http://relaxandoit.ru/air

# ПРОМЕЖУТОЧНОЕ КЛИНИЧЕСКОЕ РУКОВОДСТВО ПО ПАЦИЕНТАМ С ПОДОЗРЕНИЕМ/ПОДТВЕРЖДЕННЫМ ДИАГНОЗОМ COVID-19 В БЕЛЬГИИ

24 марта 2020 г. версия 5

## 1. Предварительное примечание

Данный документ был пересмотрен 24 марта 2020 г. для обеспечения поддержки бельгийских врачей различных специальностей (врачам общей практики, врачам приемных отделений, инфекционистам, пульмонологам, врачам интенсивной терапии), которые должны будут столкнуться с пациентами с подозреваемым/подтвержденным диагнозом COVID19 во время фазы нарастания эпидемии в Бельгии.

Руководство было впервые разработано целевой группой специалистов: Dr Sabrina Van Ierssel, Universitair Ziekenhuis Antwerpen, UZA (Sabrina.VanIerssel@uza.be) ; Dr Nicolas Dauby, Hôpital Universitaire Saint-Pierre Bruxelles, HSP (Nicolas_Dauby@stpierre-bru.be); Dr Emmanuel Bottieau, Instituut voor Tropische Geneeskunde, ITG (ebottieau@itg.be) и с 24 марта — Dr Ralph Huits, ITG (rhuits@itg.be). Первоначально оно было основано на терапевтических протоколах, разработанных в двух справочных учреждениях (UZA и HSP). Оно было пересмотрено в ускоренном порядке более широкой группой врачей и ученых, представляющих различные специальности/дисциплины, включая экспертов из ScienSano (Dr Chloe Wyndham-Thomas, Chloe.WyndhamThomas@sciensano.be) и из AMPS/FAGG (Dr Roel Van Loock, Roel.VanLoock@fagg-afmps.be). Руководство основано на максимально доступных (но очень неполных) лучших клинических данных, имеющихся в настоящее время, и призвано стать «живым руководством», которое будет регулярно обновляться каждый раз, когда появляются новые актуальные научные данные (актуальную версию всегда можно будет найти по той же ссылке). Приветствуются любые дополнительные комментарии, соответствующие публикации, в том числе из «серых» источников, а также материалы, имеющие приоритетное значение для малой основной группы (в идеале — для всех шести авторов).

COVID-19 — это вирусное заболевание, в большинстве случаев (80%) имеющее легкое течение, однако способное вызвать тяжелый пневмонит (с последующими осложнениями) со значительной долей летальных исходов у пожилых людей и лиц с сопутствующими заболеваниями. Около 20% инфицированных пациентов нуждаются в госпитализации, в том числе 5% — в интенсивной терапии. В исследовании было показано, что тяжесть заболевания коррелирует с вирусной нагрузкой, независимо от длительности симптомов [1]. Смертность среди госпитализированных пациентов достигала 25% ( и даже 40 % в очень перегруженных стационарах) в середине эпидемии в городе Ухань [2]. В данном документе не будет подробно изложено общее и поддерживающее лечение таких инфекций (за исключением случаев, когда существуют некоторые специфические для возбудителя вмешательства). Также его целью не является новый широкомасштабный обзор всех возможных разрабатываемых исследуемых методов лечения. Мы предпочли краткий документ с обобщением сводных таблиц:

(1) отдельные исследуемые препараты для рассмотрения на предмет их клинического применения в данный момент в Бельгии, с информацией об эффективности in vitro/in vivo;

(2) актуальные терапевтические рекомендации для каждой категории пациентов с COVID-19 с указанием показаний к применению и мер предосторожности;

(3) протоколы лечения, которые используются в некоторых других европейских странах, полученные в начале марта 2020 г.

В соответствии с новыми данными и рекомендациями строки этих таблиц будут добавляться или удаляться в регулярных обновлениях.

ВАЖНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

В настоящее время использование экспериментальных препаратов или off-label для лечения пациентов с подозрением или подтвержденным COVID 19 должно проводиться только в условиях стационара. Их клиническая эффективность пока неизвестна. Поэтому они не должны вызывать отклонения медицинских работников от оптимального поддерживающего лечения, которое по-прежнему обеспечивает наибольшую вероятность благоприятного исхода. Кроме того, каждый раз пациенты должны быть надлежащим образом проинформированы о неопределенной эффективности и соответствующих токсичных свойствах препаратов и дать согласие (устное или письменное, в соответствии с регламентом учреждения). По возможности в некоторых больницах будет рассматриваться участие в многоцентровых исследованиях, но использование стандартизированной формы истории болезни во время лечения пациента будет настоятельно рекомендовано для получения быстрой обратной связи по любому вопросу, связанному с безопасностью (в разработке ремдесивира, являющегося исследуемым препаратом).

