего врача (AIII).

* Группа рекомендует не проводить различий в применении жаропонижающих стратегий (например, с ацетаминофеном или НПВП) между пациентами с COVID-19 (AIII) или без него.

Скачано с сайта

<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>

на 10/14/2020

Рекомендации по лечению COVID-19
190

продолжайте принимать эти лекарства (AIII).

• Группа по рекомендациям по лечению COVID-19 (the Panel) рекомендует не использовать ACE

ингибиторы или бра для лечения COVID-19, за исключением клинических испытаний (AIII).

Ангиотензинпревращающий фермент 2 (ACE2) является рецептором клеточной поверхности для тяжелых острых респираторных заболеваний.

синдром коронавируса 2 (SARS-CoV-2). Это было выдвинуто гипотезой

¹ что модуляция ACE2

ассоциированные с ингибиторами АПФ или бра могут подавлять или усиливать репликацию SARS-CoV-2.

² Исследования роли бра и рекомбинантного человеческого ACE2 в лечении и профилактике

Продолжается заражение ОРВИ-ков-2.

³

Являются ли эти лекарства полезными, вредными или нейтральными в патогенезе инфекции SARS-CoV-2

неясный. В настоящее время отсутствуют достаточные клинические данные, свидетельствующие о том, что ингибиторы АПФ

или бра оказывают какое-либо влияние на восприимчивость отдельных лиц к атипичной пневмонии-ков-2 или на тяжесть или

исходы инфекции. Рекомендация группы против использования этих лекарственных средств для

лечение КОВИД-19 проводится в соответствии с совместным заявлением американской Ассоциации Сердца, The Heart

Общество неудачников Америки и Американский колледж кардиологии.

³

Кортикостероиды

Было высказано предположение, что противовоспалительные эффекты кортикостероидов имеют потенциальный терапевтический эффект.

роль в подавлении цитокинового повреждения легких у пациентов с COVID-19.

⁴

Данные, представленные для других целей

респираторные инфекции показали, что системные кортикостероиды могут влиять на патогенез этих заболеваний

инфекции различными путями. При вспышках других новых коронавирусных инфекций

^{5,6}

(то есть Ближний Восток

респираторный синдром (БВРС) и атипичная пневмония), кортикостероидная терапия была связана с отсроченным вирусом

Полная распродажа. При тяжелой пневмонии, вызванной гриппом, терапия кортикостероидами может привести к ухудшению клинической картины исходы, включая вторичную бактериальную инфекцию и смертность.

⁷

Предварительные данные клинических испытаний большого рандомизированного открытого исследования показывают, что дексаметазон

снижает смертность у госпитализированных пациентов с COVID-19, которым требуется искусственная вентиляция легких или

дополнительный кислород.

⁸

Рекомендации по применению кортикостероидов у больных с КОВИД-19 зависит от тяжести заболевания. Прежде чем начать прием дексаметазона, клиницисты должны изучить состояние пациента.

история болезни и оценка потенциальных рисков и преимуществ применения кортикостероидов пациенту.

Для управления COVID-19

Рекомендации

- На основании предварительного отчета о рандомизированной оценке терапии КОВИД-19

(Восстановление) испытание, группа рекомендует использовать **дексаметазон** 6 мг в день в течение 10 дней

для лечения КОВИД-19 у пациентов с механической вентиляцией **легких (III)** и у пациентов с

которые нуждаются в дополнительном кислороде, но не имеют механической вентиляции **(VI)**.

* Группа **рекомендует не** использовать **дексаметазон** для лечения КОВИД-19 у пациентов

которые не нуждаются в дополнительном кислороде **(ИИ)**.

• Если дексаметазон недоступен, группа рекомендует использовать альтернативные глюкокортикоиды, такие как

преднизолон, метилпреднизолонили гидрокортизон (АШ).

Видеть

[Кортикостероиды](#)

для детального обсуждения этих рекомендаций.

Пациенты, получающие хроническую системную кортикостероидную терапию

Пациенты с COVID-19 также могут получать системную кортикостероидную терапию по целому ряду причин.

основополагающие условия.

Скачано с сайта

<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>

на 10/14/2020

Рекомендации по лечению COVID-19

191

Рекомендация

• Пероральная терапия кортикостероидами, которая была использована до постановки диагноза COVID-19 для другого основного заболевания. состояние (например, первичная или вторичная надпочечниковая недостаточность, ревматологические заболевания) не должно быть прекращено **(АШ)**.

⁹

В каждом конкретном случае могут быть использованы дополнительные или стрессовые стероиды.

указано **(АШ)**.

Пациенты на ингаляционных кортикостероидах

Рекомендация

* Ингаляционные кортикостероиды, которые ежедневно используются пациентам с астмой и хронической обструктивной болезнью легких.

легочные заболевания для контроля воспаления дыхательных путей не следует прекращать у пациентов

с КОВИДОМ-19 **(АШ)**. До настоящего времени ни одно исследование не

исследовало взаимосвязь между вдыхаемым воздухом

кортикостероиды в этих условиях и приобретение вируса, тяжесть заболевания или вирусная передача.

Соображения О Беременности

Короткий курс бетаметазона и дексаметазона, которые являются

кортикостероидами, как известно, пересекают

плацента обычно используется для ускорения созревания легких плода и снижения риска развития неонатальных респираторных заболеваний

дистресс-синдром у недоношенного ребенка с угрозой родов.

^{10,11}

• Учитывая потенциальную пользу снижения материнской смертности и низкий риск неблагоприятных последствий для плода;

эффекты для этого короткого курса терапии группа рекомендует использовать **дексаметазон** у беременных

женщины с COVID-19, которые механически вентилируются (АШ) или которым требуется дополнительная вентиляция кислород, но которые не вентилируются механически (ВШ).

[Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы \(статины\)](#)

Рекомендации

• Лица с COVID-19, которым назначают статинотерапию для лечения или профилактики сердечно-сосудистых заболеваний должны продолжаться этими препаратами (АШ).

* Группа **рекомендует не** применять статины для лечения COVID-19, за исключением случаев, когда

клиническое испытание (АШ).

Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы, или статины, влияют на ACE2 как часть их

функции в снижении эндотелиальной функции.

дисфункция. Было высказано предположение, что эти агенты могут играть потенциальную роль в лечении пациентов с суровый COVID-19.

¹²

Обсервационные исследования показали, что терапия статинами может снизить сердечно-сосудистую

заболеваемость у пациентов, поступивших с другими респираторными инфекциями, такими как грипп и бактериальные инфекции пневмония.

[Нестероидные Противовоспалительные Препараты](#)

Рекомендации

• Лица с COVID-19, принимающие нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) в течение коморбидное состояние должно продолжать терапию в соответствии с ранее направленным лечащим врачом (АШ).

• Группа рекомендует не проводить различий в использовании жаропонижающих стратегий (например, с использованием

ацетаминофен или НПВП) между пациентами с COVID-19 (АШ) или без

него.

В середине марта 2020 года информационные агентства распространили

сообщения о том, что противовоспалительные препараты могут ухудшиться COVID-19. Было высказано предположение, что НПВП, такие как ибупрофен, могут повышать экспрессию ACE2

¹

и подавляют выработку антител.

¹³

Вскоре после этих сообщений Управление по контролю за продуктами и лекарствами заявило:

что нет никаких доказательств, связывающих применение НПВП с ухудшением COVID-19 и рекомендованных пациентам использовать НПВП по назначению.

Скачано с сайта

<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>

на 10/14/2020

Рекомендации по лечению COVID-19

192

Рекомендации

1. Fang L, Karakiulakis G, Roth M.-пациенты с артериальной гипертензией и сахарным диабетом повышенного риска для инфекции КОВИД-19? *Ланцет Респир Мед.* 2020;8 (4): e21. Доступно по адресу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32171062>
2. Patel AB, Verma A. COVID-19 и ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и рецептор ангиотензина
блокаторы: каковы доказательства? *Джама.* 2020. Доступно по адресу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32208485>
3. Американский колледж кардиологии. Заявление HFSA/ACC/АНА касается проблем re: использование антагонистов RAAS в КОВИДЕ-19. 2020. Доступно по адресу: <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2020/03/17/08/59/hfsa-acc-aha-statement-addresses-concerns-re-using-raas-антагонисты-in-covid-19>
. Дата Обращения: 16 Июля 2020 Года.
4. Siddiqi НК, Mehra MR. COVID-19 болезнь в нативных и иммуносупрессивных состояниях: клиничко-терапевтическая постановочное предложение. *J Пересадка Сердца И Легких.* 2020;39(5):405-407. Доступно по адресу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32362390>
5. Араби YM, Мандура Y, Аль-Хамид F и др. Кортикостероидная терапия для тяжелобольных пациентов с Ближнего Востока респираторный синдром. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018;197(6):757-767. Доступно по адресу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29161116>
6. Stockman LJ, Bellamy R, Garner P. SARS: систематический обзор эффектов лечения. *PLoS Med.* 2006;3 (9): e343.
Доступно по адресу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16968120>
7. Родриго с, Леонарди-Би Джей, Нгуен-Ван-там Джей, Лим ус. Кортикостероиды как вспомогательная терапия в лечение гриппа. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;3: CD010406. Доступно по адресу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26950335>
8. Horby P, Lim WS, Emberson J и др. Влияние дексаметазона на госпитализированных пациентов с КОВИД-19: предварительный отчет. *medrxiv.* 2020: [препринт]. Доступно по адресу: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.06.22.20137273v1>

9. Кайзер УБ, Мирмира РГ, Стюарт ПМ. Наша реакция на КОВИД-19 как эндокринологов, так и диабетологов. *J*

Клин Эндокринология Метаб. 2020;105(5). Доступно по адресу:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32232480>

10. Лиггинс Г. К., Хоуи Р. Н. Контролируемое исследование предродовой глюкокортикоидной терапии для профилактики

респираторный дистресс-синдром у недоношенных детей. *Педиатрия.* 1972;50(4):515-525. Доступно по адресу:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4561295>

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4561295>

11. Gyamfi-Bannerman C, Thom EA, Blackwell SC и др. Дородовой бетаметазон для женщин с риском позднего развития

преждевременные роды. *N Engl J Med.* 2016;374(14):1311-1320. Доступно по адресу:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26842679>

[pubmed/26842679](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26842679)

12. Федсон ДС, опал см, Рордам ом. Скрытие на виду: подход к лечению пациентов с тяжелыми заболеваниями

КОВИД - 19 инфекция. *мбио.* 2020;11(2). Доступно по адресу:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32198163>

13. Bancos S, Bernard MP, Torham DJ, Phipps RP. Ибупрофен и другие широко используемые нестероидные анти-

воспалительные препараты подавляют выработку антител в клетках человека. *Клеточный Иммунол.* 2009;258(1):18-28. Доступно

около:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19345936>

14. Управление по контролю за продуктами и лекарствами. FDA консультирует пациентов по применению нестероидных противовоспалительных препаратов

(НПВП) для COVID-19. 2020.

[https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-advises-patients-](https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-advises-patients-применение-нестероидные-противовоспалительные-препараты-НПВП-ковид-19)

[применение-нестероидные-противовоспалительные-препараты-НПВП-ковид-19](https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-advises-patients-применение-нестероидные-противовоспалительные-препараты-НПВП-ковид-19)

. Дата Обращения: 16 Июля 2020 Года.

Скачано с сайта

<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>

на 10/14/2020

Рекомендации по лечению COVID-19

193

КОВИД-19 и специальные группы населения

Последнее Обновление: 9 Октября 2020 Года

На сегодняшний день большая часть данных сформирована об эпидемиологии, клиническом течении, профилактике и лечении

из COVID-19 пришли из исследований небеременных взрослых. Срочно требуется дополнительная информация

относительно КОВИД-19 в других популяциях пациентов, таких как дети,

беременные люди и другие

группы населения, описанные в следующих разделах руководящих принципов.

Хотя дети с COVID-19 могут иметь менее тяжелое заболевание в целом, чем

взрослые с COVID-19,

недавно описанный мультисистемный воспалительный синдром у детей (МИС-с) требует дальнейшего изучения.

Появляются также данные о клиническом течении КОВИД-19 у беременных пациенток, исходах беременности у женщин.

установка КОВИД-19 и вертикальная передача коронавируса тяжелого острого респираторного синдрома 2

(SARS-CoV-2). Существуют особые соображения для реципиентов трансплантата, больных раком, людей

с ВИЧ, а также пациенты с другими иммунокомпрометирующими состояниями, так как некоторые из этих пациентов могут находиться в

повышенный риск серьезных осложнений в результате применения КОВИД-19.

В следующих разделах рассматриваются имеющиеся данные о COVID-19 в

некоторых из этих популяций и обсуждаются

конкретные соображения, которые клиницисты должны принимать во внимание для профилактики и лечения

Инфекции SARS-CoV-2 в этих популяциях.

Скачано с сайта

<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>

на 10/14/2020

Рекомендации по лечению COVID-19

194

Особые соображения при беременности

Последнее Обновление: 27 Августа 2020 Года

Эпидемиология COVID-19 при беременности

Первоначальные сообщения о болезни КОВИД-19, приобретенной в третьем триместре беременности, были обнадеживающими, хотя большинство из них были ранними

данные были ограничены отчетами о случаях и сериями случаев.

⁵⁻⁷

С тех пор большое популяционное когортное исследование

в Соединенном Королевстве оценивали исходы у беременных женщин

госпитализированных с подтвержденной тяжелой формой заболевания острый респираторный синдром коронавирусная инфекция типа 2 (SARS-CoV-2). Среди 427 беременных женщин

поступивших в 197 акушерских отделений по всему Соединенному Королевству, показатели госпитализации в критических состояниях и

тяжелая материнская смертность, связанная с атипичной пневмонией-ков-2, была аналогична таковой в общей популяции

женщины репродуктивного возраста госпитализированы с КОВИД-19 в

Великобританию, хотя беременные

женщин не сравнивали с сопоставимыми по возрасту небеременными

контрольными группами.

В июне 2020 года Центры по контролю и профилактике заболеваний (CDC) опубликовали данные эпиднадзора оценки исходов, связанных с SARS-CoV-2, у женщин репродуктивного возраста по состоянию беременности. Среди 326 335 женщин в возрасте от 15 до 44 лет с положительными результатами теста на ОРВИ-ков-2, беременные женщины были более вероятно, что он будет госпитализирован, помещен в отделение интенсивной терапии (ОИТ) и получит механическую помощь вентилирования. Однако общий абсолютный прирост показателей поступления в ОРИТ и искусственной вентилиации легких был низким среди беременных и небеременных женщин (1,5% против 0,9% при поступлении в отделение интенсивной терапии, соответственно, и 0,5% против 0,3% для механической вентилиации, соответственно). COVID-19-связанные с этим показатели смертности были схожи в популяции беременных и небеременных. Исходы беременности, такие как преждевременные роды или потеря беременности не оценивались.

Основное соображение: Существует текущее руководство со стороны Центры по контролю и профилактике заболеваний (CDC), этот Американский колледж Акушеры-гинекологи (ACOG), а также Общество медицины матери и плода (SMFM) об управлении беременными пациентками с COVID-19.

1-4

Этот раздел руководства по лечению COVID-19 дополняет это руководство.

Ниже приведены ключевые соображения, касающиеся ведения COVID-19 во время беременности.

* Беременные женщины должны быть проинформированы о возможности развития тяжелых заболеваний в результате инфекции SARS-CoV-2 и

рекомендуются меры, которые необходимо принять для защиты себя и своих семей от инфекции.

• Если госпитализация по поводу COVID-19 показана беременной женщине, то уход должен быть обеспечен в учреждении, которое может

при необходимости проводить мониторинг состояния матери и плода.

* Лечение COVID-19 у беременной пациентки должно включать в себя:

* Мониторинг сокращения плода и матки, когда это необходимо, в зависимости от гестационного возраста.

* Индивидуальное планирование доставки

* Мультиспециализированный, командный подход, который может включать консультации с акушерской, материнской и фетальной медициной.,

инфекционные заболевания, легочная и реанимационная помощь, а также педиатрические специалисты, в зависимости от обстоятельств

• Группа руководящих принципов лечения COVID-19 (the Panel) рекомендует потенциально эффективное лечение COVID-19

не следует отказывать беременным женщинам из-за теоретических опасений, связанных с безопасностью терапевтических

средств во время беременности (AIII).

