



СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
НАУК О ЖИЗНИ

Фармакотерапия COVID-19

(на основе временных методических рекомендаций
МЗ РФ от 08.04.2020)

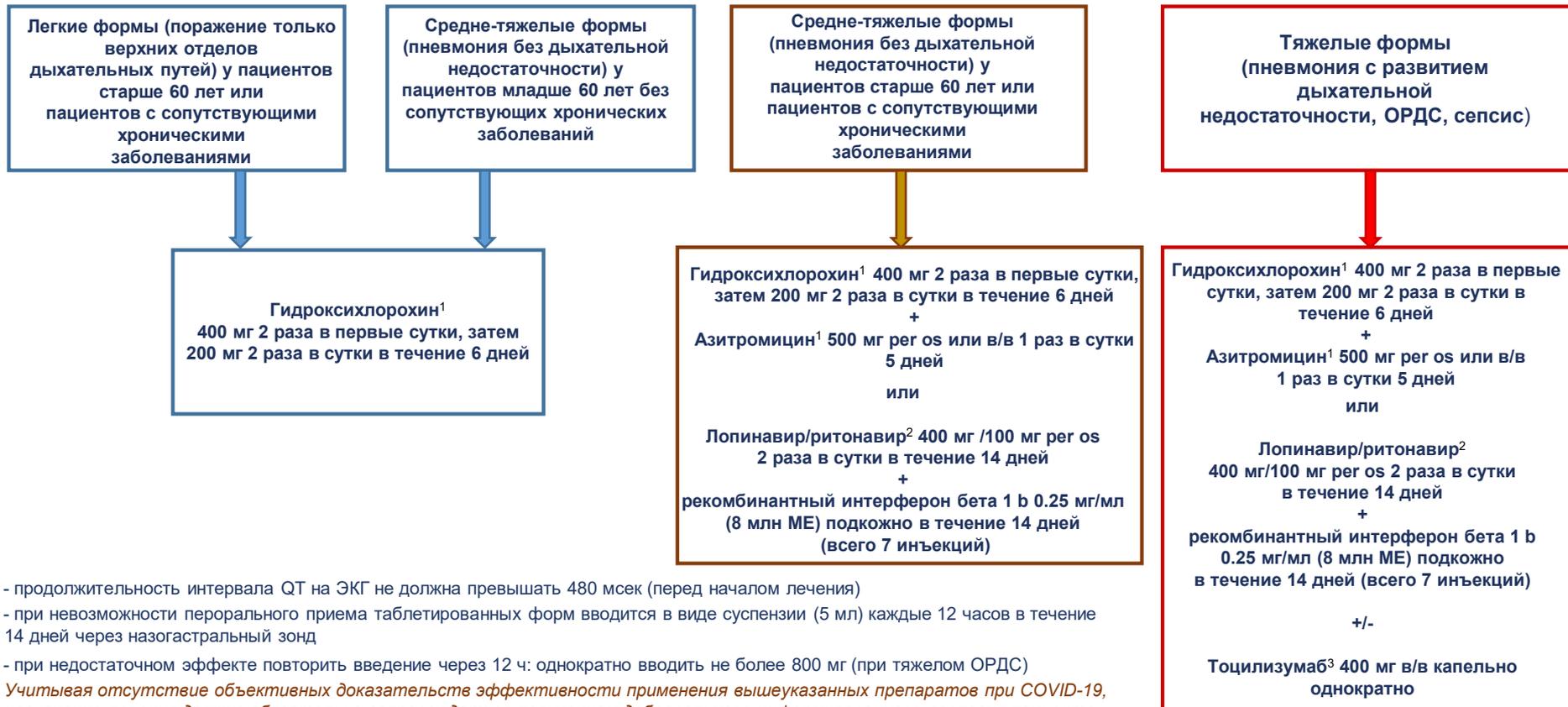


МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Специфическая фармакотерапия с учетом стратификации тяжести состояния



СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
НАУК О ЖИЗНИ



1 - продолжительность интервала QT на ЭКГ не должна превышать 480 мсек (перед началом лечения)

2 - при невозможности перорального приема таблетированных форм вводится в виде суспензии (5 мл) каждые 12 часов в течение 14 дней через назогастральный зонд