Следует отметить, что лопинавир/ритонавир и (гидрокси)хлорохин — это препараты, зарегистрированные в Бельгии для применения по другим показаниям, так что необходимо использовать общепринятый способ уведомления о нежелательных явлениях[1]. Информацию по применению ремдесивира и основы хлорохина из гуманных соображений см. Приложение 1.

## 2. Сводные данные об эффективности отдельных лекарственных средств

Таблица 1. Эффективность препаратов *in vitro / in vivo*, отобранных для лечения пациентов с предположительным/подтвержденным диагнозом COVID-19

| Препарат | *In vitro* активность | | | *In vivo* активность (модель на животных) | | Клинические исследования | Механизм действия |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | SARS-CoV-1 | MERS-CoV | SARS-CoV-2 | SARS-CoV-1 | MERS-CoV | | |
| **Ремдесевир / GS5734** (сострадательное использование) | +++ [3,4] | +++ [3-6] | +++ [7] | +++ [8] | +++ [5] | Продолж. для SARS-CoV-2 NCT04252664 NCT04257656 NCT04292730 NCT04292899 NCT04280705 Исследование Solidarity (ВОЗ); Исследование DisCoVeRy (INSERM) скоро начнётся | Взаимодействие с вирусной полимеразой [3,6] |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | в Бельгии | |
| **Хлорохина Фосфат** (не продается в Бельгии, но доступен для импорта; также может быть изготовлен в аптеке;<br><br>500 мг хлорохина фосфата = 300 мг хлорохиновой основы;<br><br>Используется для лечения малярии | +++ [9,10] | ++ [11] | ++ [7] | +/- [12] | Не изучалось | Продолжается для SARS-CoV-2 [12] NCT04286503 | Блокирование слияния и утраты вирусом оболочки путем лизосомального ощелачивания [9,10]; Взаимодействие с рецептором АПФ2 [9]; «иммуномодуляция»? |
| Гидрокси хлорохин (Плаквенил®)<br><br>Используется в лечении СКВ, ревматоидного артрита | +/-? [14] | Не изучалось | +++ [15] | Не изучалось | Не изучалось | Продолжается для SARS-CoV-2 NCT04261517<br><br>Существенное снижение респираторной вирусной нагрузки SARS-CoV-2 у пациентов по сравнению с плацебо [16]<br><br>Изучается в исследовании DisCoVeRy | Окончательно не выяснен, но предполагается, что схож с хлорохином. |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Лопинавир /ритонавир** (Калетра®)<br><br>Применение при ВИЧ-инфекции | +/- [17–19] | - [20] | Не изучалось | Не изучалось | +/- [5,21] | Слабо эффективен в отношении SARS-CoV-1; ассоц. с рибавирином и с кортикостероидами [19]<br>Негативные результаты в отношении SARS-CoV-2 как в РКИ, так и в неэкспериментальном исследовании [22,23]; NCT04252885<br>Под изучением в исследовании DisCoVeRy | Ингибирование протеазы SARS-CoV-2? |

[1] по данным www.notifieruneffetindesirable.be или https://www.fagg.be/nl/melden_van_een_bijwerking_als_gezondheidszorgbeoefenaar

**Примечание**: Были исследованы и исследуются в настоящее время многие другие препараты, в том числе (список не является исчерпывающим): рибавирин, фабиравир, фавипиравир, осельтамивир, дарунавир/кобицистат, интерферон, микофенолат, тоцилизумаб, тейкопланин, реконвалесцентная плазма и т. д. См. Анализ имеющихся терапевтических средств ВОЗ от 17.02.2020 г. на веб-сайте https://www.who.int/blueprint/priority-diseases/key-action/Table_of_therapeutics_Appendix_17022020.pdf?ua=1. На данный момент оценка любого из этих препаратов должна выполняться ТОЛЬКО в клинических исследованиях (см. ниже).

Руководства по лечению, используемые в других странах, указаны в Приложении 2.

Предварительный выбор этих трех препаратов основан на данных (*in vitro*) об эффективности, доступности и известном профиле безопасности. Ключевые положения по профилю безопасности приведены в Таблице 2, а расширенный профиль безопасности и/или КХЛС предлагаемых препаратов можно найти в Приложении 3. Профиль безопасности хлорохина можно считать аналогичным профилю безопасности гидроксихлорохина.

## 3. Бельгийские рекомендации по поддерживающей терапии и дополнительному противовирусному лечению в случае предполагаемого / подтвержденного диагноза COVID-19, в соответствии с тяжестью заболевания.

**Общие руководящие принципы**

Опыт борьбы с другими вирусными инфекциями говорит нам о том, что для достижения оптимальной эффективности противовирусную терапию следует назначать как можно раньше после появления симптомов.