• Решения о применении лекарственных средств, одобренных по другим показаниям, или исследуемых лекарственных средств для лечения

COVID-19 у беременных пациенток должен приниматься при совместном принятии решений между пациенткой и клинической бригадой с

учетом безопасности препарата для беременной женщины и плода и тяжести заболевания матери.

Для получения подробных рекомендаций по применению терапевтических агентов COVID-19 во время

беременности, пожалуйста, обратитесь к разделу [соображения при беременности в противовирусная терапия](#)

и [Иммунотерапия](#)

разделы настоящих руководящих принципов.

Рейтинг рекомендаций: А = сильный; В = умеренный; С = необязательный

рейтинг доказательств: I = одно или несколько рандомизированных исследований с клиническими исходами и / или подтвержденными лабораторными конечными точками;

II = одно или несколько хорошо разработанных, неслучайных исследований или наблюдательных когортных исследований; III = экспертное заключение

Скачано с сайта

<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>

на 10/14/2020

Рекомендации по лечению COVID-19

195

Этот анализ имеет ряд существенных ограничений, в том числе:

- Статус беременности был доступен только для 28% женщин репродуктивного возраста с атипичной пневмонией-ков-2 инфекция.
- Не удалось установить, были ли причины госпитализации, поступления в реанимацию или нет.

искусственная вентиляция легких была связана с COVID-19, беременностью и / или родами.

Беременные женщины, которые являются латиноамериканцами или чернокожими, могут быть непропорционально затронуты торс-ков-2 инфекция.

Беременные женщины должны быть предупреждены о потенциальной возможности тяжелого заболевания от SARS-CoV-2 и меры по защите себя и своих семей от инфекции, включая физическую

дистанцирование, покрытие лица и гигиена рук. CDC, ACOG и SMFM подчеркивают важность

доступ к дородовому уходу. ACOG обеспечивает

ВОПРОСЫ И ОТВЕТЫ

при использовании телемедицины для оказания дородовой помощи, когда подходящий.

ACOG разработала

алгоритм

для оценки и ведения беременных амбулаторных пациентов с подозрением или подтверждена инфекция SARS-CoV-2. Как и у небеременных пациенток, атипичная пневмония-ков-2 у беременных

пациенты могут представлять собой бессимптомное / пресимптомное заболевание или иметь широкий спектр клинических проявлений.

проявления, от легких симптомов, которые могут быть устранены с помощью поддерживающей терапии в домашних условиях, до тяжелых заболеваний

и дыхательная недостаточность, требующая госпитализации в реанимацию. Как и у других пациентов, у беременной пациентки с симптомами, совместимыми с COVID-19, тяжесть заболевания, сопутствующие заболевания и клинический статус

все они должны быть оценены, чтобы определить, требуется ли очная оценка для потенциальной госпитализации.

Если показана госпитализация, то уход должен быть обеспечен в учреждении, которое может проводить роды матери и плода. мониторинг, когда это уместно. Лечение COVID-19 у беременной пациентки может включать в себя:

* Мониторинг сокращения плода и матки, когда это уместно, основанный на гестационном возрасте

- * индивидуальное планирование родов
- * мультиспециализированный, командный подход, который может включать консультации с акушерами, матерями и плодами.

медицина, инфекционные заболевания, легочная и реанимационная помощь, а также педиатрические специалисты, по мере необходимости.

Другие рекомендации по ведению COVID-19, изложенные для небеременного пациента, также применяются при беременности.

Сроки поставки

* Подробное руководство, касающееся сроков доставки и риска вертикальной передачи коронавируса-2 предоставляется компанией ACOG.

¹⁰

• В большинстве случаев сроки родов должны диктоваться не столько акушерскими показаниями, сколько акушерскими показаниями. материнский диагноз COVID-19. Для женщин, которые заподозрили или подтвердили COVID-19 рано у беременных, которые выздоравливают, не указывается никаких изменений в обычных сроках родов.

* Вертикальная передача SARS-CoV-2 по трансплацентарному пути, по-видимому, встречается редко, но возможный.

¹¹⁻¹³

Ведение COVID-19 в условиях беременности

* Потенциально эффективное лечение COVID-19 не следует отказывать беременным женщинам из-за теоретических проблем, связанных с безопасностью терапевтических средств при беременности (АИИ).

• Решения, касающиеся использования лекарственных средств, одобренных для других показаний или исследуемых агентов;

для лечения КОВИД-19 у беременных пациенток необходимо принимать совместные решения между пациентом и клинической бригадой, учитывая безопасность препарата для женщины

Скачано с сайта

<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>

на 10/14/2020

Рекомендации по лечению COVID-19
196

и плод, и тяжесть материнской болезни. Для получения подробного руководства по использованию COVID-19

терапевтические средства при беременности, пожалуйста, обратитесь к соображениям при беременности в

[Противовирусный](#)

[Терапия](#)

и

[Иммунотерапия](#)

разделы настоящих руководящих принципов.

- На сегодняшний день большинство клинических испытаний, связанных с SARS-CoV-2, исключили или включили лишь очень немногие из них, беременные и кормящие женщины. Это ограничение затрудняет принятие научно обоснованных решений.

рекомендации по применению терапии SARS-CoV-2 у этих уязвимых пациентов и потенциально

ограничивает их варианты лечения COVID-19. Когда это возможно, беременные женщины и кормящие женщины

не следует исключать из клинических испытаний терапевтических средств или вакцин против ОРВИ-ков-2

инфекция.

[послеродовой](#)

* Конкретные рекомендации по ведению после родов младенцев, родившихся у матерей с известными или

подозреваемая инфекция SARS-CoV-2, включая рекомендации по грудному вскармливанию, предоставляется

ЦЕНТР КОНТРОЛЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ

14,15

и

[Американская академия педиатрии](#)

.

16

[Рекомендации](#)

1. Центры по контролю и профилактике заболеваний. Соображения для стационарных акушерских медицинских учреждений. 2020.

Доступно по адресу:

<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/inpatient-obstetric-healthcare-guidance.html>

.

Дата Обращения 26 Августа 2020 Года.

2. Американский колледж акушеров и гинекологов. Новый коронавирус 2019 (COVID-19): практика

консультативный. Август 2020 года. Доступно по адресу:

<https://www.acog.org/clinical/clinical-guidance/practice-advisory/>

статьи/2020/03/Роман-коронавирус-2019

. Дата Обращения 26 Августа 2020 Года.

3. Общество медицины матери и плода. Коронавирус (COVID-19) и беременность: Что такое материнский плод

Специалисты в области медицины должны это знать. Июль 2020 года.

<https://s3.amazonaws.com/cdn.smfm.org/media/2468/>

COVID19-What_MFMs_need_to_know_revision_7-23-20_(финал).PDF

. Дата Обращения 26 Августа 2020 Года.

4. Rasmussen SA, Smulian JC, Lednicky JA, Wen TS, Jamieson DJ. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) и

беременность: что нужно знать акушерам. *Am J Акушер Гинекол.* 2020;222(5):415-426. Доступно по адресу:

протокол <https://>

www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32105680

5. Chen H, Guo J, Wang C и др. Клинические характеристики и потенциал внутриутробной вертикальной передачи инфекции
инфекция COVID-19 у девяти беременных женщин: ретроспективный обзор медицинских карт. *Ланцет.*

2020;395(10226):809-815. Доступно по адресу:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32151335>

6. Liu Y, Chen H, Tang K, Guo Y. клинические проявления и исход инфекции SARS-CoV-2 во время

беременность. *Ж Заразить.* 2020. Доступно по адресу:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32145216>

7. Всемирная организация здравоохранения. Доклад совместной миссии ВОЗ и Китая по коронавирусным заболеваниям 2019 года (COVID-19). 2020. Доступно по адресу:

<https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/who-china-joint-missia-na-kovide-19-zaklyuchitelnyy-doklad.pdf>

. Дата Обращения 26 Августа 2020 Года.

8. Knight M, Bunch K, Vousden N и др. Характеристика и исходы госпитализации беременных женщин в стационар

с подтвержденной инфекцией SARS-CoV-2 в Великобритании: национальное популяционное когортное исследование. *БМЖ.* 2020;369:m2107.

Доступно по адресу:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32513659>

9. Ellington S, Strid P, Tong VT и др. Характеристика женщин репродуктивного возраста с лабораторно подтвержденными

SARS-CoV-2 инфекция по состоянию беременности—Соединенные Штаты, 22 января-7 июня 2020 года. *ММВР Морб смертный*

Wkly Rep. 2020;69(25):769-775. Доступно по адресу:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32584795>

10. Американский колледж акушеров и гинекологов. COVID-19 часто задаваемых вопросов для акушеров-гинекологов,

Акушерство. 2020. Доступно по адресу:

<https://www.acog.org/clinical-information/physician-faqs/covid-19-faqs-for-ob-gynecologia-akusherstvo>

S. Дата обращения 26 августа 2020 года.

11. Томас П, Александр Пе, Ахмед У и др. Риск вертикальной передачи инфекции SARS-CoV-2 в третьем случае

триместр: систематический обзорный обзор. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2020:1-8. Доступно по адресу:

<https://www.>

Скачано с сайта

<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>

на 10/14/2020

Рекомендации по лечению COVID-19

197

[ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32611247](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32611247)

12. Матар Р, Альрахмани л, Монцер Н и др. Клиническая картина и исходы беременности У женщин с

COVID-19: систематический обзор и метаанализ. *Клин Заражает Дис.* 2020. Доступно по адресу:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32575114>

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32575114>

13. Vivanti AJ, Vauloup-Fellous C, Prevot S и др. Трансплацентарная передача инфекции SARS-CoV-2. *Ham*

Commun. 2020;11(1):3572. Доступно по адресу:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32665677>

14. Центры по контролю и профилактике заболеваний. Оценка и управленческие соображения для новорожденных, находящихся в группе риска для КОВИДА-19. 2020.

<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/caring-for-newborns.html>

. Доступный

26 августа 2020 года.

15. Центры по контролю и профилактике заболеваний. Уход за кормящими женщинами: промежуточное руководство по грудному вскармливанию и грудное молоко кормит в контексте COVID-19. 2020. Доступно по адресу:

<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/care-for-breastfeeding-women.html>

. Дата Обращения 26 Августа 2020 Года.

16. Американская академия педиатрии. Часто задаваемые вопросы: ведение младенцев, рожденных от матерей с подозрением или подтвержденным КОВИД-19. 2020. Доступно по адресу:

<https://services.aap.org/en/pages/2019-novel-coronavirus-covid-19-infections/>

клиническое руководство / часто задаваемые вопросы-ведение-младенцев-рожденных-от-covid-19-матерей/

. Дата Обращения 26 Августа 2020 Года.

Скачано с сайта

<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>

на 10/14/2020

Рекомендации по лечению COVID-19

198

Особые соображения у детей

Последнее Обновление: 11 Июня 2020 Года

Данные о тяжести заболевания и патогенезе тяжелого острого респираторного синдрома коронавируса 2 (торс-

Ков-2) инфекции у детей ограничены. В целом несколько крупных эпидемиологических исследований свидетельствуют о том, что

острые проявления заболевания существенно менее выражены у детей, чем у взрослых, хотя и имеют место имеются сообщения о детях с COVID-19, нуждающихся в уходе на уровне отделения интенсивной терапии (ОИТ).

1-11

Недавно,

SARS-CoV-2 был связан с потенциально тяжелым воспалительным синдромом у детей

(мультисистемный воспалительный синдром у детей [MIS-C], который обсуждается ниже). Предварительные данные

из Центров по контролю и профилактике заболеваний (CDC) также следует, что показатели госпитализации и

Уровень госпитализации в отделение интенсивной терапии для детей ниже, чем для взрослых. Тяжелые случаи COVID-19 у детей были

ассоциируется с более молодым возрастом и сопутствующими заболеваниями, хотя значительное число педиатрических

на момент подготовки предварительного доклада полные данные по этим случаям отсутствовали. Без широкого распространения

тестирование, в том числе на легкие симптомы, истинная частота тяжелых заболеваний у детей неясна. Данные о

перинатальная вертикальная передача инфекции новорожденным ограничивается небольшими сериями случаев с противоречивыми результатами; некоторые из них исследования показали отсутствие передачи инфекции, в то время как другие не смогли окончательно решить эту проблему

исключите такую возможность.

12-14

Конкретные рекомендации по диагностике и ведению COVID-19 у новорожденных рождение у матерей с известной или предполагаемой инфекцией SARS-CoV-2 обеспечивается

ЦЕНТР КОНТРОЛЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Имеются недостаточные данные для четкого установления факторов риска

развития тяжелой болезни КОВИДА-19 у детей.

дети. Основываясь на данных взрослых и экстраполяции из других детских респираторных вирусов, сильно

дети с ослабленным иммунитетом и те, у кого есть основные сердечно-легочные заболевания, могут быть выше

риск развития тяжелых заболеваний. Дети с факторами риска, признанными у взрослых, включая ожирение, диабет и

артериальная гипертензия также может быть подвержена риску, хотя нет никаких опубликованных данных, подтверждающих эту ассоциацию и

недостаточно данных для руководства терапией. Руководство одобренное педиатрическим обществом инфекционных заболеваний имеет

недавно была опубликована работа, в которой дается дополнительная специфическая классификация рисков при рассмотрении терапии.

15

По мере появления данных о факторах риска развития тяжелых заболеваний, возможно, удастся обеспечить более целенаправленное руководство для конкретных группы населения с высоким риском развития КОВИД-19 и соответствующим образом адаптировать рекомендации по лечению.

В настоящее время не существует одобренных Управлением по контролю качества пищевых продуктов и медикаментов (FDA) средств для лечения КОВИД-19. Основываясь на предварительных данных клинических испытаний, исследуемый противовирусный препарат ремдесивир рекомендуется для лечения КОВИД-19 у госпитализированных пациентов с тяжелым течением заболевания (см.

[Ремдесивир](#)

для подробной информации). Следует отметить, что ремдесивир не был оценен в клинических испытаниях, которые включите детей с COVID-19. Ремдесивир доступен для детей через экстренное использование FDA

Авторизация или через программу сострадательного использования.

Для других агентов, описанных в этих рекомендациях, недостаточно данных, чтобы рекомендовать их для или против применение специфических противовирусных или иммуномодулирующих средств для лечения КОВИД-19 в педиатрии пациенты. Общие соображения, такие как основные условия, тяжесть заболевания и возможность применения лекарств токсичность или лекарственное взаимодействие могут служить основой для принятия управленческих решений в каждом конкретном случае. Зачисление в дети в клинических испытаниях должны быть приоритетными, когда они доступны. Ряд дополнительных препаратов являются исследуемый для лечения КОВИД-19 у взрослых; клиницисты могут ссылаться на [противовирусная терапия](#)

и

[Иммунотерапия](#)

разделы настоящих руководящих принципов для рассмотрения особых соображений по использованию эти препараты у детей и относятся к

[Таблица 2](#)

и

[Таблица 3b](#)

для рекомендаций по дозированию у детей.

[Мультисистемный воспалительный синдром у детей](#)

Появляющиеся сообщения из Европы и Соединенных Штатов предполагают, что COVID-19 может быть связан с MIS-C (также называемым педиатрическим мультисистемным воспалительным синдромом-временно ассоциированным с SARS-CoV-2 [PMIS-TS]). Впервые этот синдром был описан в Великобритании, где

Скачано с сайта

<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>

на 10/14/2020

Рекомендации по лечению COVID-19

199

ранее были выявлены здоровые дети с выраженным воспалением и признаками болезни Kawasaki

иметь текущую или недавнюю инфекцию SARS-CoV-2.

^{16,17}

Сообщалось о дополнительных случаях неправильного лечения в других европейских странах, включая Италию и Францию.

^{18,19}

Новые данные свидетельствуют о том, что MIS-C может быть связанным с педиатрическими пациентами, которые немного старше детей, обычно наблюдаемых с Kawasaki

были зарегистрированы заболевания, а также некоторые случаи неправильного питания у молодых взрослых.

В Соединенных Штатах с 16 апреля по 4 мая 2020 года Департамент

здравоохранения города Нью-Йорка

и психическая гигиена получили сообщения о 15 госпитализированных детях с клинической картиной последовательной

с помощью MIS-C. впоследствии Департамент здравоохранения штата Нью-Йорк провел расследование нескольких

сотни случаев и несколько смертей у детей с подобными симптомами, многие из которых дали положительный результат на

Заражение SARS-CoV-2 методом обратной транскриптазной полимеразной цепной реакции (ПЦР) или серологии.

²⁰

Несколько

другие государства в настоящее время сообщают о случаях, согласующихся с

MIS-C.