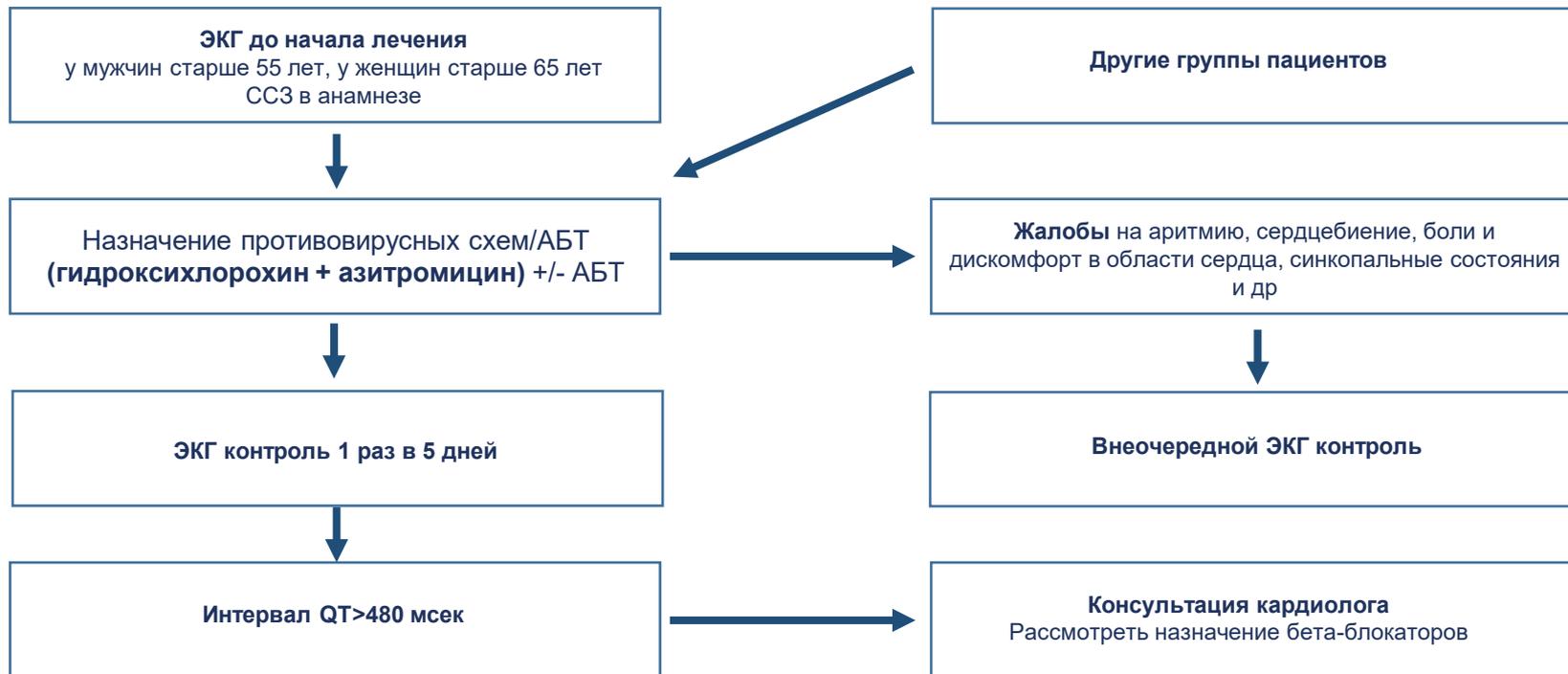
3 - при недостаточном эффекте повторить введение через 12 ч: однократно вводить не более 800 мг (при тяжелом ОРДС)

Учитывая отсутствие объективных доказательств эффективности применения вышеуказанных препаратов при COVID-19, назначение лечения должно обязательно сопровождаться получением добровольного информированного согласия пациента

Контроль кардиотоксичности при применении хлорохина, макролидов, фторхинолонов



СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
НАУК О ЖИЗНИ



Альтернативные схемы: Лопинавир/ритонавир



СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
НАУК О ЖИЗНИ

- Монотерапия лопинавиром/ритонавиром не сокращала сроки госпитализации и не демонстрировала большую эффективность, чем стандартная симптоматическая терапия¹
- Применение рекомендовано при наличии противопоказаний к назначению гидроксихлорохина (нарушения проводимости, длительность QT>500 мс, ретинопатия, постоянный прием противосудорожных препаратов и др)¹
- Противопоказания: тяжелая печеночная недостаточность, одновременное применение препаратов метаболизирующихся СYP3A и др.²

1 - Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19), временные методические рекомендации // Министерство Здравоохранения РФ, Версия 5 (08.04.2020)

2 - Утвержденная Министерством здравоохранения и социального развития РФ инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения (Калетра)

