

ПРОТОКОЛ КЛИНИЧЕСКОГО ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С COVID-19

I. ОПРЕДЕЛЕНИЕ СЛУЧАЯ

Случай в исследовании: Случаями COVID-19 в исследовании будут считаться те, которые соответствуют любому из следующих критериев:

A. Любой пациент, чья клиническая картина соответствует острой респираторной инфекции (внезапное начало любого из следующих симптомов: кашель, лихорадка, одышка) любой степени тяжести

И

За 14 дней до появления симптомов имеется соответствие любому из следующих эпидемиологических критериев:

1. Проживал или путешествовал в районах с доказанной передачей инфекции среди населения.
2. Анамнез тесного контакта с вероятным или подтвержденным случаем COVID-19.

B. Любой пациент в отделении неотложной помощи или госпитализированный в больнице, с признаками и симптомами острой инфекции нижних дыхательных путей и один из следующих рентгенологических результатов:

- Двусторонние интерстициальные инфильтраты или инфильтраты по типу матового стекла или двусторонние альвеолярные легочные инфильтраты, соответствующие острому респираторному дистресс синдрому.

- Односторонний мультилобарный инфильтрат с подозрением на вирусную этиологию.
о Клинические критерии подозрения, которые могут подтвердить радиологические критерии

- a. Дыхательная недостаточность у пациента без предшествующей сердечно легочной патологией

- b. Лимфопения

- c. Высокие значения ЛДГ в биохимическом анализе крови

- d. Повышенные уровни печеночных трансаминаз

Подтвержденный случай: положительный результат скрининговой полимеразной цепной реакции (ПЦР) COVID-19 и подтверждение с положительной ПЦР на альтернативный скрининговому ген.

Возможный случай: любой человек с клинической картиной, совместимой с острой респираторной инфекцией (внезапное начало любого из следующих симптомов: кашель, лихорадка, одышка) любой степени тяжести в зоне общественного заражения, при которой не показано выполнение ПЦР для подтверждения.

II. КЛИНИЧЕСКОЕ ВЕДЕНИЕ

1. Бессимптомный пациент с тесным контактом с больным с COVID-19 в анамнезе:

a. Следить за возникновением симптомов: измерение температуры тела два раза в день и

появление клиники респираторной инфекции. При появлении симптомов проконсультируйтесь в Поликлинике/Отделении неотложной помощи.

2. Симптомы легкой инфекции верхних дыхательных путей с показателем сатурацией кислорода в крови $\geq 95\%$

а. Симптоматическое лечение и домашний карантин в течение 14 дней под контролем специалистов первичного медицинского звена.

3. Другие случаи: респираторная инфекция со значительным ухудшением общего состояния, одышка или сатурация кислорода $<95\%$ или пациенты с сопутствующей патологией (возраст > 60 лет, сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет, хронические заболевания печени, сердца, почек или легких или состояние иммуносупрессии):

а. Выполнить исследование ПЦР SARS-CoV-2

б. Обычное симптоматическое лечение респираторной инфекции.

с. При необходимости рекомендуется применение бронходилататоров в герметичном картридже, связанном с камерой (чтобы избежать образования аэрозолей – более опасно для персонала из-за передачи инфекции).

д. Осторожное применение внутривенной инфузии у пациентов с острой дыхательной недостаточностью при отсутствии признаков шока, так как агрессивная введение жидкости может ухудшить дыхательную функцию

4. В случае отрицательной ПЦР SARS-CoV-2 у пациентов с соответствующей клинической и радиологической картиной, необходимо выполнить multiple filmarray на респираторные вирусы. Если случай соответствует клинически, пациент поступает в определенное отделение в индивидуальную палату и лечится по той же схеме, что и пациенты с COVID. ПЦР на SARS-CoV-2 повторяется через 72 часа, и если она будет положительной, пациента переводят в блок COVID.