нынешнее определение случая для MIS-C можно найти на сайте

[Сайт CDC](#)

. Это определение случая, которое может эволюционировать по мере поступления большего количества данных, включая:

* Лихорадка, лабораторные признаки воспаления и клинически тяжелые заболевания, требующие

госпитализация с мультиорганным вовлечением, и

• отсутствие альтернативного диагноза, и

* недавняя или текущая инфекция SARS-CoV-2 или воздействие COVID-19.

Из имеющихся данных следует, что у пациентов с MIS-C присутствует стойкая лихорадка, свидетельствующая о системном

воспаление, а также различные признаки и симптомы вовлечения мультиорганной системы, в том числе

сердечно-сосудистые, желудочно-кишечные, почечные, гематологические, дерматологические и неврологические заболевания.

Некоторые пациенты, которые соответствуют критериям MIS-C, также соответствуют критериям полного или неполного Kawasaki болезнь. Наблюдательное исследование сравнило данные итальянских детей с болезнью Kawasaki, которая была диагнозом ставился до и после начала эпидемии ОРВИ-ков-2. Полученные данные свидетельствуют о том, что атипичная пневмония-Ков-2-ассоциированные случаи имели место у детей, которые были старше детей с Kawasaki-подобной болезнью диагнозом был поставлен еще до эпидемии COVID-19. Кроме того, показатели вовлечения сердца, связанные с шок, синдром активации макрофагов и потребность в дополнительном стероидном лечении были выше для SARS-CoV-2-ассоциированные случаи.

18

Многие пациенты с MIS-C имеют аномальные маркеры повреждения сердца или дисфункция, включая тропонин и мозговой натрийуретический белок. Эхокардиографические данные включают в себя нарушение функции левого желудочка, а также дилатация коронарных артерий, и редко-коронарная артерия аневризмы. При предъявлении немногие пациенты имеют положительный результат ПЦР SARS-CoV-2 (носоглоточный или назальный тампон или образец кала), но большинство из них имеют обнаруживаемые антитела к SARS-CoV-2. Новые наблюдения говорят о том, что что может быть более широкий диапазон тяжести симптомов, чем первоначально распознано. Эпидемиологические и клинические данные свидетельствуют о том, что MIS-C может представлять собой постинфекционное воспалительное явление, а не прямой вирусный процесс. Роль бессимптомной инфекции и характер хронометража между ОРВИ-ков-2

инфекция и MIS-C не очень хорошо изучены, и в настоящее время причинно-следственная связь не установлена.

В настоящее время имеется ограниченная информация о факторах риска, патогенезе, клиническом течении и лечение MIS-C. поддерживающая терапия остается основой терапии. В настоящее время их недостаточно данные для группы рекомендаций по лечению COVID-19, чтобы рекомендовать либо за, либо против любого терапевтического лечения стратегия управления MIS-C. хотя окончательных данных нет, многие центры считают, что применение внутривенных иммуноглобулинов, стероидов и других иммуномодуляторов (в том числе интерлейкина-1

и ингибиторы интерлейкина-6) для терапии, а также антитромбоцитарной и антикоагулянтной терапии. Роль противовирусных препаратов лекарства, которые конкретно нацелены на SARS-CoV-2, в настоящее время не ясны. Неверные управленческие решения следует привлекать многопрофильную бригаду педиатров-специалистов по интенсивной терапии, инфекционным заболеваниям, кардиология, гематология и ревматология.

Скачано с сайта

<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>

на 10/14/2020

Рекомендации по лечению COVID-19
200

Рекомендации

1. Sun D, Li H, Lu XX и др. Клинические особенности тяжелых педиатрических больных с коронавирусной болезнью 2019 г. в Ухань: наблюдательное исследование одного центра. *World J Pediatr.* 2020. Доступно по адресу:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32193831>.
2. Cui Y, Tian M, Huang D и др. 55-дневный младенец женского пола, инфицированный COVID 19: предьявление пневмонии, повреждение печени и сердца. *J Заразить Дис.* 2020. Доступно по адресу:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32179908>.
3. Cai J, Xu J, Lin D и др. Серия случаев заболевания детей с новой коронавирусной инфекцией 2019 года: клинические и эпидемиологические особенности. *Клин Заражает Дис.* 2020. Доступно по адресу:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32112072>.
4. Kam KQ, Yung CF, Cui L и др. Здоровенький младенец с коронавирусной болезнью 2019 года (COVID-19) с высоким вирусным нагрузкой. *Клин Заражает Дис.* 2020. Доступно по адресу:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32112082>.
5. Dong Y, Mo X, Hu Y и др. Эпидемиологическая характеристика 2143 педиатрических пациентов с коронавирусом 2019 года болезнь в Китае. *Педиатрия.* 2020. Доступно по адресу:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32179660>.
6. Центры по контролю и профилактике заболеваний. Коронавирусная болезнь 2019 года у детей—США, февраль 12-2 апреля 2020 года. 2020. Доступно по адресу:
<https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/mm6914e4.htm>.
Доступный
5 июня 2020 года.
7. Cui X, Zhang T, Zheng J и др. Дети с коронавирусной болезнью 2019 (covid-19): обзор демографических данных, клинические, лабораторные и визуализационные особенности у 2597 педиатрических пациентов. *Джей Мед Виrol.* 2020. Доступно по адресу:
протокол <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32418216>.
8. Livingston E, Bucher K. коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) в Италии. *Джама.* 2020. Доступно по адресу:
протокол <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32181795>.
9. Тагарро а, Эпальза с, Сантос м и др. Скрининг и тяжесть коронавирусной болезни 2019 года (COVID-19) в дети в Мадриде, Испания. *Джама педиатр.* 2020. Доступно по адресу:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32267485>.

10. DeBiasi RL, Song X, Delaney M и др. Тяжелый COVID-19 у детей и молодых взрослых в Вашингтоне,

Столичный регион DC. *J Педиатр*. 2020. Доступно по адресу:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32405091>.

11. ЧАО Джи, Дереспина КР, Герольд БК и др. Клинические характеристики и исходы госпитализированных и находящихся в критическом состоянии больные дети и подростки с коронавирусной болезнью 2019 (COVID-19) в Медицинском центре третичной медицинской помощи в г.

Нью-Йорк. *J Педиатр*. 2020. Доступно по адресу:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32407719>.

12. Chen H, Guo J, Wang C и др. Клинические характеристики и потенциал внутриутробной вертикальной передачи инфекции

инфекция COVID-19 у девяти беременных женщин: ретроспективный обзор медицинских карт. *Ланцет*.

2020;395(10226):809-815. Доступно по адресу:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32151335>.

13. Fan C, Lei D, Fang C и др. Перинатальная передача COVID-19 ассоциированного SARS-CoV-2: стоит ли нам беспокоиться?

Клин Заражает Дис. 2020. Доступно по адресу:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32182347>.

14. Цзэн Л, Ся с, Юань Ш и др. Неонатальная ранняя инфекция SARS-CoV-2 у 33 новорожденных, родившихся в

матери с COVID-19 в Ухане, Китай. *Джама педиатр*. 2020. Доступно по адресу:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32215598>.

15. Chiotos K, Hayes M, Kimberlin DW и др. Многоцентровое первоначальное руководство по применению противовирусных препаратов для детей с

COVID-19/SARS-CoV-2. *J Педиатрическая Инфекция Dis Soc*. 2020. Доступно по адресу:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32318706>.

16. Королевский колледж педиатрии и детского здоровья. Руководство: детский мультисистемный воспалительный синдром

временная связь с COVID-19. 2020. Доступно по адресу:

<https://www.rcpch.ac.uk/sites/default/files/2020-05/>

COVID-19-педиатрический-мультисистемный - %20воспалительный%20синдром-20200501.PDF.

Дата Обращения: 28 Мая 2020 Года.

17. Рифаген S, Гомес X, Гонсалес-Мартинес С, Уилкинсон N, Теохарис Р.

Гипервоспалительный шок у

дети во время пандемии COVID-19. *Ланцет*. 2020;395(10237):1607-1608. Доступно по адресу:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32386565>.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32386565>.

18. Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A и др. Вспышка тяжелой Kawasaki-подобной болезни в итальянском эпицентре

эпидемии SARS-CoV-2: наблюдательное когортное исследование. *Ланцет*. 2020. Доступно по адресу:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32386565>.

Скачано с сайта

<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>

на 10/14/2020

Рекомендации по лечению COVID-19

201

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32410760>.

19. Toubiana J, Poirault C, Corsia A и др. Вспышка болезни Кавасаки у детей во время пандемии COVID-19: перспективное обсервационное исследование в Париже, Франция. *medrxiv*. 2020: [препринт]. Доступно по адресу: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.05.10.20097394v1>.

20. Штат Нью-Йорк. Детская воспалительная болезнь, связанная с COVID-19. 2020; [https://coronavirus.health.ny.gov/детский-воспалительный-связанный с болезнями-ковид-19](https://coronavirus.health.ny.gov/детский-воспалительный-связанный-с-болезнями-ковид-19).

Дата Обращения: 1 Июня 2020 Года.

Скачано с сайта

<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>
на 10/14/2020

Рекомендации по лечению COVID-19
202

Особые соображения у взрослых и детей с онкологическими заболеваниями

Последнее Обновление: 27 Августа 2020 Года

Люди, которые проходят лечение от рака, могут быть подвержены повышенному риску развития тяжелого COVID-19 и их исходов они хуже, чем люди без рака.

¹⁻⁴

Метаанализ 46 499 пациентов с COVID-19 показал, что смертность от всех причин (коэффициент риска 1,66; 95% Ди 1,33-2,07) была выше у больных раком, и что пациенты с онкологическими заболеваниями чаще поступали в отделения интенсивной терапии (коэффициент риска 1,56; 95% Ди, 1.31–1.87).

⁵

Риск иммуносупрессии и восприимчивость к тяжелому острому респираторному синдрому инфекция коронавирусом 2 (SARS-CoV-2) варьируется в зависимости от типа рака, применяемого лечения и стадий терапии (например, пациенты, которые активно лечатся по сравнению с теми, кто находится в ремиссии). В исследовании, которое использованы данные Регистра COVID-19 и консорциума рака, онкологические больные, находившиеся в стадии ремиссии или те, у кого не было признаков заболевания, подвергались более низкому риску смерти от КОВИД-19, чем те, кто получали активное лечение.

⁶

Неясно, подвергаются ли выжившие после рака повышенному риску развития тяжелых

КОВИД-19 и его осложнения сравнивали с людьми, не имевшими в анамнезе рака.

Многие организации изложили рекомендации по лечению больных раком во время проведения

Пандемия COVID-19, такая как:

-

Национальная комплексная онкологическая сеть (NCCN)

•

Американское общество гематологии

•

Американское общество клинической онкологии

•

Общество хирургической онкологии

•

Американское общество радиационной онкологии

•

Международная Группа Радиационной Онкологии Лимфомы

Этот раздел руководства по лечению COVID-19 дополняет эти источники и фокусируется на следующих вопросах:

соображения, касающиеся тестирования на SARS-CoV-2, ведения COVID-19 у пациентов с

рак и управление направленными на рак методами лечения во время пандемии COVID-19. Оптимальное соотношение

Сводные Рекомендации

• Группа рекомендаций по лечению COVID-19 рекомендует проводить молекулярно-диагностическое тестирование при тяжелых острых респираторных заболеваниях.

синдром коронавируса 2 (SARS-CoV-2) у пациентов с раком, у которых развиваются признаки и симптомы, указывающие

на COVID-19 (**AIII**), а также у бессимптомных пациентов до процедур, требующих анестезии, и до начала

цитотоксической химиотерапии и биологической терапии длительного действия (**BIII**).

* Рекомендации по лечению COVID-19 у больных раком такие же, как и для населения в целом (**AIII**) (см.

Потенциальные оцениваемые противовирусные препараты для лечения КОВИД-19

и

Иммунотерапия

В стадии оценки для лечения КОВИД-19

).

* Клиницисты должны уделять пристальное внимание потенциальным взаимодействиям между лекарственными средствами и перекрывающимся токсичностям между лекарственными средствами, которые используются для лечения COVID-19 и направленной на рак терапии, профилактических antimicrobных препаратов, кортикостероидов и других лекарств (**AIII**).

* Клиницисты, которые лечат COVID-19 у пациентов с раком, должны проконсультироваться с гематологом или онкологом до начала лечения.

корректировка противораковых препаратов (**AIII**).

• Решения о назначении направленной на рак терапии во время инфекции SARS-CoV-2 должны приниматься в каждом конкретном случае. -

клинические врачи должны учитывать показания к химиотерапии, цели лечения и историю толерантности пациента к лечению (**BIII**).

Рейтинг рекомендаций: А = сильный; В = умеренный; С = необязательный

рейтинг доказательств: I = одно или несколько рандомизированных исследований с клиническими исходами и / или подтвержденными лабораторными конечными точками;

II = одно или несколько хорошо разработанных, неслучайных исследований или наблюдательных когортных исследований; III = экспертное заключение

Скачано с сайта

<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>

на 10/14/2020

Рекомендации по лечению COVID-19

203

управление и терапевтический подход к COVID-19 в этой популяции еще не были определены.

Тестирование на COVID-19 у больных раком

Группа рекомендаций по лечению COVID-19 (the Panel) рекомендует проводить молекулярно-диагностическое тестирование для

SARS-CoV-2 у больных раком, у которых развиваются признаки и симптомы COVID-19 (AIII).

Пациенты с онкологическими заболеваниями, получающие химиотерапию,

подвержены риску развития нейтропении. сеть NCCN

Рекомендации по применению гемопоэтических факторов роста

классифицирует схемы лечения рака в зависимости от риска

о развитии нейтропении. Ретроспективное исследование показало, что онкологические больные с нейтропенией имеют

более высокий уровень смертности, если у них развивается COVID-19.

⁷

Из-за потенциального риска плохих клинических исходов

в условиях нейтропении и/или в периоперационном периоде Группа рекомендует проводить

молекулярно-диагностическое тестирование на SARS-CoV-2 перед процедурами, требующими анестезии, и перед инициирование цитотоксической химиотерапии и биологической терапии длительного действия (VIII).

^{8,9}

Общее руководство по медицинскому обслуживанию онкологических больных во время пандемии COVID-19

Пациенты с раком часто взаимодействуют с системой здравоохранения для получения лечения и поддержки

уход за раком и / или осложнениями, связанными с лечением. Телемедицина может свести к минимуму необходимость в

личные услуги и снижение риска заражения SARS-CoV-2. Центры по контролю и профилактике заболеваний

Профилактика опубликовала рамочную программу, которая поможет клиницистам решить, следует ли пациенту получать лечение лично

или виртуальная помощь во время пандемии COVID-19; эта структура учитывает такие факторы, как

потенциальный вред несвоевременной медицинской помощи и степень передачи SARS-CoV-2 в сообществе пациента.

¹⁰

Телемедицина может улучшить доступ к поставщикам услуг для медико или социально уязвимых групп населения

но это может усугубить неравенство, если эти группы населения будут иметь ограниченный доступ к технологиям. Внутрибольничный

сообщалось о передаче SARS-CoV-2 пациентам и медицинским работникам.

¹¹⁻¹³

Принципы работы

стратегии физического дистанцирования и профилактики, включая маскировку пациентов и медицинских работников, а также

практикуя гигиену рук, применяйте ее ко всем личным взаимодействиям.

¹⁴

Решения о схемах лечения, хирургическом вмешательстве и лучевой терапии основного злокачественного новообразования должны быть сделаны на индивидуальной основе в зависимости от биологии рака, необходимости

госпитализация, количество необходимых посещений клиники и предполагаемая степень иммуносупрессии.

Следует рассмотреть несколько ключевых моментов:

- Если это возможно, следует избегать задержек в лечении излечимых раковых заболеваний, которые, как было показано, имеют худшие результаты при отсроченном лечении (например, острый лимфобластный лейкоз у детей).

- При выборе между одинаково эффективными схемами лечения, режимами, которые могут быть назначены предпочтительны пероральные или те, которые требуют меньшего количества инфузий.

^{15,16}

- * Потенциальные риски лекарственной токсичности легких (например, при применении блеомицина или ингибиторов PD1);) должна быть сбалансирована с клинической эффективностью альтернативных схем лечения или риском задержки лечения.

¹⁷

- * Профилактика нейтропении может снизить риск развития нейтропенической лихорадки и необходимость экстренной помощи.