- Хлорохин продемонстрировал хорошую активность *in vitro* в отношении SARS-CoV-2 и, похоже, сокращает продолжительность выделения вируса. Это не означает экстраполяцию на клиническую эффективность (многие предыдущие опыты были разочаровывающими). Мы с нетерпением ждем результаты клинических исследований. Этот препарат использовался на протяжении десятилетий (в общей дозировке 25 мг/кг в течение 3 дней) для лечения малярии без какого-либо мониторинга и побочных эффектов, в том числе у беременных. Однако терапевтическое окно достаточно узкое (кардиотоксичность/аритмия), что требует осторожности для использования при более высоких кумулятивных дозах. По этой причине мы настоятельно рекомендуем, чтобы его использование при предполагаемом/подтвержденном COVID-19 было ограничено пациентами, находящимися на стационарном лечении. В одной из последних статей высказывается предположение, что гидроксихлорохин (препарат, реализуемый в Бельгии под названием Плаквенил®) обладает более мощной активностью *in vitro*, чем хлорохин, поэтому может применяться в более низких дозировках (по сравнению с первоначально рекомендованными) [15]. Исходя из этих соображений и некоторых предварительных (предварительно опубликованных) результатов исследования, проведенного Gautret (см. ниже), этому варианту было отдано предпочтение в первоначальном варианте руководства (выпущенного 13 марта 2020 г.), с учетом также того, что терапия будет необходима главным образом пожилым пациентам и/или в случае тяжелого течения болезни. Поскольку наличие гидроксихлорохина в достаточном количестве может стать проблемой, будут также даны инструкции по использованию хлорохина, но при этом потребуется большая осторожность. Недавно опубликованные результаты исследования, проведенного Gautret, подтверждают, что наличие вируса в секрете дыхательных путей (определяемое с помощью ПЦР) существенно снижается к 6-му дню применения гидроксихлорохина у пациентов с COVID-19 (n = 26) в сравнении с применением поддерживающей терапии (n=16, контрольная группа): 30% позитивных результатов анализа в сравнении с 87,5%, $p < 0{,}001$). Исследование имеет ряд ограничений, признанных авторами, и, в частности, некоторые различия между сравниваемыми группами (отсутствие исходной рандомизации). Это наблюдение убедительно подтверждает текущий выбор гидроксихлорохина в качестве препарата первой линии; мы предлагаем придерживаться текущей рекомендованной дозировки (см. Таблицу), которая с фармакологической точки зрения очень близка к той, что использовалась в исследовании, проведенном Gautret (600 мг/день), но не считаем, что предлагаемая 10-дневная продолжительность лечения необходима. Следует отметить, что в небольшой подгруппе (n=6) больных с COVID, случайно пролеченных азитромицином при подозрении на бактериальную суперинфекцию, отмечалась более выраженная вирусная супрессия, но это наблюдение пока еще слишком предварительное, чтобы рекомендовать системное применение обоих препаратов

одновременно, принимая во внимание некоторые существенные риски взаимодействия) [16].

- Недавно было продемонстрировано, что лопинавир/ритонавир не приносит клинической пользы пациентам, находящимся на стационарном лечении по поводу COVID-19. Важно также то, что не было никакого влияния на выделение вирусов. Это соответствует экспериментам *in vitro* при SARS-CoV2, но также и с SARS-CoV1. В данном исследовании, однако, было высказано предположение о возможном преимуществе (более короткое пребывание в ОРИТ) для пациентов, у которых лечение было начато на раннем этапе (до 12 дней от начала симптомов). Поэтому на данный момент, в случае наличия противопоказаний к применению гидроксихлорокина, лопинавир/ритонавир все еще следует рассматривать как препарат второй линии, но только в том случае, если это лечение может быть начато на ранних стадиях течения болезни (в течение 10 дней после появления симптомов). Мы считаем, что лечение будет неэффективным при более позднем его начале.
- Применение ремдесивира *in vitro* (а также по данным некоторых отчетов) выглядит перспективным, однако его доступность останется ключевым вопросом на ближайшие недели (очень ограниченное применение, для наиболее тяжелых пациентов, но с многочисленными критериями исключения [см. Таблицу 2], что, к сожалению, не является лучшим сценарием для тестирования этого препарата). Некоторые клинические исследования продолжаются или планируются (исследования Solidarity и DisCovery).

В соответствии с промежуточным руководством ВОЗ [24] и раздела корреспонденции в журнале Lancet [25], *применение кортикостероидов не рекомендуется в качестве системной дополнительной терапии*. В социальных сетях также появились опасения по поводу теоретического взаимодействия между рецепторами АПФ2 (используемыми для проникновения вируса) и некоторыми лекарственными средствами, такими как ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) / блокаторы ангиотензиновых рецепторов (БАР), а также нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП). До сих пор нет научных доказательств какого-либо пагубного эффекта и, следовательно, нет надежных инструкций по их использованию. Однако, по соображениям безопасности и в ожидании результатов более предпочтительным считается применение парацетамола в качестве симптоматического средства первой линии в качестве обезболивающего и жаропонижающего средства (в обычной дозировке), в то время как НПВП следует использовать с осторожностью и в соответствии с общепринятой практикой (противопоказано, например, в случае почечной недостаточности). В настоящее время нет данных клинических или эпидемиологических исследований, устанавливающих связь между ингибиторами АПФ или БАР и ухудшением состояния COVID 19. Важно, чтобы пациенты не прерывали лечение ингибиторами АПФ или БАР и не переходили на другие лекарственные средства. Из этих же соображений врачи могут РАССМОТРЕТЬ переход с терапии ингибиторами АПФ/БАР на аналогичную терапию у ГОСПИТАЛИЗИРОВАННЫХ пациентов. ОДНАКО изменения не рекомендуется у пациентов с предположительным / подтвержденным диагнозом COVID-19, получающих лечение дома, где нет возможности мониторинга (риски намного перевешивают гипотетическую пользу). О любых предполагаемых нежелательных явлениях, связанных с этими лекарственными средствами, следует сообщать по обычным каналам в рамках регулярной деятельности по фармаконадзору.[2]