III. ЛЕЧЕНИЕ:

HYDROXYCHLOROQUINE

- Требуется устное согласие пациента, которое должно быть зарегистрировано в истории болезни.

- КОММЕРЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ:

Долкин: 200 мг таблетки.

- ДОЗИРОВКА:

или 400 мг / 12 часов (2 таблетки) две дозы, а затем 200 мг / 12 часов. Продолжительность лечения индивидуальна, в зависимости от течения заболевания. Продолжительность от 5-14 дней.

- ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: сопутствующее лечение:

- o Натализумаб (рассеянный склероз): повышенная токсичность (риск инфекций)

- o Agalsidalsa α или β (болезнь Фабри): внутриклеточная активность галактозидазы альфа и бета ингибируется.

- o Осторожное назначение с подгонкой дозировки гипогликемических препаратов, дигоксина,

бета-адреноблокаторов и антипсихотиков (хлорпромазин, левомепромазин): усиливает их действие.

о Осторожность при миастении, эпилепсии, поражении печени, почечной недостаточности, дефиците 6-Р-дегидрогеназы.

- **ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ / МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ:**

о Антациды: они могут снизить абсорбцию гидроксихлорохина → интервал между приемом препаратов не менее 4 часов.

о Аминогликозиды: риск нервно-мышечной блокады.

о Трастузумаб (Рак молочной железы / желудка): увеличивает риск нейтропении.

о Дапсон: риск гемолиза.

о Гидроксихлорохин может снижать эффект неостигмина и пиридостигмина.

о Может усиливаться эффект такролимуса с увеличением интервала QT.

ЛОПИНАВИР / РИТОНАВИР

- Требуется устное согласие пациента, которое должно быть зарегистрировано в истории болезни
- Необходимо выполнить серологию ВИЧ инфекции, хотя нет необходимости ждать результата, чтобы начать лечение.

- **КОММЕРЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ:**

о KALETRA: 200/50 мг, таблетки, покрытые оболочкой 100/25 мг.

о KALETRA: пероральный раствор 80 мг / 20 мг / мл.

о ЛОПИНАВИР / РИТОНАВИР АККОРД: таблетки с 200 мг / 50 мг, покрытые оболочкой.

- **ДОЗИРОВКА:**

400 мг / 100 мг (200 мг / 50 мг капсулы) две капсулы (или 5 мл раствора) два раза в день перорально. Продолжительность лечения индивидуальна, в зависимости от течения заболевания. Продолжительность 5-14 дней.

- **ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ:**

о Частые: диарея, тошнота, рвота, гипертриглицеридемия и гиперхолестеринемия.

о Редко: панкреатит, удлинение интервала QT на ЭКГ.

- **ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ / МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ:**

Оба активных ингредиента являются ингибиторами изоформы CYP3A P450. Лопинавир / ритонавир не следует применять вместе с лекарственными средствами, метаболизм которых сильно зависит от CYP3A и для которых повышение концентрации в плазме связано с серьезными и / или опасными для жизни осложнениями. Полный список см. В техническом описании (https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/80104/FT_80104.html). Инструмент для консультации взаимодействий: <https://www.hiv-druginteractions.org/checker>.

о Статины: аторвастатин: максимум 10 мг / день с лопинавиром / ритонавиром (применять только в тех случаях, когда статин считается необходимым).

о Пероральные антикоагулянты: заменить на низкомолекулярные гепарины

ДАРУНАВИР / КОБИЦИСТАТ или ДАРУНАВИР / РИТОНАВИР

- Дарунавир является ингибитором СУРЗА, слабым ингибитором 2D6 и ингибитором переносчика Р-гр.
- Требуется устное согласие пациента, которое должно быть зарегистрировано в истории болезни
- Необходимо запросить серологию ВИЧ, хотя нет необходимости ждать результата, чтобы начать лечение.
- Прием препарата во время еды.
- ДАРУНАВИР / РИТОНАВИР - это комбинация выбора при беременности.

• КОММЕРЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ:

- о REZOLSTA®: ДАРУНАВИР / КОБИЦИСТАТ таблетки 800/150 мг
- о ПРЕЗИСТА: ДАРУНАВИР таблетки 800 мг или пероральный раствор 200 мг / мл.
- о НОРВИР: РИТОНАВИР 100 мг таблетки.

• ДОЗИРОВКА:

или ДАРУНАВИР 800 мг / КОБИЦИСТАТ 150 мг каждые 24 часа: РЕЗОЛСТА 1 таблетка / день
или ДАРУНАВИР 800 мг + РИТОНАВИР 100 мг каждые 24 часа. PREZISTA 1 табл или 4 мл перорального раствора / 24 часа + NORVIR 1 табл / 24 часа.

о Продолжительность индивидуальна, в зависимости от клинического течения.

Продолжительность 5-14 дней.

• ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:

о Применение в сочетании с альфузозином, антиаритмиками (амиодарон, дронедазон, ивабрадин, хинидин или ранолазин), домперидоном, азолами (из-за изменений концентрации обоих), колхицином (при почечной и/или печеночной недостаточности), кетиapiном, симвастатином, ловастатином, Силденафилом и тадалафилом (усиление побочных эффектов) и пероральный мидазолам

• ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ / ОСТОРОЖНОСТЬ:

о Осторожно: дигоксин (контроль уровня, возможного повышения концентрации), кларитромицин. Метформин (мониторирование), бета-блокаторы, антагонисты кальциевых каналов (амлодипин, нифедипин, верапамил, дилтиазем), кортикостероиды (возможное увеличение воздействия), дазатиниб и nilотиниб (возможное увеличение побочных эффектов), иммунодепрессанты (циклоспорин, такролимус: сиролимус) эверолимус не рекомендуется, сальметерол (усиление побочных эффектов со стороны сердца), опиоиды: фентанил, оксикодон, трамадол (усиление воздействия), парентеральный мидазолам (из-за усиления угнетения дыхания) противопоказан при приеме внутрь.

о Пероральные антикоагулянты: заменить на низкомолекулярные гепарины.

о Статины: Аторвастатин максимум 20 мг / сут с Дарунавиром / ритонавиром или Дарунавиром / кобицистатом (следует применять только в тех случаях, когда статин считается незаменимым).

INTERFER-N- β 1b подкожно

- Требуется устное согласие пациента, которое должно быть зарегистрировано в истории болезни

- КОММЕРЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ:

- о Бетаферон: раствор для инъекций 250 мкг / мл.

- о EXTAVIA Порошок и растворитель для раствора для инъекций 250 мкг / мл.

- ДОЗИРОВКА:

- о Доза: 0,25 мг подкожно каждые 48 часов. Продолжительность индивидуальна, в зависимости от клинического течения. Продолжительность 5-14 дней.

- ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ / МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ:

- о Лихорадка, головная боль, гипертония, миастения, сыпь, тошнота, диарея, лимфопения, лейкопения, местная реакция, слабость, артралгия, гриппоподобный синдром.

- ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:

- о Избегайте использования у пациентов с психическими заболеваниями или тяжелой депрессией.

ТОЦИЛИЗУМАБ

- Тоцилизумаб - это лекарство, которое блокирует рецептор IL-6. Тоцилизумаб может быть использовано для остановки вызванного вирусом синдрома системного иммунного ответа (SIRS) у пациентов с повышенными уровнями IL-6.

- Требуется устное согласие пациента, которое должно быть зарегистрировано в истории болезни или применение в неотложных условиях по жизненным показаниям.

- ПОКАЗАНИЯ:

- о Документированная интерстициальная пневмония с тяжелой дыхательной недостаточностью (шкала тяжести дыхания COVID = 2)

- о Быстрое ухудшение обменов газов без немедленной возможности неинвазивной (CPAP) или инвазивной вентиляции легких (шкала тяжести дыхания COVID = 3)

- о Ухудшение дыхательных обменов требует неинвазивной или инвазивной поддержки вентиляции (COVID шкала тяжести дыхания ≥ 3)

- о Высокие уровни IL-6 (> 40 пг / мл) (как альтернатива, высокие уровни D-димера (> 1500) или его быстрое нарастание.