Антибактериальная терапия при осложненных формах инфекции



СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
НАУК О ЖИЗНИ

- Пациентам поступающим с диагнозом «**пневмония тяжелого течения***», до уточнения этиологии показана АБТ¹



* Критерии IDSA/ATS: 1 большой или 3 малых

«Большие» критерии:

- Выраженная ДН, требующая ИВЛ
- Септический шок

«Малые» критерии:

- ЧДД > 30/мин
- РаО₂/FiO₂ ≤ 250
- Мультилобарная инфильтрация
- Нарушение сознания
- Уремия (остаточный азот мочевины ≥ 20 мг/дл)
- Лейкопения (лейкоциты < 4 × 10⁹/л)
- Тромбоцитопения (тромбоциты < 100 × 10⁹/л)
- Гипотермия (< 36°C)
- Гипотензия, требующая интенсивной инфузионной терапии

Антибактериальная терапия при осложненных формах инфекции (2)



- При наличии данных в анамнезе, факторах риска колонизации MRSA – ванкомицин или линезолид^{1,2}
- При наличии факторов риска *Ps. aeruginosa* – цефтазидим, цефоперазон/сульбактам, цефепим^{1,2}
- Бактериологическое исследование рекомендуется у пациентов с диагнозом тяжелая пневмония^{1,3}
- Принятие решения об изменении или отмене АБТ должно быть основано на данных микробиологического исследования и ПЦР¹
- Дополнительные критерии для решения об изменении/отмене АБТ: лейкоцитоз, нейтрофилез, С-рб, прокальцитонин^{2,3,4}

1 - Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19), временные методические рекомендации // Министерство Здравоохранения РФ, Версия 5 (08.04.2020)

2 - Стратегия контроля антимикробной терапии при оказании стационарной медицинской помощи, Российские клинические рекомендации, 2018

3 - Внебольничная пневмония - Клинические рекомендации, МЗ РФ, 2018

4 - Об утверждении алгоритма действий врача при поступлении в стационар пациента с подозрением на внебольничную пневмонию, коронавирусную инфекцию// Приказ ДЗ г. Москвы от 08.04.2020

Лекарственные препараты, которые запрещено или не желательно принимать с этиотропной терапией COVID 19



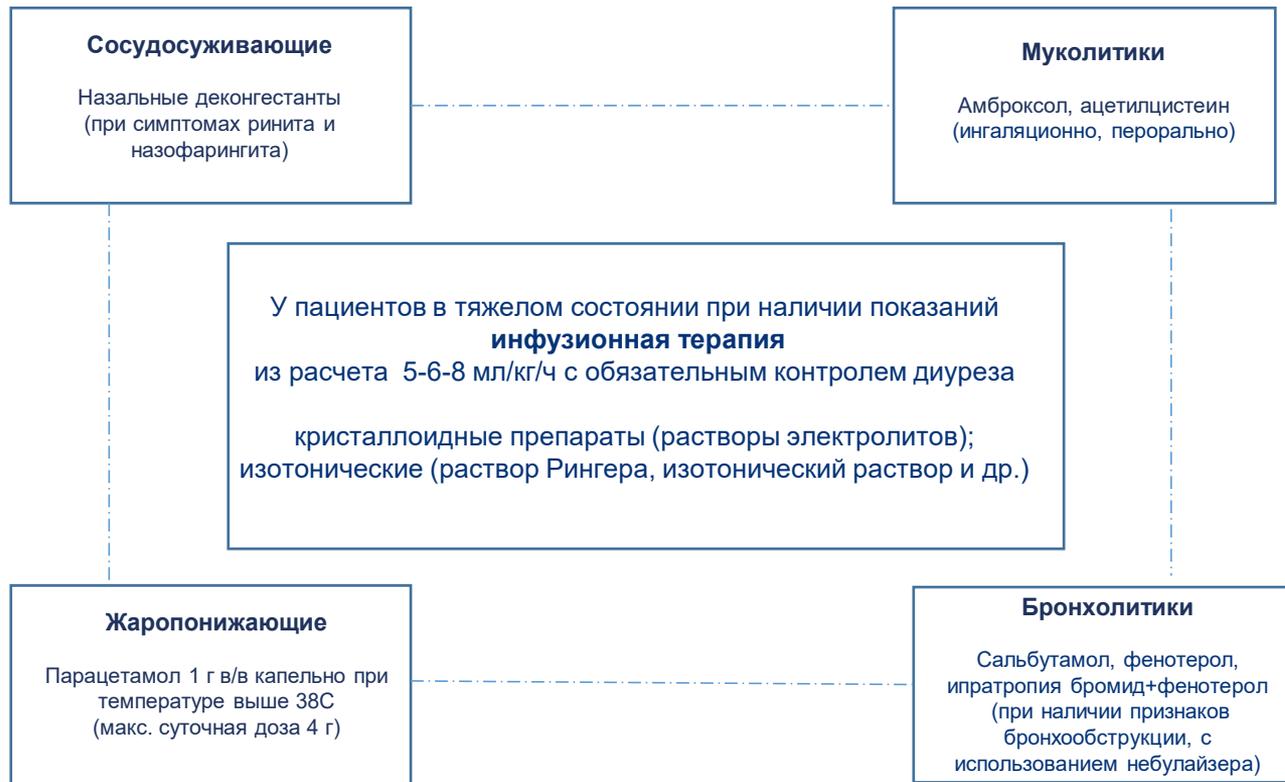
СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
НАУК О ЖИЗНИ