В приведенной ниже таблице даны некоторые указания по дополнительному противовирусному лечению (наряду с оптимальной поддерживающей терапией). Авторы приветствуют любые замечания и предложения для обеспечения ясности и практической осуществимости. Как написано выше, последнюю версию данного клинического руководства всегда можно найти по той же ссылке. Для всех процедур, касающихся общего ведения пациента (клиническая оценка,

обследование, изоляция, отчетность и т. д.), пожалуйста, ознакомьтесь с процедурами, доступными по адресу https://epidemio.wiv-isp.be/ID/Pages/2019-nCoV_procedures.aspx. Обратите внимание, что эти процедуры Sciensano также постоянно обновляются по мере развития эпидемии и получения новых клинических данных. Для получения оповещений об обновлениях процедуры или клинического руководства, пожалуйста, подпишитесь на веб-сайт https://epidemio.wiv-isp.be/ID/Pages/2019-nCoV.aspx.

Важно, чтобы врач знал, что критический период для осложнений составляет от 5 до 7 дней после появления симптомов. Пациентам, которые получают лечение вне стационара или выписаны из него, следует рекомендовать повторно обратиться к своему лечащему врачу в случае ухудшения клинической картины (например, при появлении одышки), а необходимость повторной оценки (например, при ежедневном телефонном разговоре) следует рассматривать в каждом отдельном случае в зависимости от факторов риска, социальной изоляции и т. д.

Примечание: беременные женщины

Имеется мало данных о влиянии COVID на беременных женщин и новорожденных. В настоящее время нет данных, свидетельствующих о том, что беременные женщины подвергаются большему риску инфицирования или более тяжелым осложнениям, связанным с COVID-19 (нет было материнской смертности среди 38 беременных пациенток [26]. Трансплацентарная передача/передача через родовые пути SARS-CoV-2 плоду до сих пор не доказана. Вирус ни разу не был выделен из плаценты, амниотической жидкости или грудного молока.

У одного новорожденного (рожденного от матери с положительным результатом теста на COVID-19) через 36 часов после рождения был получен положительный результат теста на COVID -19, что вероятно, было связанно с близким контактом и капельной передачей от матери [27,28]. Данные по детям старшего возраста обнадеживают (смертей, описанных у детей до 10 лет, не было) [29,30]. Специализированный уход и тщательное наблюдение за осложнениями абсолютно необходимы. Пациенткам с положительным результатом теста на COVID рекомендуются естественные роды при отсутствии противопоказаний. ВОЗ рекомендует кормить грудью только в том случае, если пациентка использует соответствующие средства индивидуальной защиты (маску, мытье сосков, частое мытье рук) [31]. См. дополнительные рекомендации для новорожденных, рожденных от матерей с положительным результатом теста на COVID-19, см. в следующих документах по ссылке. Возможность противовирусного лечения у женщин с подтвержденным COVID 19 должна быть рассмотрена в зависимости от профиля безопасности (предпочтительно (гидрокси)хлорохин или лопинавир/ритонавир, по применению которых имеется большой опыт), факторов риска для матери (сахарный диабет, артериальная гипертензия, бронхиальная астма) и исхода беременности (возможный риск преждевременных родов в условиях вирусной инфекции [28].

Таблица 2: Поддерживающая и антивирусная терапия госпитализированных пациентов с подтвержденным COVID-19 или подозрением на него.