- ДОЗИРОВКА:

- о 400 мг разводят в 100 мл SSF, внутривенная инфузия в течение 1 часа, эту дозу можно повторить через 12 часов при частичном или неполном ответе. Максимум 4 дозы с интервалом 12 часов.

- ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:

- о Сепсис подтвержден патогенами, отличными от COVID-19.

- о Наличие сопутствующих заболеваний, связанных, согласно клиническому решению, с неблагоприятным прогнозом

- о Иммуносупрессивная терапия при трансплантации органов

- МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ:

- о Приостановить в случае

- o Повышения AST / ALT выше, чем в 5 раз по сравнению с предыдущими уровнями.
- o Падение нейтрофилов ниже 500
- o Уменьшение количества тромбоцитов менее 50 000

- **БЕРЕМЕННОСТЬ:**

o Поскольку тоцилизумаб это моноклональное антитело, он не является тератогенным препаратом. Трансплацентарное прохождение может наблюдаться с 16 недели беременности, как и для всех иммуноглобулинов класса IgG. Поэтому концентрация препарата у плода выше, чем в материнском кровотоке к концу беременности.

Рабочая группа рекомендует рассмотреть риски и преимущества лечения, так как ребенок, подвергшийся воздействию в утробе матери в третьем триместре беременности, имеет риск развития иммуносупрессии до полного выведения препарата у матери.

ОБЩИЕ АСПЕКТЫ ЛЕЧЕНИЯ

- a. Оценить показания для лечения бактериальной коинфекции и / или суперинфекции цефтриаксоном +/- азитромицином или левофлоксацином.
- b. При необходимости рекомендуется применение бронходилататоров в герметичном картридже, связанном с объемной камерой.
- c. Осторожное применение внутривенной инфузии у пациентов с острой дыхательной недостаточностью при отсутствии признаков шока, так как агрессивная введение жидкости может ухудшить дыхательную функцию.
- d. Начинать кислородную терапию при SaO₂ <92%, чтобы поддерживать SaO₂ больше или равным 90%. В качестве начального шага используйте носовые канюли и увеличивайте количество литров в минуту. Следующим шагом будет использование лицевых масок с резервуаром с минимальным расходом от 10 до 15 л / мин, чтобы поддерживать наполнение резервуара.
- e. Необходимость антикоагулянтной профилактики с использованием Низкомолекулярных гепаринов из-за риска протромботической реакции.
- f. Использование гидроксихлорохина, противовирусных препаратов, IFN-β1b и тоцилизумаба для COVID 19 не указано в инструкции к этим препаратам (не по прямому назначению) и, следовательно, требует устного согласия пациента, которое должно быть зарегистрировано в медицинской карте.
- g. Перед назначением лопинавира / ритонавира или другого антиретровирусного препарата следует запросить серологию ВИЧ, хотя нет необходимости ждать результата для лечения.
- h. Перед назначением гидроксихлорохина и / или лопинавира / ритонавира необходимо выполнить ЭКГ для оценки QT. Длинный QT считается, когда QTc превышает 440 у женщин и 460 у мужчин. Повторять ЭКГ необходимо только в том случае, если к лечению добавиться другой препарат, способствующий удлинению интервала QT, чтобы оценить риск.
- i. Обратите особое внимание на лекарственные взаимодействия (см. Конкретный раздел для каждого лекарства). Сервисные инструменты:
 - a. <http://www.covid19-druginteractions.org/>
 - b. <https://www.hiv-druginteractions.org/checker>
- g. Похоже, что беременность не является ситуацией с более высоким риском серьезных форм заболевания, поэтому ведение беременности будет осуществляться аналогично остальному населению.

СПЕЦИАЛЬНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

1. Возможный случай или <60 лет без сопутствующей патологии, рентгенологической или клинической пневмонии:

а. симптоматическое лечение (питье, парацетамол, промывание носа) и домашний карантин 14 дней

2. > 60 лет и / или сопутствующая патология с симптомами инфекции верхних дыхательных путей:

а. Домашний карантин.

б. Гидроксихлорохин 400 мг / 12 часов в первый день и затем 200 мг / 12 часов или до 10 дней.

3. Пациент с высоким риском серьезных побочных эффектов (пожилой, ослабленный ...):

а. Гидроксихлорохин 400 мг / 12 часов в первый день и затем 200 мг / 12 часов или до 10 дней.

б. Последующее наблюдение в больнице.

4. Легкая пневмония с клиническими или рентгенологическими критериями (CURB65 <или равно 2) и сатурация кислорода в крови > 93%

а. Госпитализация

б. Гидроксихлорохин 400 мг / 12 часов в первый день, а затем 200 мг / 12 часов в.о. + лопинавир / ритонавир 2 комп. / 12 часов. (или альтернативный вариант)

5. Пневмония с клиническими или рентгенологическими критериями CURB65 > 2 или SatO2 <93%

а. Госпитализация

б. Гидроксихлорохин 400 мг / 12 часов в первый день и затем 200 мг / 12 часов во + Лопинавир / ритонавир 2 комп / 12 часов во (или альтернативно) + ИФН-β1b подкожно 0,25 мг каждые 48 часов.

с. Если прогрессирование и неблагоприятное течение предупреждают Интенсивную терапию

- Определение уровня IL-6 (Лаборатория внутренних болезней): если > 40 мкг / л, оценка применения TOZILIZUMAB 400 мг, разведенного в 100 мл SSF при внутривенной инфузии в течение 1 часа.

6. Острый респираторный дистресс синдром (ОРДС)

а. Рассматривайте кортикостероиды у пациентов с ОРДС или с ухудшением функции дыхания (степень тяжести дыхания > 2) (см. Приложение), только если:

- Если прошло > 7 дней с момента появления симптомов

- Если прошло > 72 часа без лихорадки

- если нет данных о бактериальной суперинфекции

б. Дексаметазон 20 мг / день в течение 5 дней, затем 10 мг / день в течение 5 дней

КЛИНИЧЕСКОЕ ВЕДЕНИЕ ВО ВРЕМЯ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ:

1. ОБСЛЕДОВАНИЯ

а. ПРИ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ:

я. ЛАБОРАТОРИЯ:

- Срочный анализ:
 - о Базальная артериальная газометрия, если сатурация O₂ <95%.
 - о Биохимия: общий, почечный и печеночный профиль (АЛТ, АСТ, билирубин, щелочная фосфатаза, ГГТ). ЛДГ. СК, Тропонин I, С- реактивный белок.
 - о Общий анализ крови. СОЭ.
 - о Коагулограмма. Димер D.
- нормальный ритм:
 - о Альбумин. Ферритин.
 - о Серология ВИЧ.
 - о Атипичная серологическая пневмония (хламидиоз, микоплазма и коккиелла).
 - о IL-6 и популяция лимфоцитов:

II. Микробиология

- Посев крови без лихорадки.
- Носоглоточный экссудат на определение гриппа.
- Антигенурия Пневмококковая и Legionella.

III. ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ:

- Электрокардиограмма (QT наблюдение - Приложение 3)
- Рентгенография грудной клетки

б. В ПРЦЕССЕ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ:

я. ЛАБОРАТОРИЯ

- Срочно:
 - о Базальная артериальная газометрия, если сатурация O₂ <95%.
 - о Биохимия: общий, почечный и печеночный профиль (АЛТ, АСТ, билирубин, щелочная фосфатаза, ГГТ). ЛДГ. СК и Тропонин I, С- реактивный белок.
 - о Общий анализ крови. СОЭ.
 - о Коагулограмма. Димер D
- Другие: в соответствии с клиническими подозрениями:
 - о NTproBNP.
 - о Прокальцитонин.