оценка состояния комнаты и госпитализация во время пандемии COVID-19. Колония гранулоцитов-

стимулирующий фактор (G-CSF) следует назначать вместе с

химиотерапевтическими режимами, имеющими промежуточный характер.

(От 10% до 20%) или высокий (>20%) риск развития фебрильной нейтропении.

¹⁸

- * Схемы лечения рака, которые не влияют на исходы COVID-19 у онкологических больных, могут не применяться.

нужно что-то менять. В проспективном обсервационном исследовании прием иммунотерапии, гормональных препаратов

терапия или лучевая терапия в течение месяца, предшествующего инфекции SARS-CoV-2, не были связаны с

повышенный риск смертности среди онкологических больных с COVID-19.

¹⁹

Ретроспективное исследование

из Италии оценивали частоту инфицирования SARS-CoV-2 у пациентов с раком предстательной железы и

Скачано с сайта

<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>

на 10/14/2020

Рекомендации по лечению COVID-19

204

установлено, что 114 из 37 161 пациента (0,3%), получавших терапию, отличную от андрогенной

депривационная терапия стала инфекционной, по сравнению с четырьмя из 5273 пациентов (0,08%), которые лечились

с терапией депривации андрогенов (или 4,05; 95% Ди, 1,55–10,59). Вирусные спайковые белки необходимые для входа в клетки SARS-CoV-2 праймируются TMPRSS2, андроген-регулируемым геном.

Вопрос о том, защищает ли терапия андрогенной депривации от инфекции SARS-CoV-2, требует дальнейшего изучения исследование в больших когортах.

²⁰

* Рекомендации по лучевой терапии предполагают увеличение дозы на фракцию и уменьшение ее количества.

ежедневных процедур с целью минимизации количества посещений больниц во время COVID-19 пандемия.

^{15,16}

Дефицит кровоснабжения, вероятно, сохранится и во время пандемии COVID-19 из-за социальной дистанционности, отмена кровопускания и заражение среди доноров. Пересмотренные критерии доноров были предложены

Управление по контролю за продуктами питания и лекарствами увеличит число подходящих доноров.

²¹

У больных раком, снижение порогов переливания продуктов крови (например, эритроцитов, тромбоцитов) при бессимптомном течении заболевания пациенты должны быть рассмотрены.

^{22,23}

В настоящее время нет никаких доказательств того, что COVID-19 может быть передан

через продукты крови.

^{24,25}

Фебрильная Нейтропения

Онкологические больные с фебрильной нейтропенией должны пройти молекулярно-диагностическое тестирование на ОРВИ-ков-2 и оценка других инфекционных агентов; им также следует давать эмпирические антибиотики, как указано выше в руководстве NCCN.

²⁶

Пациенты с низким риском развития фебрильной нейтропении должны лечиться дома перорально антибиотиками или внутривенные вливания антибиотиков для ограничения внутрибольничного воздействия SARS-CoV-2. Пациенты при высоком риске развития фебрильной нейтропении следует госпитализировать в соответствии со стандартом оказания медицинской помощи.

²⁶

Эмпирические антибиотики следует продолжать в соответствии со стандартом лечения у пациентов, у которых положительный тест на атипичную пневмонию-ков-2. Клиницисты следует также постоянно оценивать нейтропенических пациентов на предмет возникновения инфекций.

Лечение COVID-19 и ведение химиотерапии у пациентов с раком и COVID-19

Ретроспективные исследования показывают, что пациенты с онкологическими заболеваниями, поступившие в стационар с Инфекции SARS-CoV-2 имеют высокий уровень летальности, причем более высокие показатели наблюдаются у пациентов с гематологические злокачественные новообразования, чем при солидных опухолях.^{27,28}

Рекомендации по лечению КОВИД-19 для онкологических больных такие же, как и для общего населения (AIII) (см.

[Потенциальные оцениваемые противовирусные препараты для лечения КОВИД-19](#)

и [Иммунотерапия в стадии оценки для лечения КОВИД-19](#)

). Лечение дексаметазоном у пациентов с COVID-19, которым требуется дополнительный кислород или механическая вентиляция легких, была связано с более низким уровнем смертности.²⁹

У онкологических больных дексаметазон обычно используется для профилактики тошнота, вызванная химиотерапией, как часть направленной на опухоль терапии и для лечения воспаления, связанного с ней с метастазами в мозг. Побочные эффекты применения дексаметазона для лечения ОРВИ-ков-2 не ожидаются чтобы быть разными между пациентами с раком или без него. Если это возможно, то лечение, которое в настоящее время не проводится рекомендованный для лечения инфекции SARS-CoV-2 препарат следует вводить в рамках клинического исследования, так как

безопасность и эффективность этих препаратов не были четко определены у больных раком.

NCCN рекомендует прекратить использование G-CSF и гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора у пациентов с раком и острой инфекцией SARS-CoV-2, у которых нет бактериальных или грибковых инфекций чтобы избежать гипотетического риска увеличения воспалительных цитокинов и воспаления легких.^{18,30}

Вторичные инфекции (например, инвазивный легочный аспергиллез) были зарегистрированы у тяжелобольных пациентов с КОВИДОМ-19.^{31,32}

Скачано с сайта

<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>

на 10/14/2020

Рекомендации по лечению COVID-19
205

Решения о назначении онкологически направленной терапии пациентам с острым COVID-19 и тем, кто выздоравливающие от КОВИД-19 должны приниматься на индивидуальной основе; клиницисты должны учитывать

показания к химиотерапии, цели лечения и история толерантности пациента к лечению

(VIII). Оптимальная продолжительность времени между разрешением инфекции и иницированием или перезапуском

направленная на рак терапия неясна. Отказ от лечения до тех пор, пока симптомы COVID-19 не разрешатся, является

рекомендуется, если это возможно. Длительная вирусная линия (обнаружение SARS-CoV-2 с помощью молекулярного тестирования)

может возникать у онкологических больных,

²

хотя неизвестно, как это связано с инфекционным вирусом и как это происходит.

результаты воздействия. Таким образом, нет никакой роли для повторного

тестирования у тех, кто восстанавливается после COVID-19,

и решение о возобновлении лечения рака в этих условиях должно приниматься на индивидуальной основе. То

Группа рекомендует клиницистам, которые лечат COVID-19 у пациентов с раком, проконсультироваться с

гематолог или онколог перед коррекцией онкологических препаратов **(AIII)**.

Лекарственные Взаимодействия

Использование потенциальных противовирусных или иммунотерапевтических средств для лечения COVID-19 может представлять дополнительную опасность.

проблемы у онкологических больных. Клиницисты должны уделять пристальное внимание потенциальным лекарственным взаимодействиям

и перекрывающиеся токсичности между лекарствами, которые используются для лечения COVID-19 и направленными на рак методами лечения,

профилактические противомикробные препараты, кортикостероиды и другие

лекарственные средства **(AIII)**.

Некоторые противоопухолевые препараты имеют известные взаимодействия с

терапиями, которые в настоящее время исследуются для КОВИДА-19.

²²

Тоцилизумаб может взаимодействовать с винкристином и доксорубицином. Любая терапия КОВИД-19

это может привести к удлинению интервала QT необходимо с осторожностью применять у пациентов получающих венетоклакс,

гилтеритиниб и терапия ингибиторами тирозинкиназы (например,

Нилотиниб). Дексаметазон обычно используется в качестве

противорвотное средство для онкологических больных и рекомендуется для лечения некоторых пациентов с КОВИД-19

(видеть

Кортикостероиды

за дополнительной информацией). Дексаметазон является слабым или умеренным цитохромом P450

Индуктор (CYP) 3A4; поэтому необходимо учитывать взаимодействие с любыми субстратами CYP3A4.

Лопинавир/ритонавир является ингибитором СУР3А4, и он может повышать уровень метотрексата, винкристина или руксолитиниба концентрации загрязнителей. Лопинавир/ритонавир **не рекомендуется** применять для лечения КОВИД-19; однако, пациенты могут получить его в ходе клинических испытаний. В целом, одновременное применение лопинавира/ритонавира и СУР3А4 субстратов следует избегать. Если лопинавир/ритонавир используется в комбинации с цитотоксическим препаратом, то это также субстрат СУР3А4, клиницисты должны контролировать токсичность цитотоксического препарата и корректировать доза при необходимости.

Особые соображения у детей

Предварительные опубликованные сообщения предполагают, что у педиатрических пациентов с раком могут быть более мягкие проявления COVID-19, чем у взрослых пациентов с раком, хотя необходимы более масштабные исследования.

³³⁻³⁵

Руководство по управлению детьми с раком во время пандемии COVID-19 доступно в международной группе при участии Международного общества детской онкологии, детской онкологической группы, Санкт-Петербурга. Jude Global и Childhood Cancer International.

³⁶

Две публикации включают руководство по управлению конкретные злокачественные новообразования, руководство по вспомогательному уходу и резюме веб-ссылок от групп экспертов это имеет отношение к уходу за детскими онкологическими больными во время пандемии COVID-19.

^{36,37}

Особый

рекомендации по применению противовирусных препаратов у детей с ослабленным иммунитетом, в том числе со злокачественными новообразованиями, доступны в многоцентровом руководящем заявлении.

³⁸

Рекомендации

1. Дай м, Лю Д, Лю м и др. Пациенты с раком кажутся более уязвимыми к SARS-CoV-2: многоцентровое исследование во время вспышки COVID-19. *Рак Дисковода*. 2020;10(6):783-791. Доступно по адресу: <https://www.ncbi.nlm.национальные институты здравоохранения.gov/pubmed/32345594>

.

2. Шах в, Ко Ко Т, Цукерман м и др. Плохой исход и длительная персистенция РНК SARS-CoV-2 в

Скачано с сайта

<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>

на 10/14/2020

Рекомендации по лечению COVID-19

²⁰⁶

COVID-19 пациентов с гематологическими злокачественными новообразованиями; опыт работы в больнице Королевского колледжа. *Br J Гематол*. 2020. Доступно по адресу:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32526039>

3. Yang K, Sheng Y, Huang C и др. Клинические характеристики, исходы и факторы риска смертности у пациентов с раком и COVID-19 в Хубэе, Китай: многоцентровое ретроспективное когортное исследование. *Ланцет Онкол.*

2020;21(7):904-913. Доступно по адресу:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32479787>

4. Robilotti EV, Babady NE, Mead PA и др. Детерминанты тяжести заболевания COVID-19 у больных раком.

Nat Med. 2020. Доступно по адресу:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32581323>

5. Giannakoulis VG, Papoutsis E, Sempos, II. влияние Рака на клинические исходы пациентов с COVID-19:

метаанализ данных о пациентах. *JCO Globalcol.* 2020;6:799-808. Доступно по адресу:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32511066>

6. Kuderer NM, Choueiri TK, Shah DP и др. Клиническое влияние COVID-19 на больных раком (CCC19):

когортное исследование. *Ланцет.* 2020;395(10241):1907-1918. Доступно по адресу:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32473681>

7. Ярза Р, Бовер м, Паредес Д и др. Инфекция SARS-CoV-2 у онкологических больных, проходящих активное лечение:

анализ клинических особенностей и прогностических факторов тяжелой дыхательной недостаточности и смерти. *Eur J Pak.*

2020;135:242-250. Доступно по адресу:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32586724>

8. Американское общество клинической онкологии. Специальный доклад ASCO: руководство по оказанию онкологической помощи во время

КОВИД-19 пандемия. 2020. Доступно по адресу:

<https://www.asco.org/sites/new-www.asco.org/files/content-файлы / 2020-ASCO-Guide-Cancer-COVID19.PDF>

. Дата Обращения 17 Августа 2020 Года.

9. Американское общество анестезиологов. Совместное заявление ASA и APSF о периоперационном тестировании для

Вирус КОВИД-19. 2020. Доступно по адресу:

<https://www.asahq.org/about-asa/newsroom/news-releases/2020/06/asa-и-apsf-совместное-заявление-о-периоперационном-тестировании-на-вирус-covid-19>

. Дата Обращения: 3 Августа 2020 Года.

10. Центры по контролю и профилактике заболеваний. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19): рамки для

системы здравоохранения, предоставляющие не-КОВИД-19 клиническую помощь во время пандемии КОВИД-19. 2020. Доступно

около:

<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/framework-non-COVID-care.html>

. Дата Обращения 3 Августа,

2020.

11. Ван Х, Чжоу Q, Хэ Y и др. Внутрибольничная вспышка пневмонии COVID-19 в Ухане, Китай. *Eur Respir J.*

2020;55(6). Доступно по адресу:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32366488>

12. Луонг-Нгуен м, Герман х, Абдалла С и др. Внутрибольничная инфекция с ОРВИ-ков-2 в отделениях
пищеварительной хирургии. *J Visc Surg.* 2020;157(3S1): S13-S18. Доступно по адресу:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32381426>

13. Риветт л, Шридхар с, Спаркес Д и др. Скрининг медицинских работников на ОРВИ-ков-2 подчеркивает роль
бессимптомная карьера в трансмиссии COVID-19. *элайф.* 2020. Доступно по адресу:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32392129>

14. Центры по контролю и профилактике заболеваний. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19): как защитить себя
& другие. 2020. Доступно по адресу:
[https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/prevent-getting-sick/prevention.
HTML](https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/prevent-getting-sick/prevention.HTML)

. Дата Обращения: 17 Июня 2020 Года.

15. Американское общество радиационной онкологии. COVID-19 рекомендации и
информация: covid-19 клинический
руководство. 2020. Доступно по адресу:
[https://www.astro.org/Daily-Practice/COVID-19-Recommendations-and-
Информация / Клиническое Руководство](https://www.astro.org/Daily-Practice/COVID-19-Recommendations-and-Информация / Клиническое Руководство)

. Дата Обращения: 3 Августа 2020 Года.

16. Яхалом Дж, Дабаджа БС, Рикарди У и др. ILROG emergency guidelines for radiation therapy
of hematological
злокачественные новообразования во время пандемии COVID-19. *Кровь.* 2020;135(21):1829-
1832. Доступно по адресу:
[https://www.
ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32275740](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32275740)

17. Американское общество гематологии. КОВИД-19 и лимфома Ходжкина: часто задаваемые
вопросы. 2020.

Доступно по адресу:

<https://www.hematology.org/covid-19/covid-19-and-hodgkin-lymphoma>

. Дата Обращения 3 Августа,
2020.

18. Национальная Комплексная Онкологическая Сеть. NCCN кроветворные факторы роста:
краткосрочные рекомендации

Скачано с сайта

<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>
на 10/14/2020

Рекомендации по лечению COVID-19
207

специфично для проблем с COVID-19 (SARS-CoV-2). 2020. Доступно по адресу:

[https://www.nccn.org/covid-19/pdf/](https://www.nccn.org/covid-19/pdf/HGF_COVID-19.PDF)

[HGF_COVID-19.PDF](https://www.nccn.org/covid-19/pdf/HGF_COVID-19.PDF)

. Дата Обращения: 3 Августа 2020 Года.

19. Lee LYW, Cazier JB, Starkey T и др. COVID - 19 смертность у больных раком на
химиотерапии или других препаратах
противоопухолевое лечение: проспективное когортное
исследование. *Ланцет.* 2020;395(10241):1919-1926. Доступно по адресу:

протокол <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32473682>

20. Montopoli M, Zumerle S, Vettor R и др. Андроген-депривационная терапия рака предстательной железы и риска его развития инфекция SARS-CoV-2: популяционное исследование (N = 4532). *Энн Онкол.* 2020;31(8):1040-1045. Доступно

около:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32387456>

21. Управление по контролю за продуктами и лекарствами. Обновление коронавируса (COVID-19): FDA предоставляет обновленные рекомендации по решите насущную потребность в крови во время пандемии. 2020. Доступно по адресу: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-provides-updated-guidance-address-urgent-need-blood-time-pandemic>

. Дата Обращения: 3 Августа 2020 Года.

22. Американское общество гематологии. COVID-19 ресурсов. 2020. Доступно по адресу:

<https://www.hematology.org/covid-19>

ковид-19

. Дата Обращения: 3 Августа 2020 Года.

23. Американское общество клинической онкологии. COVID-19 информация по уходу за пациентами: лечение рака и поддержка забота. 2020. Доступно по адресу:

<https://www.asco.org/asco-coronavirus-resources/care-individuals-cancer-during-covid-19/лечение-рака-поддерживающая-терапия>

. Дата Обращения: 3 Августа 2020 Года.