| Клиническая категория | Поддерживающая терапия | Дополнительная антивирусная терапия | Меры предосторожности |
|---|---|---|---|
| Подозрение на COVID-19<br>• Симптомы от легких до умеренных (без одышки)<br>• Не в группе риска[4] (напр., госпитализация по социальным показаниям) | Симптоматическое лечение | Нет | Используйте парацетамол как препарат первого выбора (в обычной дозировке) и НПВС с осторожностью (если это действительно необходимо) |
| Подозрение на COVID-19<br>• Симптомы от легких до умеренных (без одышки)<br>• В группе риска[4]<br>Или:<br>Подозрение на COVID-19 плюс тревожные симптомы (одышка) | Обсудить индивидуально, по возможности со специалистом по инфекционным заболеваниям, начало эмпирической противовирусной терапии из-за возможной задержки получения результатов (считается, что антивирусная терапия будет более эффективной, если начать ее на ранней стадии заболевания) или по другим причинам (высокий риск вторичных осложнений)<br><br>Если принято решение лечить эмпирически (в стационаре), следуйте указаниям в разделах «Подтвержденный COVID-19». | | |
| Подтвержденный COVID-19<br>• Легкое и умеренное течение болезни (не требуется доп.кислород, нет данных за пневмонию)<br>• В группе риска[4]<br><br>[4] Группы риска: возраст старше 65 лет и/или дисфункция органов мишеней (легкие, сердце, печень и т.д.), диабет, ишемическая болезнь сердца, ХОБЛ, артериальная | Симптоматическое лечение | Рассмотреть начало лечения **Гидроксихлорохином** (Plaquenil®), ЕСЛИ НЕТ ПРОТИВОПОКАЗАНИЙ.<br>• 400мг на момент постановки диагноза (подозрении на диагноз)<br>• 400мг спустя 12 часов<br>• Далее по 200мг дважды в день до 5 дня.<br><br>NB:<br>Отменить гидроксихлорохин при переводе на домашний режим.<br><br>При недоступности гидроксихлорохина, рассмотреть лечение на основе хлорохина 600мг (10мг/кг) на момент диагноза и 300мг (5мг/кг) 12 часов спустя, далее по 300мг (5мг/кг) дважды в день до пятого дня ИЛИ хлорохин фосфат 1000мг при постановке диагноза и 500мг через 12ч, далее по 300мг два раза в | Противопоказания к гидроксихлорохину:<br>Аллергия на лекарство<br><br>Меры предосторожности:<br>• Интервал QT > 500 мс<br>• Лекарственное взаимодействие лекаств проверяйте на странице: http://www.covid19-druginteractions.org (Ливерпуль). Лекарственное взаимодействие гидроксихлорохина сходно с хлорохином.<br>• Миастения<br>• Порфирия<br>• Патология сетчатки<br>• Эпилепсия.<br><br>NB: беременность как таковая не является противопоказанием (большой опыт по |