ПОКАЗАТЕЛИ НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ТЕЧЕНИЯ:

- Поддерживается высокая температура.
- Ухудшение крепитации, тахипноэ, SatO₂ <93%, дыхательная работа с вовлечением дополнительных мышц.
- Прогрессирующая лимфопения.
- Наростание ЛДГ, С реактивного белка или D димера.

- Высокий показатель IL6.
- Быстрое радиологическое прогрессирование (24-48 ч).

4. ПРИЗНАКИ ХОРОШЕЙ ЭВОЛЮЦИИ

- Исчезновение лихорадки.
- Поддержание хорошей дыхательной функции.

Шкала тяжести дыхательных симптомов Brescia-COVID	
0	Дыхание атмосферным кислородом
1	Оксигенотерапия
2	Оксигенотерапия плюс один из нижеперечисленных критериев а) у пациента свистящие хрипы или прерывистая речь (не может быстро сосчитать до 20 после глубокого вдоха) в покое или после незначительной нагрузки (сесть в кровати, встать на ноги, разговаривать, глотать, кашлить) б) Частота дыхания > 22 с кислородом > 6 л/мин) PaO ₂ < 65 mmHg при > 6 л/мин оксигенотерапии с) Значительное ухудшение радиологической картины (уплотнение у увеличение инфильтрата)
3	Пациент нуждается в неинвазивной механической вентиляции или СИПАП
4	Пациент интубирован на СИПАП или поддерживающем давлении
5	Пациент на контролируемо вентиляции легких PaO ₂ /Fi O ₂ > 150 мм рт ст
6	Пациент на контролируемо вентиляции легких PaO ₂ /Fi O ₂ ≤150 мм рт ст
7	Пациент на контролируемо вентиляции легких PaO ₂ /Fi O ₂ ≤150 мм рт ст плюс постоянная инфузия миорелаксантов
8	Пациент на контролируемо вентиляции легких PaO ₂ /Fi O ₂ ≤150 мм рт ст плюс: а) положение на животе б) экстракорпоральная мембранная оксигенация

Прогностические факторы развития респираторного дистресс синдрома (ChaominWu и др. JAMA Intern Med 2020)

- ≥65 лет.
- сопутствующие заболевания *: гипертоническая болезнь, сахарный диабет.
- Высокая температура (≥39°C) *.
- Нейтрофилия.
- лимфопения *.
- Изменение параметров функции органов: мочевины, АСТ*, ЛДГ.
- Изменение параметров воспаления: С реактивный белок, ферритин *.
- Изменение параметра коагуляции: протромбиновое время *, D-димер.

* Связано с более высоким риском ОРДС, но не связано с более высокой смертностью. На самом деле высокая температура (≥39°C) связана с меньшим риском смерти. Применение метилпреднизолона снижало риск смерти у пациентов с ОРДС.

VI. ВЫПИСКА ПАЦИЕНТОВ

о Время выписки из больницы будет определяться в зависимости от клинического течения

заболевания. После выписки из больницы общей рекомендацией будет оставаться в изоляции в течение 14 дней с момента появления симптомов при условии, что клиническая картина исчезнет. Диагностические тесты перед выпиской не нужны для подтверждения элиминации вируса.

о У пациентов, поступивших в Отделение Интенсивной Терапии с оротрахеальной интубацией, ПЦР предпочтительно проводить с забором образца нижних дыхательных путей через 14 дней после появления симптомов. Если результат отрицательный, его необходимо повторить через 24 часа, и в случае отрицательного результата пациент может покинуть изолирующий бокс. Если ПЦР положительная, он будет повторяться каждые 7 дней до отрицательного результата. Отрицательный результат должен быть подтвержден второй пробой в течение 24 часов