24. Управление по контролю за продуктами и лекарствами. КОВИД-19 часто задаваемых вопросов. 2020. Доступно по адресу:

<https://www.ФДА.gov/готовность-к-чрезвычайным-ситуациям-и-реагирование-на-них/коронавирусная-болезнь-2019-covid-19/covid-19-часто-задаваемые-вопросы-вопросы>

gov/готовность к чрезвычайным ситуациям и реагирование на них/коронавирусная болезнь-2019-covid-19/covid-19-часто задаваемые вопросы-вопросы

. Дата Обращения: 3 Августа 2020 Года.

25. Центры по контролю и профилактике заболеваний. Клинические вопросы о COVID-19: вопросы и ответы.

2020. Доступно по адресу:

<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/faq.html#Transmission>

. Дата Обращения Август

3, 2020.

26. Национальная Комплексная Онкологическая Сеть. Управление инфекционными заболеваниями и соображения при раке пациенты с документированным или предполагаемым COVID-19. 2020. Доступно по адресу:

https://www.nccn.org/covid-19/pdf/COVID_Infections.PDF

COVID_Infections.PDF

. Дата Обращения: 3 Августа 2020 Года.

27. Mehta V, Goel S, Kabarriti R и др. Показатель летальности больных раком COVID-19 в Нью-Йорке

больничная система. *Рак Дисковода.* 2020;10(7):935-941. Доступно по адресу:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32357994>

pubmed/32357994

28. Meng Y, Lu W, Guo E и др. Онкологический анамнез является независимым фактором риска смертности у госпитализированных

COVID-19 пациентов: Анализ, сопоставленный с оценкой склонности. *J Гематол Онкол.* 2020;13(1):75. Доступно по адресу:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32522278>

29. Recovery Collaborative Group, Horby P, Lim WS и др. Дексаметазон у госпитализированных пациентов с COVID-19-предварительный отчет. *N Engl J Med.* 2020. Доступно по адресу:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32678530>

30. Nawar T, Mojarria S, Kaltsas A и др. Гранулоцитарно-колониестимулирующий фактор в COVID-19: является ли он стимулирующим больше, чем просто костный мозг? *Am J Гематол.* 2020;95 (8): E210-E213. Доступно по адресу:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32419212>

31. van Arkel ALE, Rijpstra TA, Belderbos HNA, van Wijngaarden P, Verweij PE, Bentvelsen RG. КОВИД-19-ассоциированный легочный аспергиллез. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;202(1):132-135. Доступно по адресу:
протокол <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32396381>

32. Alanio A, Delliere S, Fodil S, Bretagne S, Megarbane B. Распространенность предполагаемой инвазивной легочной инфекции аспергиллез у тяжелобольных пациентов с КОВИД-19. *Ланцет Респир Мед.* 2020;8 (6): e48-e49. Доступно по адресу:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32445626>

33. Хрусак о, Калина Т, Вольф Дж и др. Флэш-опрос по тяжелым острым респираторным синдромам коронавируса-2 инфекции у педиатрических больных на противоопухолевом лечении. *Eur J Рак.* 2020;132:11-16. Доступно по адресу:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32305831>

Скачано с сайта

<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>

на 10/14/2020

Рекомендации по лечению COVID-19
208

34. Андре Н, Руже-Годишон ж, Бретон Б и др. COVID-19 в детской онкологии от французского педиатра онкологические и гематологические центры: высокий риск тяжелых форм? *Педиатр Рак Крови.* 2020;67 (7): e28392. Доступно по адресу:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3238382>

7.

35. de Rojas T, Perez-Martinez A, Cela E, et al. Covid-19 инфекция у детей и подростков с онкологическими заболеваниями в Мадриде. *Педиатр Рак Крови.* 2020;67 (7): e28397. Доступно по адресу:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32383819>

36. Салливан м, Буффе е, Родригес-Галиндо С и др. Пандемия COVID-19: быстрое глобальное реагирование на нее дети с раком из SIOP, COG, SIOP-E, SIOP-PODC, IPSO, PROS, CCI и St.Jude Global. *Педиатр Рак Крови*. 2020;67 (7): e28409. Доступно по адресу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32400924>

37. Буффе е, Чаллинон Дж, Салливан м, Бьонди а, Родригес-Галиндо с, Притчард-Джонс К. ранние советы по ведение детей с онкологическими заболеваниями во время пандемии COVID-19 и призыв к обмену опытом. *Педиатр Рак Крови*. 2020;67 (7): e28327. Доступно по адресу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32239747>

38. Chiotos K, Hayes M, Kimberlin DW и др. Многоцентровое первоначальное руководство по применению противовирусных препаратов для детей с COVID-19/SARS-CoV-2. *J Педиатрическая Инфекция Dis Soc*. 2020. Доступно по адресу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32318706>

Скачано с сайта

<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>
на 10/14/2020

Рекомендации по лечению COVID-19
209

Особые соображения при трансплантации твердых органов

, трансплантации гемопоэтических стволовых клеток и клеточной терапии

кандидаты, доноры и реципиенты

Последнее Обновление: 17 Июля 2020 Года

Введение

Лечение COVID-19 в трансплантате твердых органов (SOT), трансплантате кроветворных клеток (HCT) и клеточном трансплантате реципиенты иммунотерапии могут быть сложными из-за наличия сосуществующих заболеваний,

цитопении, связанные с трансплантацией, и необходимость хронической иммуносупрессивной терапии для предотвращения трансплантации отторжение и болезнь "трансплантат против хозяина". Реципиенты трансплантата также потенциально могут увеличиться воздействие коронавируса 2 тяжелого острого респираторного синдрома (SARS-CoV-2) при их частом контакте с системой здравоохранения. Поскольку иммуносупрессивные агенты модулируют несколько аспектов поведения хозяина иммунный ответ, тяжесть COVID-19 потенциально может быть подвержена влиянию типа и интенсивности

Сводные Рекомендации

Потенциальные кандидаты на трансплантацию и клеточную терапию

- Группа Covid-19 Treatment Guidelines Panel (the Panel) рекомендует диагностическое молекулярное тестирование при тяжелой острой форме заболевания. респираторный синдром коронавируса 2 (SARS-CoV-2) для всех потенциальных кандидатов на трансплантацию твердых органов (SOT), трансплантацию кроветворных клеток (HCT) и клеточную терапию с признаками и симптомами, указывающими на острую инфекцию COVID-19 (AIII).

- * Группа рекомендует следовать рекомендациям медицинских профессиональных организаций, специализирующихся на предоставлении уход за реципиентами SOT, HCT или клеточной терапии при выполнении диагностического молекулярного тестирования на SARS-CoV-2 у этих пациентов (AIII).

- При обнаружении атипичной пневмонии-ков-2 или при сильном подозрении на инфекцию трансплантация должна быть отложена, если это возможно (BIII).

Потенциальные Доноры Трансплантации

- Группа рекомендует оценить всех потенциальных доноров СOT на наличие признаков и симптомов, связанных с COVID-19 согласно руководству медицинских профессиональных организаций (AIII).

- * Группа рекомендует провести диагностическое молекулярное тестирование на атипичную пневмонию-ков-2 при наличии симптомов (AIII).

- Если обнаружен SARS-CoV-2 или есть серьезные подозрения на инфекцию, донорство должно быть отложено (BIII).

- Группа рекомендует оценить всех потенциальных доноров ГХТ на наличие признаков и симптомов, связанных с COVID-19 согласно руководству медицинских профессиональных организаций (AIII).

- * Группа рекомендует проводить диагностическое молекулярное тестирование на SARS-CoV-2 при наличии симптомов заболевания. (AIII).

- Если обнаружен SARS-CoV-2 или есть серьезные подозрения на инфекцию, донорство должно быть отложено (BIII).

Реципиенты трансплантации и клеточной терапии с COVID-19

- Клиницисты должны следовать рекомендациям по оценке и ведению COVID-19 у нетрансплантационных пациентов при лечении реципиенты трансплантации и клеточной терапии (AIII). Видеть [Управление лицами с COVID-19](#)

Потенциальные Противовирусные Препараты В стадии оценки для лечения КОВИД-19

, и
[Иммунотерапия в стадии оценки для лечения
КОВИД-19](#)

за дополнительной информацией.

- * Группа рекомендует клиницистам, которые лечат COVID-19 у пациентов с трансплантацией и клеточной терапией, проконсультироваться с ними. со специалистом по трансплантации перед коррекцией иммуносупрессивных препаратов (IIII).

- При лечении COVID-19 клиницисты должны уделять пристальное внимание потенциальным взаимодействиям между лекарственными средствами и их перекрытию.

токсичность с иммунодепрессантами, профилактическими противомикробными препаратами и другими лекарственными средствами (AIII).

Рейтинг рекомендаций: А = сильный; В = умеренный; С = необязательный

рейтинг доказательств: I = одно или несколько рандомизированных исследований с клиническими исходами и / или подтвержденными лабораторными конечными точками;

II = одно или несколько хорошо разработанных, неслучайных исследований или наблюдательных когортных исследований; III = экспертное заключение

Скачано с сайта

<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>

на 10/14/2020

иммуносупрессивного действия препарата, а также при специфических сочетаниях иммуносупрессивных средств агенты. Некоторые реципиенты трансплантата имеют сопутствующие заболевания, которые были связаны с более тяжелыми случаями COVID-19 и более высоким риском смертности, что обуславливает соответствующее воздействие

трансплантация по тяжести заболевания трудно поддается оценке.

Американская ассоциация по изучению заболеваний печени (AASLD),

¹

то

[Международное общество для Трансплантация сердца и легких](#)

, этот

[Американское общество трансплантологии](#)

, этот

[американское общество](#)

[для трансплантации и клеточной терапии](#)

(ASTCT), the

[Европейское общество крови и костного мозга](#)

[Трансплантация](#)

(EBMT), а также

[Ассоциация организаций по закупке органов](#)

обеспечивать руководство

для клиницистов, которые ухаживают за реципиентами трансплантата с помощью COVID-19, а также руководство по скринингу

потенциальные доноры и кандидаты на трансплантацию или клеточную

терапию. Этот раздел руководящих принципов дополняет

эти источники и фокусируются на соображениях по управлению COVID-19 в SOT, НСТ и клеточной терапии

получательница. Оптимальным подходом к ведению и лечению COVID-19 в этих популяциях является

неизвестный. В настоящее время разработаны процедуры оценки и управления COVID-19 у реципиентов трансплантата

такие же, как и для нетрансплантационных пациентов (AIII). Видеть

[Управление лицами с COVID-19](#)

,

[Потенциал](#)

[Оцениваемые противовирусные препараты для лечения COVID-19](#)

, и

[Иммунотерапия Под Контролем](#)

[Оценка эффективности лечения COVID-19](#)

за дополнительной информацией. Лекарства, которые используются для лечения COVID-19 может представлять различные риски и преимущества для пациентов с трансплантацией и нетрансплантированных пациентов.

Оценка инфекции SARS-CoV-2 у кандидатов на трансплантацию и клеточную терапию и доноров

Риск передачи SARS-CoV-2 от доноров кандидатам неизвестен. Вероятность того, что

донорская или кандидатская инфекция SARS-CoV-2 может быть оценена с учетом эпидемиологического риска,

получение клинического анамнеза и тестирование с помощью молекулярных методов. Ни одна текущая стратегия тестирования не является чувствительной достаточно или достаточно специфично, чтобы полностью исключить активную инфекцию. Живые доноры твердых органов должны быть

консультированы по стратегиям предотвращения инфекции и контролировали воздействие и симптомы в течение 14 дней до запланированной пересадки.

²

Доноры ГХТ должны соблюдать хорошую гигиену и избегать мест скопления людей.

большие групповые собрания в течение 28 дней до пожертвования.

³

Оценка кандидатов на трансплантацию и клеточную терапию

Диагностическое молекулярное тестирование на SARS-CoV-2 рекомендуется для всех потенциальных кандидатов SOT с

признаки и симптомы, указывающие на острую инфекцию COVID-19 (AIII). Все потенциальные кандидаты в SOT должны

быть оценены на предмет воздействия COVID-19 и клинических симптомов, совместимых с COVID-19

прежде чем они будут вызваны для трансплантации и должны пройти

диагностическое молекулярное тестирование для

SARS-CoV-2 незадолго до SOT в соответствии с руководством от медицинских профессиональных организаций

(AIII).

Клиницисты должны рассмотреть возможность проведения диагностического

тестирования на SARS-CoV-2 во всех НСТ и клеточных

кандидаты на терапию, которые проявляют симптомы. Все кандидаты также должны пройти диагностический молекулярный анализ

тестирование на SARS-CoV-2 незадолго до НСТ или клеточной терапии (AIII).

Оценка доноров

Группа по руководящим принципам лечения COVID-19 (the Panel) рекомендует следовать рекомендациям

медицинские профессиональные организации и оценка всех потенциальных доноров НСТ на предмет воздействия COVID-19

и клинические симптомы, совместимые с COVID-19 перед

донорством (AIII). Умерший донор

следует пройти скрининг на наличие известных симптомов и воздействие других препаратов COVID-19 до этого

трансплантации, и решения об использовании таких органов должны приниматься на индивидуальной основе (BIII).

Рекомендации по проведению скрининга изложены в руководящих принципах ASTCT и EBMT.

Скачано с сайта

<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>

на 10/14/2020

Рекомендации по лечению COVID-19

211

Если инфекция SARS-CoV-2 обнаружена или сильно подозревается

При обнаружении атипичной пневмонии-ков-2 или при сильном подозрении на инфекцию у потенциального донора или кандидата сот, пересадка должна быть отложена, если это возможно (**ВIII**). Оптимальный безрецидивный интервал перед трансплантацией неизвестный. Риски вирусной передачи должны быть сбалансированы с рисками для кандидата, например, прогрессирование основного заболевания и риск смертности, если кандидат не получит саженец. Это решение должно постоянно пересматриваться по мере развития условий. Для НСТ и кандидаты на клеточную терапию, текущие рекомендации рекомендуют отложить трансплантацию или иммунотерапию процедуры, включая мобилизацию стволовых клеток периферической крови, сбор костного мозга, сбор Т-клеток, и кондиционирование / лимфодеплемирование у реципиентов, у которых положительный тест на SARS-CoV-2 или у которых есть клинические симптомы, которые соответствуют инфекции. Окончательные решения должны приниматься в каждом конкретном случае одновременно взвешивая риски задержки или изменения терапии основного заболевания.

Реципиенты трансплантата с COVID-19

Реципиенты сот, получающие иммуносупрессивную терапию, должны рассматриваться как находящиеся в повышенном риск развития тяжелого КОВИДА-19.

^{1,4}

В марте был проведен национальный опрос 88 центров трансплантации США 24 и 31 декабря 2020 года сообщалось, что 148 реципиентам сот был поставлен диагноз инфекции COVID-19 (69,6% реципиентами были почки, 15,5% - печень, 8,8% - сердце и 6,1% - легкие. бюджетополучатели).

⁵

КОВИД-19 был мягким у 54% реципиентов и умеренным у 21% реципиентов, а также у 25% реципиентов.

получатели были в критическом состоянии. Модификация иммуносупрессивной терапии при применении КОВИД-19 и его применение исследуемые методы лечения КОВИД-19 широко варьировали среди реципиентов. Первоначальные доклады реципиенты трансплантата, госпитализированные с COVID-19, предполагают смертность до 28%.

⁶⁻⁹

Риск отторжения трансплантата

Не было опубликовано ни одного сообщения об отторжении трансплантата у реципиентов СOT, получивших диагноз COVID-19, хотя это может быть связано с ограниченной способностью выполнять биопсию. Острое клеточное отторжение не следует предполагать у реципиентов СOT без подтверждения биопсии у лиц с или без нее КОВИД-19. Аналогично, иммуносупрессивная терапия должна быть начата у реципиентов С или без нее. КОВИД-19, у которых отторжение подтверждено биопсией.

¹

Отсутствуют данные о частоте и клинических характеристиках инфекции SARS-CoV-2 в России.

НСТ

и

реципиенты клеточной терапии

. Опыт работы с другими респираторными вирусами свидетельствует о том, что эта популяция находится в группе высокого риска развития тяжелых заболеваний, включая повышенные показатели инфицирования нижних дыхательных путей и смертность.

¹⁰

Факторы, которые могут определять клиническую тяжесть, включают степень цитопении, время с момента

трансплантата, интенсивность режима кондиционирования, источник трансплантата, степень несоответствия и необходимость для дальнейшей иммуносупрессии для лечения болезни "трансплантат против хозяина". Для других респираторных вирусов,

Реципиенты НСТ часто демонстрируют длительную вирусную линьку,

¹¹⁻¹⁴

что может иметь последствия для инфекции профилактика и сроки возможных вмешательств.