| | | | |
|---|---|---|---|
| гипертензия | | день до 5 дня. | безопасности применения хлорохина), рассматривайте с позиций риска/пользы.<br><br>Снимайте ЭКГ ежедневно, если начальный интервал QT 450-500мс, и биохимию крови в соотв. с основным заболеванием.<br><br>NB: компания Sanofi просит сообщать о побочных эффектах применения гидроксихлорохина по адресу: Pharmacovigilance.Belgium@sanofi.com |
| **Подтвержденный COVID-19**<br>**Тяжелое течение**<br><br>≥ 1 признака:<br>• ЧД ≥30/мин (взрослые)<br>• ЧД ≥40/мин (дети до 5 лет)<br>• Сатурация ≤ 93<br>• PaO2/FiO2 <300<br>• Легочные инфильтраты >50% легочного поля в течение 24-48 часов | Оптимальная поддерживающая терапия в больничной палате или ОРИТ<br><br>Подача кислорода<br><br>Тщательно рассмотреть назначение антибиотиков или противогрибковых в соотв. с местной эпид.обстановкой | Начать лечение **Гидроксихлорохином** (Plaquenil®), ЕСЛИ НЕТ ПРОТИВОПОКАЗАНИЙ.<br>• 400мг при постановке диагноза<br>• 400мг спустя 12 часов<br>• Далее по 200мг 2 раза/день до 5 дня.<br><br>*NB: При недоступности гидроксихлорохина, рассмотреть лечение на основе хлорохина 600мг (10мг/кг) на момент диагноза и 300мг (5мг/кг) 12 часов спустя, далее по 300мг (5мг/кг) 2 раза в день до пятого дня, ИЛИ хлорохина фосфат 1000мг при постановке диагноза и 500мг через 12ч, далее по 500мг два раза в день до 5 дня.*<br><br>Рассмотреть **Лопинавир / Ритонавир 400/100 мг** (= 2 таб. по 200/50 мг) дважды в день в течение 14 дней в качестве препарата второй очереди ТОЛЬКО если гидроксихлорохин/хлорохин противопоказан, и при условии, что начало приема приходится на первые 10 дней с начала симптомов (также проверяйте лекарственное взамодействие!) ИЛИ у детей массой менее 10 кг (после консультации с инфекционистом). | Противопоказания к гидроксихлорохину:<br>Аллергия на лекарство<br><br>Меры предосторожности:<br>• Интервал QT > 500 мс<br>• Лекарственное взаимодействие проверяйте на странице: http://www.covid19-druginteractions.org (Ливерпуль). Лекарственное взаимодействие гидроксихлорохина сходно с хлорохином.<br>• Миастения<br>• Порфирия<br>• Патология сетчатки<br>• Эпилепсия.<br><br>NB: беременность как таковая не является противопоказанием (большой опыт по безопасности применения хлорохина), рассматривайте с позиций риска/пользы.<br><br>NB: использовать с осторожностью при почечной недостаточности, принимая во внимание нехватку фармакокинетических данных; оставляйте такую |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | | | же нагрузочную дозу в 1 день, но снижайте дозировку в 2-5 дни до 50%, если СКФ (скорость клубочковой фильтрации) составляет 10-30 мл/мин и до 25% если СКФ < 10 мл/мин или на диализе (очень слабый уровень доказательств).<br><br>Ежедневно делайте биохимию крови и ЭКГ, если начальный интервал QT > 450мс (+ другие обследования по показаниям).<br><br>Избегайте хинолонов, насколько возможно, или тщательно мониторьте QT, если применение этих антибиотиков необходимо.<br><br>NB: мы снова подчеркиваем, что не существует достаточных доказательств активности азитромицина, и следовательно, в настоящий момент нет причин связывать этот антибиотик с лечением гидроксихлорохином. |
| **Подтвержденный COVID-19 Критическое состояние**<br><br>≥ 1 признака:<br>• ОРДС<br>• Сепсис<br>• Измененное сознание<br>• Полиорганная недостаточность | Оптимально: поддерживающая терапия в ОРИТ<br><br>ИВЛ<br><br>Предупреждение и лечение ОРДС<br><br>Отслеживать вторичную бактериальную и оппортунистическую инфекцию (аспергиллез)<br><br>Предупреждение последующего фиброза легких | **Ремдесивир** (сострадательное использование)<br>• нагрузочная доза 200 мг в/в в течение 30 минут<br>• далее 100 мг 1 раз в день от 2 до 10 дней<br><br>Если ремдесивир недоступен: рассмотрите применение **(гидрокси)хлорохина** через назогастральный зонд в той же дозировке и под наблюдением, как указано выше. Замените на Ремдесивир, когда он станет доступен.<br><br>Однако, т.к. клиническая эффективность (гидрокси)хлорохина не | **На данный момент ремдесивир в очень ограниченном доступе (длительная отсрочка поставок) и Gilead опубликовали очень строгие условия его использования.**<br><br>**По состоянию на 24 марта это лекарство применяется для сострадательного использования только у детей и беременных женщин.**<br><br>Запросы отправляйте на https://rdvcu.gilead.com/<br><br>**Критерии включения:** |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | NB: продолжаются исследования дексаметазона, тоцилизумаба и т.д. в этой наиболее критической группе | продемонстрирована, требуется осторожность в тяжелых случаях с почечной / печеночной / сердечной недостаточностью и в таких случаях может быть предпочтительнее его неприменение (см выше).<br><br>NB: тоцилизумаб и другие ингибиторы интерлейкина (ИЛ6 или ИЛ1): некоторые предварительные данные из Китая и Италии и очень ограниченый опыт клинического использования в Бельгии предполагают положительный эффект у самых критических пациентов, имеющих персистирующее и черзмерное воспаление, напоминающего синдром высвобождения цитокинов. Однако, на данный момент этот класс препаратов должен быть использован только в клинических испытаниях или в международных когортных исследованиях, если это возможно. Применение этого лекарства может быть рассмотрено индивидуально у пациентов с персистирующим воспалением (т.е. повышенные уровни ИЛ6, СРБ, д-димера, ферритина, ...) без признаков бактериальной суперинфекции / сепсиса и ОРДС, требующего ИВЛ. | Нахождение в ОРИТ + положительный ПЦР на SARS-Cov-2 + ИВЛ<br><br>**Критерии исключения:**<br>- признаки ПОН<br>- потребность в инотропной терапии<br>- клиренс креатинина < 30 мл/мин, диализ или гемофильтрация<br>- уровень трансаминаз более чем в 5 раз превышает верхнюю границу нормы.<br><br>Следует отметить, что ремдесивир включен в перечень препаратов клинического исследования DisCoVeRy.<br><br>Все еще мало информации доступно о лекарственном взаимодействии. Оценка риск/польза должна проводиться индивидуально. Рекомендуется пристальный мониторинг токсичности ремдесивира или снижения эффективности сопутствующих препаратов. Также проверяйте взаимодействие с ремдесивиром на сайте http://www.covid19-druginteractions.org (Liverpool). |

## 4. Примечания

**Примечание 1: Процедуры.**

**Процедура экстренного сострадательного использования** (как указано в статье 107/1 ссылка)

При использовании Ремдесивира для сострадательного использования (заявка в Gilead https://rdvcu.gilead.com), должно быть отправлено уведомление на адрес umn@fagg-afmps.be и в комитет по этике заинтересованной стороны.

Уведомление должно содержать следующую информацию:
• имя спонсора

• имя лечащего врача
• заявление под присягой врача о том, что информированное согласие пациента было получено в соответствии с Законом о правах пациентов от 22 августа 2002 года.
• Показания
• Мотивировка, что без надлежащего лечения смерть пациента наступит в ближайшее время или что риск последствий отсутствия лечения больше, чем риск последствий начала лечения. Пожалуйста, обсудите показания пациента, а также предыдущее лечение, неудовлетворенные потребности и баланс пользы / риска лечения наряду с срочностью этого лечения.

**Импорт** (как указано в ст. 105 ссылка)

Хлорохиновая основа может быть импортирована из Нидерландов (A-CQ 100) или Франции (Nivaquine) по рецепту и заявлению врача (см. Приложение IV к закону о лекарственных средствах) направленых в больничную аптеку. Однако наличие может меняться.

Если у вас есть проблемы с получением лекарств из этого руководства, пожалуйста, напишите на адрес coronashortages@fagg-afmps.be

**Приложение 2: Терапия подтвержденного COVID-19 в некоторых странах Европы**

| Степень тяжести | Италия (протокол Ломбардия) | Франция | Нидерланды | Швейцария |
|---|---|---|---|---|
| Легкая-средняя<br>Не в группе риска | Без антивирусной терапии | Без антивирусной терапии | Без антивирусной терапии | Без антивирусной терапии |
| Легкая-средняя<br>В группе риска | Лопинавир/Ритонавир + Хлорохин или гидроксихлорохин в теч 5-7 дней | Рассмотреть назначение Лопинавира / Ритонавира, продолжительность зависит от наблюдения за секрецией вируса | Рассмотреть назначение хлорохина на 5 дней | ? (не указано) |
| Тяжелая степень | Ремдесивир + Хлорохин или гидроксихлорохин на 5-20 дней (при отсутствии ремдесивира назначить Лопинавир / Ритонавир + Хлорохин) | Ремдесивир; продолжительность зависит от наблюдения за секрецией вируса.<br><br>(без альтернатив) | Хлорохин (600-300 мг в 1 день, 300мг 2 р/день во 2-5 дни)<br><br>2 вариант: Лопинавир / Ритонавир (на 10-14 дней) | Лопинавир / Ритонавир<br><br>(атазанавир / ритонавир как альтернатива) |
| Критическая стадия | Ремдесивир + Хлорохин или гидроксихлорохин на 5-20 дней (при отсутствии ремдесивира | Ремдесивир; продолжительность зависит от наблюдения за секрецией вируса. | Ремдесивир (на 10 дней) + Хлорохин (на 5 дней) | Ремдесивир как препарат первой линии (на 10 дней)<br><br>Лопинавир / Ритонавир |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | назначить Лопинавир / Ритонавир + Хлорохин) | Лопинавир / Ритонавир как альтернатива (зависит от случая) | | (+гидроксихлорохин если пациент моложе 65 лет/без сопутствующих заболеваний) как препараты второй линии (если ремдесивир недоступен). Тоцилизумаб (в случае ПОН и инотропной поддержки) |

ССЫЛКИ


1. Liu Y, Yan L-M, Wan L, Xiang T-X, Le A, Liu J-M, et al. Viral dynamics in mild and severe cases of COVID-19. The Lancet Infectious Diseases 2020; 0. doi:10.1016/S1473-3099(20)30232-2

2. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adultinpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Lancet Published Online First: 11 March 2020. doi:10.1016/S0140-6736(20)30566-3

3. Agostini ML, Andres EL, Sims AC, Graham RL, Sheahan TP, Lu X, et al. Coronavirus Susceptibility to the Antiviral Remdesivir (GS-5734) Is Mediated by the Viral Polymerase and the Proofreading Exoribonuclease. mBio 2018; 9. doi:10.1128/mBio.00221-18

4. Sheahan TP, Sims AC, Graham RL, Menachery VD, Gralinski LE, Case JB, et al. Broad-spectrum antiviral GS-5734 inhibits both epidemic and zoonotic coronaviruses. Sci Transl Med 2017; 9:eaal3653.

5. Sheahan TP, Sims AC, Leist SR, Schäfer A, Won J, Brown AJ, et al. Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV. Nat Commun 2020; 11:222.

6. Gordon CJ, Tchesnokov EP, Feng JY, Porter DP, Gotte M. The antiviral compound remdesivir potently inhibits RNA-dependent RNA polymerase from Middle East respiratory syndrome coronavirus. J Biol Chem 2020; :jbc.AC120.013056.

7. Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. Cell Research 2020; :1–3.

8. Brown AJ, Won JJ, Graham RL, Dinnon KH, Sims AC, Feng JY, et al. Broad spectrum antiviral remdesivir inhibits human endemic and zoonotic deltacoronaviruses with a highly divergent RNA dependent RNA polymerase. Antiviral Res 2019; 169:104541.

9. Vincent MJ, Bergeron E, Benjannet S, Erickson BR, Rollin PE, Ksiazek TG, et al. Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread. Virology Journal 2005; 2:69.