Лечение COVID-19 у реципиентов трансплантата

В настоящее время ни один препарат не был одобрен Управлением по контролю качества пищевых продуктов и медикаментов (FDA) для лечения КОВИД-19, хотя предварительные данные свидетельствуют о том, что исследуемый противовирусный препарат ремдесивир может применять при тяжелых заболеваниях. Ремдесивир доступен для использования у этих пациентов в соответствии с требованиями FDA

Разрешение На Чрезвычайное Использование.

¹⁵

Предварительные данные большого рандомизированного контролируемого исследования показали, что короткий курс лечения дексаметазон (6 мг один раз в день в течение 10 дней) может улучшить выживаемость пациентов с COVID-19

которые механически вентилируются или нуждаются в дополнительном кислороде.

¹⁶

В это время риски

и преимущества использования дексаметазона у реципиентов трансплантата с COVID-19, которые получают

иммуносупрессивная терапия, которая может включать кортикостероиды, неизвестна.

Скачано с сайта

<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>

на 10/14/2020

Рекомендации по лечению COVID-19

212

Рекомендации группы по применению ремдесивира и дексаметазона у пациентов с COVID-19

можно найти в разделе

[Ремдесивир](#)

и

[Кортикостероиды](#)

разделы.

Ряд других исследуемых агентов и лекарств, одобренных FDA по другим

показаниям

в настоящее время проводится оценка эффективности лечения COVID-19 (напр., [противовирусная терапия](#)

, [COVID-19 выздоравливающий плазма](#)

) и связанных с ним осложнений (напр., [иммуномодуляторы](#)

, [антитромботические средства](#)

). В общем,

соображения при лечении COVID-19 для реципиентов трансплантата такие же, как и для общего

население. Когда это возможно, лечение должно проводиться в рамках клинических испытаний. Безопасность и эффективность применения исследуемые агенты и лекарства, которые были одобрены FDA по другим показаниям, не очень хороши

определяется у реципиентов трансплантата. Кроме того, неизвестно, будет ли сопутствующее применение иммуносупрессивных препаратов

средства для предотвращения отторжения аллотрансплантата в условиях COVID-19 влияют на исход лечения.

Применение противовирусной или иммунотерапии для лечения COVID-19 может представлять дополнительную опасность.

проблемы у пациентов с трансплантацией. Клиницисты должны обратить особое внимание на потенциал лекарственного препарата-лекарственного препарата взаимодействия и перекрывающиеся токсичности с сопутствующими лекарственными средствами, такими как иммунодепрессанты, которые используются для предотвращения отторжения аллотрансплантата (например, кортикостероиды, Микофенолат и ингибиторы кальциневрина такие как такролимус и циклоспорин), антимикробные препараты, которые используются для профилактики оппортунистических инфекций,

и другие лекарства. Изменения дозы могут быть необходимы для лекарств, которые используются для лечения COVID-19 у реципиентов трансплантата с уже существующей органной дисфункцией. Коррективы к иммуносупрессивным препаратам режим должен быть индивидуализирован в зависимости от тяжести заболевания, используемых специфических иммунодепрессантов, тип трансплантата, время с момента трансплантации, концентрация препарата и риск отторжения трансплантата.

⁷ Клиницисты, которые лечат COVID-19 у пациентов с трансплантацией, должны проконсультироваться со специалистом по трансплантации

перед коррекцией иммуносупрессивных препаратов (**иини**).

Некоторые исследуемые или внебиржевые терапевтические препараты (например,

ремдесивир, тоцилизумаб) связаны с повышенный уровень трансаминаз. Для реципиентов трансплантата печени AASLD не рассматривает аномалии биохимия печени как противопоказание к применению исследуемой или внепеченочной терапии, хотя определенные пороговые значения высот могут исключать пациентов из исследований некоторых исследуемых агентов.

¹⁷

Закреть

мониторинг биохимических показателей печени оправдан у пациентов с COVID-19, особенно когда они

прием препаратов с известным риском развития гепатотоксичности.

Ингибиторы кальциневрина, которые обычно используются для предотвращения

отторжения аллотрансплантата, имеют узкую терапевтический индекс. Лекарства, которые ингибируют или индуцируют ферменты цитохрома P450 или P-гликопротеин, могут подвергать пациентов, получающих ингибиторы кальциневрина, риску клинически значимых лекарственно-лекарственных взаимодействий, увеличение потребности в терапевтическом мониторинге лекарственных средств и необходимости оценки наличия признаков токсичности или отказ.

¹⁸

Точно так же пациенты, перенесшие трансплантацию, могут подвергаться более высокому риску неблагоприятных последствий, особенно когда их сопутствующие лекарства имеют перекрывающиеся токсичности. Особые опасения по поводу использования потенциала противовирусные препараты и иммунотерапия COVID-19 у пациентов с трансплантацией отмечаются ниже.

См. Таблицу

3b

для получения дополнительной информации.

Скачано с сайта

<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>

на 10/14/2020

Рекомендации по лечению COVID-19

213

Таблица 4. Особые опасения вызывают препараты, которые оцениваются для лечения COVID-19 у пациентов с трансплантацией

Последнее Обновление: 17 Июля 2020 Года

Рекомендации

1. Fix OK, Nameed B, Fontana RJ и др. Клинические рекомендации по лучшей практике для гепатологии и трансплантации печени поставщики услуг во время пандемии COVID-19: консенсусное заявление группы экспертов AASLD. *Гепатология*. 2020.

Доступно по адресу:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32298473>

.

2. Американское общество трансплантологии. COVID-19 ресурсы для сообщества трансплантологов. 2020. Доступно по адресу:

<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/contact-us/>

. Дата Обращения 26 Июня 2020 Года.

3. Американское общество трансплантации и клеточной терапии. Astct временные рекомендации для пациентов апрель

20, 2020. 2020. Доступно по адресу:

<https://www.astct.org/viewdocument/astct-interim-patient-guidelines->

АП?CommunityKey=d3949d84-3440-45f4-8142-90ea05adb0e5&tab=librarydocuments. Дата

Обращения 2 Июля,

2020

.

4. Центры по контролю и профилактике заболеваний. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19): группы повышенного риска для

тяжелая болезнь. 2020. Доступно по адресу:

<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/groups->

в зоне повышенного риска. HTML

. Дата Обращения: 1 Июня 2020 Года.

Лекарства, которые оцениваются на предмет

Лечение КОВИД-19

Проблемы у пациентов с трансплантацией

Азитромицин

* Гепатотоксичность (холестатический гепатит, редко)

• аддитивный эффект с другими препаратами, которые продлевают интервал QTc.

Хлорохин и Гидрохлорохин * умеренное ингибирование CYP2D6.

* Ингибирование P-gp может повышать уровень ингибиторов кальциневрина и mTOR. ингибиторы.

* Аддитивный эффект с другими препаратами, которые продлевают интервал QTc.

Дексаметазон

* Умеренный индуктор CYP3A4

* потенциал для дополнительной иммуносупрессии и повышенного риска развития ОИ.

Ингибиторы протеазы ВИЧ

* РТВ и другие Пи являются сильными ингибиторами CYP3A4. Совместное управление будет увеличить концентрацию такролимуса, циклоспорина, эверолимуса, сиролимуса и преднизона.

* ТДМ и коррекция дозы иммунодепрессанта необходимы. Монитор для токсичность, связанная с ингибиторами кальциневрина.

Ингибиторы Интерлейкина-6

* Применение ингибиторов ИЛ-6 может привести к усилению метаболизма препаратов, которые являются

Подложки СУР. Эффекты на СУР могут сохраняться в течение нескольких недель после терапии.

* АЕС включают нейтропению и повышение уровня трансаминаз. Видеть

[Таблица 3b](#)

.

Ремдесивир

* Сильные индукторы Р-ГП (например, рифампин) могут снижать воздействие РДВ.

Совместное администрирование **не рекомендуется**.

* Повышение уровня сывороточных трансаминаз.

* Накопление лекарственного средства-носителя циклодекстрина у пациентов с заболеваниями почек дисфункция.

Рибавирин

* Значительные токсические явления, включая анемию, брадикардию и увеличение
уровень трансаминаз в сыворотке крови.

Ключевые слова: АЕ = побочные эффекты; СУР = цитохром Р450; IL = интерлейкин; mTOR = механистическая мишень рапамицина; ОI

= оппортунистическая инфекция; Р-gr = Р-гликопротеин; PI = ингибитор протеазы; RDV = ремдесивир;

RTV= ритонавир; TDM =

мониторинг терапевтических препаратов

Скачано с сайта

<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>

на 10/14/2020

Рекомендации по лечению COVID-19

214

5. Боярский Б. Я., По-Ю Чан Т, Вербель ва и др. Раннее влияние COVID-19 на практику центров трансплантации

и политика в Соединенных Штатах. *Ам Джей Трансплантат*. 2020;20(7):1809-1818. Доступно по адресу:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32282982>

.

6. Акалин е, Аззи у, Барташ Р и др. КОВИД-19 и трансплантация почки. *N Engl J Med*. 2020;382(25):2475-

2477. Доступно по адресу:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32329975>

.

7. Перейра МР, Мохан с, Коэн диджей и др. COVID-19 у реципиентов трансплантации твердых органов: первоначальный отчет от

эпицентр-США. *Ам Джей Трансплантат*. 2020;20(7):1800-1808. Доступно по адресу:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32330343>

.

8. Alberici F, Delbarba E, Manenti C, et al. Единый центр обсервационного изучения клинических характеристик

и краткосрочный Исход 20 пациентов с трансплантацией почки, поступивших по поводу пневмонии SARS-CoV2. *Почка Int*.

2020;97(6):1083-1088. Доступно по адресу:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32354634>

.

9. Montagud-Marrahi E, Cofan F, Torregrosa JV и др. Предварительные данные об исходах инфекции SARS-CoV-2

в испанской одноцентровой когорте реципиентов почек. *Ам Джей Трансплантат*. 2020. Доступно по адресу:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32368838>

10. Ison MG, Hirsch NH. Внебольничные респираторные вирусы у пациентов с трансплантацией: разнообразие, воздействие, неудовлетворенность клинические потребности. *Clin Microbiol Rev*. 2019;32(4). Доступно по адресу:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31511250>

11. Ogimi C, Xie H, Leisenring WM и др. Начальная высокая вирусная нагрузка связана с длительным пролитием крови.
риновирус человека у реципиентов трансплантата аллогенных кроветворных клеток. *Биол Трансплантация Костного Мозга*. 2018;24(10):2160-2163. Доступно по адресу:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30009982>

12. Ogimi C, Greninger AL, Wahmare AA и др. Длительное пролитие коронавируса человека в кроветворную клетку реципиенты трансплантата: факторы риска и эволюция вирусного генома. *Ж Заразить Дис*. 2017;216(2):203-209. Доступно по адресу:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28838146>

13. Milano F, Campbell AP, Guthrie KA и др. Обнаружение риновируса человека и коронавируса среди аллогенных реципиенты трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. *Кровь*. 2010;115(10):2088-2094. Доступно по адресу:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20042728>

14. Choi SM, Boudreault AA, Xie H, Englund JA, Corey L, Voeckh M. различия в клинических исходах после 2009 грипп А/Н1N1 и сезонный грипп среди реципиентов трансплантата кроветворных клеток. *Кровь*. 2011;117(19):5050-5056. Доступно по адресу:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21372154>

15. Weigel JH, Tomashek KM, Dodd LE и др. Ремдесивир для лечения COVID-19-предварительный отчет. *Н Энгл Джей Мед*. 2020. Доступно по адресу:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32445440>

16. Horby P, Shen Lim W, Emberson J и др. Влияние дексаметазона на госпитализированных пациентов с COVID-19: предварительный отчет. *medrxiv*. 2020;препринт. Доступно по адресу:
<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.06.22.20137273v1>

17. Американская ассоциация по изучению заболеваний печени. Клинические данные для гепатологии и трансплантации печени поставщики услуг во время пандемии COVID-19. 2020. Доступно по адресу:
<https://www.aasld.org/sites/default/files/2020-04/AASLD-COVID19-ClinicalInsights-4.07.2020-финал.PDF>
. Дата Обращения: 26 Июня 2020 Года.

18. Elens L, Langman LJ, Hesselink DA и др. Фармакологическое лечение реципиентов трансплантата, инфицированных SARS-CoV-2: соображения, касающиеся терапевтического мониторинга лекарственных средств и взаимодействия между лекарственными средствами. *Это Лекарство Монит.* 2020;42(3):360-368. Доступно по адресу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32304488>

Скачано с сайта

<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>

на 10/14/2020

Рекомендации по лечению COVID-19

215

Особые соображения у людей с вирусом иммунодефицита человека

Последнее Обновление: 9 Октября 2020 Года

Сводные Рекомендации

Профилактика и диагностика COVID-19

- Группа руководящих принципов лечения COVID-19 рекомендует использовать тот же подход для профилактики и диагностики инфекции коронавируса 2 тяжелого острого респираторного синдрома (SARS-CoV-2) у людей с вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), как и у людей без ВИЧ (AIII).

Управление COVID-19

- * Рекомендации по сортировке, ведению и лечению COVID-19 у людей с ВИЧ такие же, как и те, которые для населения в целом (AIII).

- У людей с прогрессирующим ВИЧ и подозрением или документированным COVID-19, ВИЧ-ассоциированными оппортунистическими инфекциями (OIs) следует также учитывать при дифференциальной диагностике лихорадочную болезнь (AIIII).

- При начале лечения COVID-19 у пациента с ВИЧ клиницисты должны уделять пристальное внимание потенциальным лекарственным взаимодействиям и перекрывающимся токсичности между методами лечения COVID-19, антиретровирусными (АРВ) препаратами, антимикробной терапией и другими лекарственными средствами (AIII).

- Людям с ВИЧ должна быть предоставлена возможность участвовать в клинических испытаниях вакцин и потенциальных методов лечения для инфекции SARS-CoV-2.

Управление ВИЧ-инфекцией

- Люди с ВИЧ, у которых развивается COVID-19, включая тех, кто нуждается в госпитализации, должны продолжать свое лечение. антиретровирусная терапия (арт) и профилактика ОИ, когда это возможно (AIIII).

- * Клиницисты, лечащие COVID-19 у людей с ВИЧ, должны проконсультироваться со специалистом по ВИЧ перед коррекцией или переключением АРВ-препараты (AIII).

- Режим арт не должен быть изменен или скорректирован (например, путем добавления АРВ-препаратов в режим) с целью профилактики или лечения инфекции SARS-CoV-2 (AIII).

- Для людей, имеющих COVID-19 и новый диагноз ВИЧ, клиницисты должны проконсультироваться со специалистом по ВИЧ, чтобы

определите оптимальное время для начала АРТ (см. Текст для более детального обсуждения).

Рейтинг рекомендаций: А = сильный; В = умеренный; С = необязательный

рейтинг доказательств: I = одно или несколько рандомизированных исследований с клиническими исходами и / или подтвержденными лабораторными конечными точками;

II = одно или несколько хорошо разработанных, неслучайных исследований или наблюдательных когортных исследований; III = экспертное заключение

Введение

Примерно 1,2 миллиона человек в Соединенных Штатах живут с иммунодефицитом человека вирус (ВИЧ). Большинство из этих людей находятся на попечении, и многие из них проходят антиретровирусную терапию (арт). имеют хорошо контролируруемую болезнь.

¹ Подобно COVID-19, ВИЧ непропорционально влияет на расовые и этнические различия меньшинства и лица с более низким социально-экономическим статусом в Соединенных Штатах Америки;
² эти демографические группы также, по-видимому, есть более высокий риск для худших результатов с COVID-19. Информация о ВИЧ и тяжелых заболеваниях быстро развивается коинфекция острым респираторным синдромом коронавирусом 2 (SARS-CoV-2). Раздел ниже кратко излагается современное состояние знаний в области профилактики и диагностики торс-ков-2 инфекция у людей с ВИЧ, лечение и клинические исходы у людей с ВИЧ, которые развиваются КОВИД-19 и борьба с ВИЧ во время пандемии КОВИД-19. В дополнение к этим руководящим принципам, группа экспертов департамента здравоохранения и социальных служб (ГСЗ) по антиретровирусным руководящим принципам для взрослых и детей.