10. Keyaerts E, Vijgen L, Maes P, Neyts J, Van Ranst M. In vitro inhibition of severe acute respiratory syndrome coronavirus by chloroquine. Biochem Biophys Res Commun 2004; 323:264–268.

11. de Wilde AH, Jochmans D, Posthuma CC, Zevenhoven-Dobbe JC, van Nieuwkoop S, Bestebroer TM, et al. Screening of an FDA-Approved Compound Library Identifies Four Small-Molecule Inhibitors of Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Replication in Cell Culture. Antimicrob Agents Chemother 2014; 58:4875–4884.

12. Barnard DL, Day CW, Bailey K, Heiner M, Montgomery R, Lauridsen L, et al. Evaluation of immunomodulators, interferons and known in vitro SARS-coV inhibitors for inhibition of SARScoV replication in BALB/c mice. Antivir Chem Chemother 2006; 17:275–284.

13. Multicenter collaboration group of Department of Science and Technology of Guangdong Province and Health Commission of Guangdong Province for chloroquine in the treatment of novel coronavirus pneumonia. [Expert consensus on chloroquine phosphate for the treatment of novel coronavirus pneumonia]. Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi 2020; 43:E019.12

14. Biot C, Daher W, Chavain N, Fandeur T, Khalife J, Dive D, et al. Design and Synthesis of Hydroxyferroquine Derivatives with Antimalarial and Antiviral Activities. J Med Chem 2006; 49:2845–2849.

15. Yao X, Ye F, Zhang M, Cui C, Huang B, Niu P, et al. In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). Clin Infect Dis Published Online First: 9 March 2020. doi:10.1093/cid/ciaa237

16. Gautret P, Lagier J-C, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. International Journal of Antimicrobial Agents 2020; :105949.

17. Chen F, Chan KH, Jiang Y, Kao RYT, Lu HT, Fan KW, et al. In vitro susceptibility of 10 clinical isolates of SARS coronavirus to selected antiviral compounds. J Clin Virol 2004; 31:69–75.

18. Yamamoto N, Yang R, Yoshinaka Y, Amari S, Nakano T, Cinatl J, et al. HIV protease inhibitor nelfinavir inhibits replication of SARS-associated coronavirus. Biochem Biophys Res Commun 2004; 318:719–725.

19. Chu CM, Cheng VCC, Hung IFN, Wong MML, Chan KH, Chan KS, et al. Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings. Thorax 2004; 59:252–256.

20. Chan JFW, Chan K-H, Kao RYT, To KKW, Zheng B-J, Li CPY, et al. Broad-spectrum antivirals for the emerging Middle East respiratory syndrome coronavirus. Journal of Infection 2013; 67:606–616

21. Chan JF-W, Yao Y, Yeung M-L, Deng W, Bao L, Jia L, et al. Treatment With Lopinavir/Ritonavir or Interferon-β1b Improves Outcome of MERS-CoV Infection in a Nonhuman Primate Model of Common Marmoset. J Infect Dis 2015; 212:1904–1913.

22. The Efficacy of Lopinavir Plus Ritonavir and Arbidol Against Novel Coronavirus Infection - Full Text View - ClinicalTrials.gov. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04252885 (accessed 24 Mar2020).

23. Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, et al. A Trial of Lopinavir–Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. N Engl J Med 2020; :NEJMoa2001282.

24. Organization WH. Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID19 disease is suspected: interim guidance, 13 March 2020. Published Online First: 2020.https://apps.who.int/iris/handle/10665/331446 (accessed 16 Mar2020).

25. Russell CD, Millar JE, Baillie JK. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. Lancet 2020; 395:473–475.

26. Schwartz DA. An Analysis of 38 Pregnant Women with COVID-19, Their Newborn Infants, and Maternal-Fetal Transmission of SARS-CoV-2: Maternal Coronavirus Infections and Pregnancy Outcomes. Arch Pathol Lab Med Published Online First: 17 March 2020. doi:10.5858/arpa.2020-0901-SA

27. Chen H, Guo J, Wang C, Luo F, Yu X, Zhang W, et al. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. The Lancet 2020; 395:809–815.

28. Qiao J. What are the risks of COVID-19 infection in pregnant women? The Lancet 2020; 395:760–762.13

29. CDC. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Centers for Disease Control and Prevention.

2020.https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/prepare/children.html (accessed 24 Mar2020).

30. Dong Y, Mo X, Hu Y, Qi X, Jiang F, Jiang Z, et al. Epidemiological Characteristics of 2143 Pediatric Patients With 2019 Coronavirus Disease in China. Pediatrics 2020; :e20200702.

31. CDC. Coronavirus Disease (COVID-19) and Breastfeeding. Centers for Disease Control and Prevention. 2020.https://www.cdc.gov/breastfeeding/breastfeeding-specialcircumstances/maternal-or-infant-illnesses/covid-19-and-breastfeeding.html (accessed 24 Mar2020).