Подростки развили в себе

Временное руководство для COVID-19 и лиц с ВИЧ

Скачано с сайта

<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>

на 10/14/2020

Рекомендации по лечению COVID-19

216

Профилактика COVID-19 у людей с ВИЧ

Группа по руководящим принципам лечения COVID-19 (the Panel) рекомендует использовать тот же подход в консультирование лиц с ВИЧ по стратегиям предотвращения приобретения инфекции SARS-CoV-2 в том виде, в каком они используются для людей без ВИЧ (AIII). В настоящее время нет четких доказательств того, что любой антиретровирусный препарат (АРВ) лекарства могут предотвратить приобретение инфекции SARS-CoV-2.

Диагностическое и лабораторное тестирование COVID-19 у людей с ВИЧ

Диагностика COVID-19 у людей с ВИЧ

Группа рекомендует использовать тот же подход для диагностики инфекции SARS-CoV-2 у людей

с ВИЧ-инфекцией, как и без ВИЧ-инфекции (см.

Тестирование SARS-CoV-2

) (AIII). В настоящее время нет никаких доказательств

что эксплуатационные характеристики амплификационного тестирования нуклеиновых кислот (НААТ) для диагностики острых

Инфекции SARS-CoV-2 различаются у людей с ВИЧ и без него. Группа **рекомендует не** использовать серологическое тестирование как единственная основа для диагностики острой инфекции SARS-CoV-2. Однако, если диагностический проводится серологическое исследование, результаты которого следует интерпретировать с осторожностью, особенно у пациентов с ВИЧ, потому что сообщалось о перекрестной реактивности между антителами к SARS-CoV-2 и ВИЧ.

³

Корреляция количества CD4 у людей с ВИЧ и COVID-19

Нормальный диапазон количества CD4-Т-лимфоцитов (CD4) у здоровых взрослых составляет от 500 до 1600 клеток/

мм

³

. Лица с ВИЧ и количеством CD4 ≥ 500 клеток/мм

³

имеют сходную клеточную иммунную функцию с лица без ВИЧ-инфекции. У людей с ВИЧ количество CD4

³

соответствует определению СПИДа.

Для пациентов, получающих арт, отличительной чертой успеха лечения является плазменная РНК ВИЧ ниже уровня обнаружения методом ПЦР-анализа. Лимфопения является распространенным лабораторным диагнозом у пациентов с COVID-19; у пациентов с COVID-19 при ВИЧ-инфекции клиницисты должны отметить, что количество CD4, полученное во время острого COVID-19, может быть неточным

отражают стадию ВИЧ-инфекции пациента.

Было несколько сообщений о лицах с продвинутой стадией ВИЧ, которые

представили COVID-19 и

еще одна коинфекция, в том числе *пневмоцистная* пневмония *jirovecii*.

^{4,5}

У пациентов с запущенной стадией ВИЧ-инфекции при подозрении или подтвержденной инфекции SARS-CoV-2 клиницисты должны рассмотреть более широкий дифференциал диагностируйте клинические симптомы и рассмотрите возможность консультации со специалистом по ВИЧ (AIII).

Клиническая картина COVID-19 у людей с ВИЧ

В настоящее время неизвестно, является ли частота инфекции SARS-CoV-2 или скорость прогрессирования

к симптоматическому заболеванию относится выше у лиц с ВИЧ-инфекцией. Примерно 50% людей с ВИЧ-инфекцией в США

Соединенные Штаты находятся в возрасте >50 лет, и многие из них имеют сопутствующие заболевания, которые связаны с более тяжелыми заболеваниями с COVID-19, включая гипертонию, сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания, употребление табака расстройства, хронические заболевания легких, хронические заболевания печени и рак.

⁶

Существует несколько отчетов о случаях заболевания и серий случаев, описывающих клиническую картину COVID-19 у лиц с ВИЧ-инфекцией.

⁷⁻¹⁷

Эти исследования показывают, что клиническая картина COVID-19 аналогична у лиц с ВИЧ и без него. Большинство опубликованных отчетов описывают популяции, в которых большинство часть людей с ВИЧ находятся на арт и имеют вирусологическое подавление. Следовательно, текущий понимание влияния COVID-19 на лиц с прогрессирующим ВИЧ-инфекцией с низким содержанием CD4 или тех, кто при персистирующем ВИЧ вирусемия ограничена.

[Управление COVID-19 у людей с ВИЧ](#)

Рекомендации по сортировке и ведению COVID-19 у людей с ВИЧ такие же, как и у других людей.

те, что для населения в целом (AIII).

Скачано с сайта

<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>

на 10/14/2020

Рекомендации по лечению COVID-19

217

Лечение COVID-19 у людей с ВИЧ такое же, как и у людей без ВИЧ (AIII).

При начале лечения COVID-19 у пациентов с ВИЧ-инфекцией клиницисты должны уделять пристальное внимание

к потенциальным лекарственным взаимодействиям и перекрывающимся токсичностям среди методов лечения COVID-19, APB

медикаменты, противомикробная терапия и другие лекарственные средства (AIII).

[Ремдесивир](#)

следует использовать как

рекомендуется в

[Ремдесивир](#)

раздел настоящих руководящих принципов. Нет никаких существенных наркотиков-наркотиков

ожидаются взаимодействия между ремдесивиром и APB-

препаратами. Дексаметазон также следует использовать в качестве

рекомендуется в

[Кортикостероиды](#)

раздел настоящих руководящих принципов. Дексаметазон является индуктором печеночные ферменты и потенциально могут снизить уровень некоторых совместно принимаемых APB-препаратов. Однако,

это взаимодействие, как ожидается, не будет клинически значимым, основываясь на короткой продолжительности дексаметазона

терапия (до 10 дней) в пробе восстановления. Хотя некоторые APB-препараты изучаются для

профилактика и лечение COVID-19, никакие агенты не были показаны, чтобы быть эффективными.

Людам с ВИЧ должна быть предоставлена возможность участвовать в клинических испытаниях вакцин и вакцин.

потенциальные методы лечения COVID-19. Эмпирически назначаются различные иммуномодулирующие методы лечения

или вводятся в рамках клинических испытаний для лечения тяжелой болезни КОВИДА-19. Данные о том, являются ли эти

лекарства, безопасные для использования у пациентов с ВИЧ, отсутствуют. Если доказано, что лекарство уменьшает

смертность пациентов с COVID-19 в общей популяции, она также должна быть использована для лечения COVID-19

у пациентов с ВИЧ, если только данные не указывают на то, что лекарство не является безопасным или эффективным в этой популяции.

Лечение ВИЧ-инфекции у людей с атипичной пневмонией-ков-2/ВИЧ-коинфекция

Ниже приведены некоторые общие соображения относительно ведения ВИЧ-инфекции у людей с атипичной пневмонией-ков-2/

Коинфекция ВИЧ.

* Арт и профилактика оппортунистических инфекций должны быть продолжены у пациента с ВИЧ, который развивается COVID-19, в том числе у тех, кто нуждается в госпитализации, когда это возможно (AIII).

Прерывание АРВ-терапии может привести к отскоку вирусной нагрузки, а в некоторых случаях и появлению лекарственного препарата

сопротивление. Если АРВ-препараты не входят в формуляр больницы, назначайте лекарства из аптеки.

домашние принадлежности пациента (если таковые имеются).

* Клиницисты, лечащие COVID-19 у людей с ВИЧ, должны проконсультироваться со специалистом по ВИЧ до начала лечения.

корректировка или переключение АРВ-препаратов пациента. Режим арт не должен быть изменен

или скорректированы (например, путем добавления АРВ-препаратов в схему лечения) с целью профилактики или лечения

Инфекция SARS-CoV-2 (AIII). Многие лекарственные средства, включая некоторые АРВ-агенты (например, лопинавир/ритонавир,

усиленный дарунавир и Тенофовир дизопроксил фумарат/эмтрицитабин), были или находятся в стадии разработки.

оцениваются в клинических испытаниях или назначаются для использования вне этикетки для лечения или профилактики

Инфекция SARS-CoV-2. На сегодняшний день лопинавир/ритонавир и дарунавир/ритонавир не найдены

чтобы быть эффективным (см.

[противовирусная терапия](#)

).

18,19

Два ретроспективных исследования предполагают эффект тенофовира дизопроксил фумарат/эмтрицитабин в профилактике приобретения или госпитализации SARS-CoV-2 или

смерть, связанная с КОВИДОМ-19;

8,20

однако значение этих выводов неясно, поскольку ни одно исследование не контролировалось должным образом для смешивания переменных, таких как возраст и сопутствующие заболевания.

- Для пациентов, которые принимают исследуемые АРВ-препараты в рамках своей схемы лечения ВИЧ,

следует договориться с исследовательской группой о продолжении приема препарата, если возможный.

- Для тяжелобольных пациентов, которым требуется трубчатое вскармливание, некоторые АРВ-препараты выпускаются в жидком виде.

составы и некоторые, но не все, АРВ-таблетки могут быть измельчены. Клиницисты должны проконсультироваться с ВИЧ-инфекционистом специалистом и / или фармацевт для оценки наилучшего способа продолжения лечения пациента с питательной трубкой эффективный режим АРВ-терапии. Информация может быть доступна на этикетке лекарственного средства или в

ЭТОТ

ДОКУМЕНТ

.

- Для людей, которые имеют COVID-19 и имеют либо новый диагноз ВИЧ, либо анамнез заболевания.

Скачано с сайта

<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>

на 10/14/2020

Рекомендации по лечению COVID-19

218

ВИЧ но не принимают арт, оптимальное время для запуска или перезапуска арт в настоящее время неизвестно. Для

люди с ВИЧ, которые не инициировали арт или которые были исключены из терапии более чем за 2 недели до этого

представляя COVID-19, группа рекомендует проконсультироваться со специалистом по ВИЧ относительно

инициация или повторное инициирование арт, как только это станет клинически возможным. Если искусство начато, то поддержание

лечение и привязка пациентов к лечению ВИЧ-инфекции после выписки из больницы имеют решающее значение. Если специалист по ВИЧ-инфекции

не доступен, клиническая консультация доступна через

[Национальная Клиническая Консультация](#)

[Центральная теплая линия](#)

С понедельника по пятницу, с 9 утра до 8 вечера по восточному времени.

[Клинические исходы COVID-19 у людей с ВИЧ](#)

В нескольких небольших сериях случаев из Европы не было отмечено существенных различий в клинических исходах

и Соединенные Штаты.

7,9-11,13-17

Для сравнения были проанализированы данные когортного исследования старения ветеранов

результаты у 253 участников, в основном мужчин, с ВИЧ и COVID-19, которые были сопоставлены с 504 участниками с одним только КОВИДОМ-19.

¹²

В этом сравнении не было никакой разницы в covid-19-related госпитализация, прием в отделение интенсивной терапии, интубация или смерть у пациентов с ВИЧ или без него. В

напротив, худшие исходы, включая повышенный уровень смертности от COVID-19, у людей с ВИЧ имеют

об этом сообщалось в когортных исследованиях, проведенных в Соединенных Штатах, Соединенном Королевстве и Южной Африке.

²⁰⁻²³

В многоцентровое когортное исследование 286 пациентов с ВИЧ и COVID-19 В США, снижение CD4

граф (Т. е.

³

), несмотря на вирусологическое подавление, был связан с более высоким риском для бедных

результаты.

²³

[Особые соображения у детей и беременных женщин с ВИЧ, у которых развивается КОВИД-19](#)

В настоящее время существует ограниченная информация о беременности и материнских исходах у женщин с ВИЧ

у которых есть COVID-19 и у детей с ВИЧ и COVID-19. Читатели ссылаются на разделы в этих книгах

[Руководящие принципы по управлению COVID-19 в беременность](#)

и в самом деле

[дети](#)

, и к тому же

[NHS Interim](#)

[Руководство для COVID-19 и лиц с ВИЧ](#)

.

[Рекомендации](#)

1. Harris NS, Johnson AS, Huang YA и др. Жизненно важные показатели: состояние тестирования на вирус иммунодефицита человека, вирусный подавление и профилактика предэкспозиции ВИЧ—инфекции-Соединенные Штаты, 2013-2018 годы. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2019;68(48):1117-1123. Доступно по адресу:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31805031>

.

2. Мейеровиц Е. А., Ким Ай, Ард КЛ и др. Непропорциональное бремя коронавирусной болезни 2019 года среди расовых

меньшинства и те, кто находится в местах скопления людей среди большой когорты людей с ВИЧ. *СПИД.* 2020;34(12):1781-

1787. Доступно по адресу:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32604138>

.

3. Управление по контролю за продуктами и лекарствами. Нью-Йорк SARS-CoV-2 обратная транскриптаза в реальном времени (RT)-ПЦР диагностика панель. 2020. Доступно по адресу:
<https://www.fda.gov/media/135847/download>
. Дата Обращения: 8 Сентября 2020 Года.
4. Coleman H, Snell LB, Simons R, Douthwaite ST, Lee MJ. Коронавирусная болезнь 2019 года и Пневмоцистит
jigovesii pneuonia: диагностическая дилемма при ВИЧ-инфекции. *СПИД*. 2020;34(8):1258-1260. Доступно по адресу:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32501852>
5. Бланко Дж. л., Амброзиони Дж., Гарсия Ф. и др. COVID-19 у пациентов с ВИЧ: серия клинических случаев. *Ланцет ВИЧ*. 2020;7 (5): e314-e316. Доступно по адресу:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32304642>
6. Центры по контролю и профилактике заболеваний. Отчет о эпиднадзоре за ВИЧ: оценка заболеваемости и распространенности ВИЧ в США 2014-2018 гг. 2020. Доступно по адресу:
<https://www.cdc.gov/hiv/pdf/library/reports/surveillance/cdc-HIV-surveillance-supplemental-report-vol-25-1.PDF>
. Дата Обращения: 8 Сентября 2020 Года.
7. Byrd KM, Beckwith CG, Garland JM и др. SARS-CoV-2 и коинфекция ВИЧ: клинический опыт от Род-Айленд, Соединенные Штаты Америки. *J Int AIDS Soc*. 2020;23 (7): e25573. Доступно по адресу:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32657527>
- Скачано с сайта
<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>
на 10/14/2020
Рекомендации по лечению COVID-19
219
8. Del Amo J, Polo R, Moreno S и др. Частота и тяжесть COVID-19 у ВИЧ-позитивных лиц, получающих
Антиретровирусная терапия: когортное исследование. *Энн Интерн Мед*. 2020. Доступно по адресу:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32589451>
9. Gervasoni C, Meraviglia P, Riva A, et al. Клинические особенности и исходы ВИЧ-инфицированных пациентов с коронавирусом
болезнь 2019 года. *Клин Заражает Дис*. 2020; опубликовано в интернете перед печатью. Доступно по адресу:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32407467>
10. Harter G, Spinner CD, Roeder J и др. COVID-19 у людей, живущих с вирусом иммунодефицита человека: случай
серия из 33 пациентов. *Инфекция*. 2020; опубликовано в интернете перед печатью. Доступно по адресу:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32394344>

11. Karmen-Tuohy S, Carlucci PM, Zervou FN и др. Исходы среди ВИЧ-позитивных пациентов, госпитализированных с КОВИД-19. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2020;85(1):6-10. Доступно по адресу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32568770>
12. Парк LS, Рентш СТ, Сигель К и др. КОВИД-19 в самой крупной американской когорте. Представлено на: 23-м Международном Конференция по СПИДу. 2020. Виртуальный.
13. Патель В. В., Фельзен УР, Фишер М. и др. Клинические исходы по серостатусу ВИЧ, количеству CD4 и вирусной супрессии среди людей, госпитализированных с COVID-19 в Бронксе, штат Нью-Йорк. Представлено на: 23-й Международной конференции по СПИДу Конференция. 2020. Виртуальный.
14. Шалев Н., Шерер м., Ласота Эд и др. Клинические характеристики и исходы у людей, живущих с ВИЧ госпитализирован по поводу КОВИДА-19. *Клин Заражает Дис.* 2020; опубликовано в интернете перед печатью. Доступно по адресу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32472138>
15. Сигель к, Шварц Т, Голден Е и др. COVID-19 и люди с ВИЧ-инфекцией: исходы для госпитализированных пациенты в Нью-Йорке. *Клин Заражает Дис.* 2020; Published online впереди печати. Доступно по адресу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32594164>
16. Stoeckle K, Johnston CD, Jannat-Khah DP и др. COVID-19 у госпитализированных взрослых с ВИЧ. *Открытый Форум Заразит Дис.* 2020;7(8). Доступно по адресу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32864388>
17. Vizcarra P, Perez-Elias MJ, Quereda C и др. Описание COVID-19 у ВИЧ-инфицированных лиц: один-центр, предполагаемая когорта. *Ланцет ВИЧ.* 2020;7 (8): e554-e564. Доступно по адресу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32473657>
18. ЦАО Б, Ван И, Вэнь Д и др. Исследование лопинавира-ритонавира у взрослых, госпитализированных с тяжелой формой КОВИД-19. *Н Энгл Джей Мед.* 2020;382(19):1787-1799. Доступно по адресу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32187464>
19. Chen J, Xia L, Liu L и др. Противовирусная активность и безопасность дарунавира / кобицистата для лечения КОВИД-19. *Открытый Форум Заразит Дис.* 2020;7 (7):ofaa241. Доступно по адресу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32671131>
20. Дэвис Ма. ВИЧ и риск смерти от COVID-19: популяционное когортное исследование из Западно-Капской провинции, Южная Африка. *медрхив.* 2020. Доступно по адресу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32637972>

21. Бхаскаран к, Рентш КТ, Маккенна Б и др. ВИЧ-инфекция и смерть от COVID-19: популяционная когорта анализ данных первичной медико-санитарной помощи Великобритании и связанных с ней национальных регистраций смерти в рамках платформы OpenSAFELY. *медрхив*. 2020. Доступно по адресу: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.08.07.20169490v1>

22. Геретти а, Стокдейл а, Келли С и др. Результаты госпитализации, связанной с COVID-19, среди людей с ВИЧ в протоколе клинической характеристики ISARIC WHO UK Protocol: prospective observational study. *медрхив*. 2020. Доступно по адресу: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.08.07.20170449v1>

23. Дандачи Д, Гейгер г, Монтгомери МВ и др. Характеристики, сопутствующие заболевания и исходы в мультицентре регистр больных ВИЧ-инфекцией и коронавирусной болезнью-19. *Клин Заражает Дис*. 2020. Доступно по адресу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32905581>

Скачано с сайта

<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>

на 10/14/2020

Рекомендации по лечению COVID-19
220

Приложение А, Таблица 1. COVID-19 руководство по лечению

члены группы

Последнее Обновление: 9 Октября 2020 Года

Имя

Членство

сопредседатели

Рой М. Гулик, доктор медицинских наук, МРН
Weill Cornell Medicine, Нью-Йорк, Нью-Йорк
Х. Клиффорд Лейн, доктор медицинских наук
Национальный институт здравоохранения, Бетесда, Мэриленд
Генри Мазур, доктор медицинских наук

Национальный институт здравоохранения, Bethesda, MD

исполнительный секретарь

Элис К. Пау, PharmD

Национальный институт здравоохранения, Бетесда, доктор

медицинских наук члены

Джудит Аберг, доктор медицинских наук
Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, NY
Adaora Adimora, MD, МРН
Медицинский факультет Университета Северной Каролины, Чапел-Хилл, Северная Каролина
Джейсон Бейкер, доктор медицинских наук, MS
Pennerin Healthcare/Миннесотский университет, Миннеаполис, Миннесота
Lisa Baumann Kreuziger, MD, MS

Versiti/медицинский колледж Висконсина, Милуоки, Висконсин
Роджер Бедимо, доктор медицинских наук, МС
Университет Техаса Юго-Западный/дела ветеранов система здравоохранения Северного Техаса
, Даллас, Техас
Памела С. Бельперо, PharmD
Департамент по делам ветеранов, Лос-Анджелес, Калифорния
Стивен В. Кантрилл, доктор медицинских наук
Denver Health, Denver, CO
Энн К. Кольер, доктор медицинских наук
Медицинский факультет Вашингтонского университета, Сиэтл, Вашингтон
Крейг Куперсмит, доктор медицинских наук
Медицинская школа Университета Эмори, Атланта, Джорджия
Эрик Даар, доктор медицинских наук
Harbor-UCLA Medical Center, Торранс, Калифорния
Сьюзан Л. Дэвис, PharmD
Фармацевтическая школа Университета штата Уэйн, Детройт, Мичиган
Эми Л. Дзиерба, PharmD
Нью-Йорк-Пресвитерианская больница, Нью-Йорк, Нью-Йорк
Лора Эванс, доктор медицинских наук, магистр
Вашингтонский университет, Сиэтл, Вашингтон
Джон Дж. Галлахер, DNP, RN
Пенсильванский университет, Филадельфия, Пенсильвания
Раджеш Ганди, доктор медицинских наук
Массачусетская больница общего профиля/Гарвардская медицинская школа, Бостон, Массачусетс
Дэвид В. Глидден, Доктор Философии
Калифорнийский университет, Сан-Франциско, Сан-Франциско, Калифорния
Биргит Грунд, Доктор Философии
Миннесотский университет, Миннеаполис, Миннесота
Эрика Дж. Харди, доктор медицинских наук, ММСК
Медицинская школа Уоррена Альперта Университета Брауна, Провиденс, штат Пенсильвания
Карл Хинксон, MSRC
Providence Health & Services, Эверетт, Вашингтон
Бренна л. Хьюз, доктор медицинских наук, магистр
Медицинский факультет Университета Дьюка, Дарем, Северная Каролина
Стивен Джонсон, доктор медицинских наук
Медицинская школа Университета Колорадо, Аврора, Колорадо
Марла Дж. Келлер, доктор медицинских наук
Медицинский колледж Альберта Эйнштейна/медицинский центр Монтефиоре, Бронкс, Нью-Йорк
Артур Ким, доктор медицинских наук
Массачусетская больница общего профиля/Гарвардская медицинская школа, Бостон, Массачусетс
Джеффри л. Леннокс, доктор медицинских наук
Медицинская школа Университета Эмори, Атланта, Джорджия
Митчелл М. Леви, доктор медицинских наук
Медицинская школа Уоррена Альперта Университета Брауна, Провиденс, штат Пенсильвания
Грегори Мартин, доктор медицинских наук, магистр
Медицинская школа Университета Эмори, Атланта, Джорджия
Сюзанна Нагги, доктор медицинских наук, MHS
Медицинский факультет Университета Дьюка, Дарем, Северная Каролина
Эндрю т. Павия, доктор медицинских наук
Медицинский факультет Университета Юты, Солт-Лейк-Сити, штат Юта
Нитиновый шов, доктор медицинских наук
Национальный институт здравоохранения, Бетесда, Мэриленд

Скачано с сайта

<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>

на 10/14/2020

Рекомендации по лечению COVID-19

221

Имя

Члены ассоциации, продолжил

Стивен К. Симпсон, доктор медицинских наук
Медицинский центр Университета Канзаса, Канзас-Сити, штат Канзас
Сьюзен Суинделлс, МББС
Медицинский центр Университета Небраски, Омаха, штат Небраска
Пабло Тебас, доктор медицинских наук
Пенсильванский университет, Филадельфия, Пенсильвания
Филлис Тьен, доктор медицинских наук, магистр
Калифорнийский университет, Сан-Франциско/San Francisco VA Healthcare System,
Сан-Франциско, Калифорния
Альпана А. Вагмаре, доктор медицинских наук
Детская больница Сиэтла, Сиэтл, Вашингтон
Кевин К. Уилсон, доктор медицинских наук
Медицинский факультет Бостонского университета, Бостон, Массачусетс
Jinoos Yazdany, MD, MPH

Калифорнийский университет, Сан-Франциско, Сан-

Франциско, Калифорния

член сообщества

Danielle M. Campbell, MPH
Калифорнийский университет, Лос-Анджелес, Лос-Анджелес, Калифорния
Карли Харрисон

Лупушат, Нью-Йорк, Нью-Йорк

Ex-Officio члены, представители правительства США

Тимоти Берджесс, доктор медицинских наук
Министерство обороны, Бетесда, Мэриленд
Джозеф Фрэнсис, доктор медицинских наук, MPH
Департамент по делам ветеранов, Вашингтон, округ Колумбия
Вирджиния Шейх, доктор медицинских наук, MHS
Управление по контролю за продуктами и лекарствами, Силвер-Спринг, Мэриленд
Тимоти М. Уеки, доктор медицинских наук, MPH
Центры по контролю и профилактике заболеваний, Атланта, Джорджия
Роберт Уокер, доктор медицинских наук

Управление передовых биомедицинских исследований и разработок, Вашингтон, округ Колумбия

группа поддержки правительства США

Laura Bosque Ortiz, BS
Национальный институт здравоохранения, Бетесда, Мэриленд
Джон Т. Брукс, доктор медицинских наук
Центры по контролю и профилактике заболеваний, Атланта, Джорджия
Ричард Т. Дэйви-младший, доктор медицинских наук
Национальный институт здравоохранения, Бетесда, Мэриленд
Лори К. Доупел, бакалавр
Национальный институт здравоохранения, Бетесда, Мэриленд
Роберт У. Айзингер, Доктор Философии

Национальные институты здравоохранения, Bethesda, MD

Элисон Хан, MD (координатор совместной группы) Национальные институты здравоохранения,
Bethesda, MD

Элизабет С. Хиггс, MD, DTM&H, MIA

Национальный институт здравоохранения, Бетесда, доктор
медицинских наук марта К. Насон, доктор медицинских наук (Биостатистическая
поддержка)

Национальный институт здравоохранения, Бетесда, Мэриленд
Kanal Singh, MD, MPH (

координатор совместной команды)

Национальный институт здравоохранения, Бетесда, Мэриленд

Помощники исполнительного секретаря

Page Crew, PharmD, MPH

Национальный институт здравоохранения, Бетесда, Мэриленд

Сафия Куриакосе, PharmD

Leidos Biomedical Research, Inc., в поддержку NIAID, Фредерик, доктор медицинских наук

Андреа М. Лернер, доктор медицинских наук, MC

Национальный институт здравоохранения, Бетесда, Мэриленд

Скачано с сайта

<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>

на 10/14/2020

Рекомендации по лечению COVID-19

222

Приложение А, Таблица 2. Руководство по лечению COVID-19 группа

**по раскрытию финансовой информации для компаний,
связанных с**

лечением или диагностикой COVID-19

Последнее Обновление: 9 Октября 2020 Года

Отчетный период: с 1 октября 2019 года по 30 сентября 2020 года

член группы

раскрытие финансовой информации

Компания

Отношение

Джудит Аберг, доктор медицинских наук

Atea Pharmaceuticals

исследовательская поддержка

Эмерджентные Биосолюции

исследовательская поддержка

Галаадские Науки

исследовательская поддержка

компания Pfizer

исследовательская поддержка

Регенерон

исследовательская поддержка

Adaora Adimora, MD, MPH

Галаадские Науки

исследовательская поддержка

Merck & Co.

Консультативный Совет, Консультант

Джейсон Бейкер, доктор медицинских наук, MS

Галаадские Науки

исследовательская поддержка

Humanigen

исследовательская поддержка

Lisa Baumann Kreuziger, MD, MS

3M

Акционер, Супруг-Работник
Quercogen Pharmaceuticals
Консультативный совет по неутвержденным лекарствам
Версити
Работник
Роджер Бедимо, доктор медицинских наук, MC
Галаадские Науки
консультативный Совет
Merck & Co.
консультативный Совет
ViiV Здравоохранение
Консультативный Совет, Научно-Исследовательская Поддержка
Памела С. Бельперо, PharmD
Нет
N/A
Лаура Боске Ортис, BS
Нет
N/A
Джон Т. Брукс, доктор медицинских наук
Нет
N/A
Тимоти Берджесс, доктор медицинских наук
Нет
N/A
Даниэль М. Кэмпбелл, миль в час
ViiV Здравоохранение
Участник Саммита
Стивен В. Кантрилл, доктор медицинских наук
Нет
N/A
Энн К. Кольер, доктор медицинских наук
Нет
N/A
Крейг Куперсмит, доктор медицинских наук
Нет
N/A
Page Crew, PharmD, MPH
Нет
N/A
Эрик Даар, доктор медицинских наук
Genentech
Консультант
Галаадские Науки
Консультант, Научно-Исследовательская Поддержка
Merck & Co.
Консультант, Научно-Исследовательская Поддержка
ViiV Здравоохранение
исследовательская поддержка
Ричард Т. Дэйви-младший, доктор медицинских наук
Нет
N/A
Сьюзан Л. Дэвис, PharmD
Merck & Co.
Гонорары
Лори К. Доупел, бакалавр
Нет
N/A
Эми Л. Дзиерба, PharmD
Нет
N/A

Роберт У. Айзингер, Доктор Философии

Нет

N/A

Лора Эванс, доктор медицинских наук, магистр

Нет

N/A

Скачано с сайта

<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>

на 10/14/2020

Рекомендации по лечению COVID-19

223

член группы

раскрытие финансовой информации

Компания

Отношение

Джозеф Фрэнсис, доктор медицинских наук, MPH

Нет

N/A

Джон Дж. Галлахер, DNP, RN

Medtronic

Консультант

Раджеш Ганди, доктор медицинских наук

Нет

N/A

Дэвид В. Глидден, Доктор Философии

Галаадские Науки

Консультант

Merck & Co.

консультативный Совет

Биргит Грунд, Доктор Философии

Нет

N/A

Рой М. Гулик, доктор медицинских наук, MPH

Нет

N/A

Элисон Хан, доктор медицинских наук

Нет

N/A

Эрика Дж. Харди, доктор медицинских наук, MMCK

Нет

N/A

Карли Харрисон

компания AstraZeneca

консультативный Совет

Ауриния Фармацевтическая Продукция

Консультативный Совет, Акционер

Элизабет С. Хиггс, доктор медицинских наук, DTM&H, MIA None

N/A

Карл Хинксон, MSRC

Нет

N/A

Бренна л. Хьюз, доктор медицинских наук, магистр

Merck & Co.

консультативный Совет

Стивен Джонсон, доктор медицинских наук

ViiV Здравоохранение

консультативный Совет

Марла Дж. Келлер, доктор медицинских наук

Нет

N/A
Артур Ким, доктор медицинских наук
Нет
N/A
Сафия Куриакосе, PharmD
Нет
N/A
Х. Клиффорд Лейн, доктор медицинских наук
Нет
N/A
Джеффри л. Леннокс, доктор медицинских наук
Нет
N/A
Андреа М. Лернер, доктор медицинских наук, MC
Нет
N/A
Митчелл М. Леви, доктор медицинских наук
Инотрем
исследовательская поддержка
Грегори Мартин, доктор медицинских наук, магистр
Бекман Коултер
Консультант
Genentech
Председатель/ член Совета по мониторингу данных и безопасности полетов
Регенерон
Консультант
Генри Мазур, доктор медицинских наук
Нет
N/A
Сюзанна Нагги, доктор медицинских наук, MHS
Эбби
исследовательская поддержка
Галаадские Науки
исследовательская поддержка
Вир Биотехнология
Консультативный Совет, Акционер
Марта К. Насон, Доктор Философии
Компания "Бристоль-Майерс Сквибб"
Акционер
Medtronic
Акционер
Алиса К. Пау, PharmD
Нет
N/A
Эндрю т. Павия, доктор медицинских наук
ГСК
Консультант (связанный с гриппом)
Нитиновый шов, доктор медицинских наук
Нет
N/A
Вирджиния Шейх, доктор медицинских наук, MHS
Нет
N/A
Стивен К. Симпсон, доктор медицинских наук
Нет
N/A
Kanal Singh, MD, MPH
Нет
N/A
Сьюзен Суинделлс, МББС

ViiV Здравоохранение
исследовательская поддержка
Пабло Тебас, доктор медицинских наук
Inovio Pharmaceuticals
исследовательская поддержка
Филлис Тьен, доктор медицинских наук, магистр
Merck & Co.
исследовательская поддержка
Тимоти М. Уеки, доктор медицинских наук, МРН
Нет
N/A

Скачано с сайта

<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>
на 10/14/2020

Рекомендации по лечению COVID-19

224

член группы
раскрытие финансовой информации
Компания
Отношение
Альпана А. Вагмаре, доктор медицинских наук
Аллофир
исследовательская поддержка
Ansun BioPharma
исследовательская поддержка
Kyorin Pharmaceutical Co.
консультативный Совет
Роберт Уокер, доктор медицинских наук
Нет
N/A

Кевин К. Уилсон, доктор медицинских наук
Нет
N/A

Jinoos Yazdany, MD, MPH
компания AstraZeneca
Консультант, Научно-Исследовательская Поддержка
Эли Лилли и компания
Консультант
компания Pfizer
Консультант

Скачано с сайта

<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>
на 10/14/2020

ОРИГИНАЛ