МНН лекарственного препарата	Этиотропная терапия COVID 19	
	Лопинавир/ритонавир	Гидроксихлорохин
Антиаритмики		
Амиодарон	Запрещено	Запрещено
Антимикробные средства		
Рифампицин	Запрещено	Запрещено
Антикоагулянты и антиагреганты		
Апиксабан	Запрещено	Не желательно
Клопидогрел	Запрещено	Не желательно
Ривароксабан	Запрещено	Не желательно
Тикагрелор	Запрещено	Не желательно
Антиконвульсанты		
Карbamазепин	Не желательно	Запрещено
Фенобарбитал	Не желательно	Запрещено
Диуретики		
Эплеренон	Запрещено	Разрешено
Антиангинальные средства		
Ивабрадин	Запрещено	Не желательно
Гиполипидемические средства		
Ловастатин	Запрещено	Разрешено
Симвастатин	Запрещено	Разрешено

Патогенетическая терапия и симптоматическое лечение



СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
НАУК О ЖИЗНИ



Оценка риска ВТЭО и необходимость антикоагулянтной профилактики



Шкала оценки риска ВТЭО у нехирургических больных

Фактор риска	Количество баллов
Активное злокачественное новообразование (метастазы и/или химиотерапия/радиотерапия <6 мес назад)	3
ВТЭО в анамнезе (за исключением тромбоза поверхностных вен)	3
Ограниченная подвижность (постельный режим с выходом в туалет 3 сут и более)	3
Известная тромбофилия (дефекты антитромбина, протеина С или S, фактор V Лейдена, G20210A мутация протромбина, антифосфолипидный синдром)	3
Травма и/или операция менее или равно 1 мес назад	2
Возраст 70 лет и более	1
Сердечная и/или дыхательная недостаточность	1
Инфаркт миокарда или ишемический инсульт	1
Острая инфекция и/или ревматологическое заболевание	1
Ожирение (ИМТ >30 кг/м ²)	1
Продолжение использования гормональной заместительной терапии или пероральных контрацептивов	1

О высоком риске и необходимости профилактики ВТЭО свидетельствует сумма баллов от 4 и более.

Шкала оценки риска крупных кровотечений и клинически значимых кровотечений в стационаре у нехирургических больных

Фактор риска	Количество баллов
Скорость клубочковой фильтрации 30–59 мл/мин	1
Мужской пол	1
Возраст 40–84 года	1,5
Активный рак	2
Ревматоидное заболевание	2
Катетер в центральной вене	2
Госпитализация в отделение интенсивной терапии	2,5
Скорость клубочковой фильтрации <30 мл/мин	2,5
Печеночная недостаточность (МНО >1,5)	2,5
Возраст 85 лет и более	3,5
Тромбоциты в крови менее 50г	4
Кровотечения за 3 мес до госпитализации	4
Активная язва желудка или двенадцатиперстной кишки	4,5

Высокий риск кровотечений (7 баллов и более) не предполагает автоматического отказа от медикаментозной профилактики ВТЭО, но требует более тщательной оценки соотношения пользы и риска подобных вмешательств.

Особенности дозирования низкомолекулярных гепаринов

Режим дозирования низкомолекулярных гепаринов в зависимости от показания

Клинический сценарий	эноксапарин (Клексан)	Надропарин (Фраксипарин)
Профилактика ВТЭО		
Стандартная профилактическая доза	40 мг 1 раз в сутки п/к	0,3-0,6 мл 1 раз в сутки.

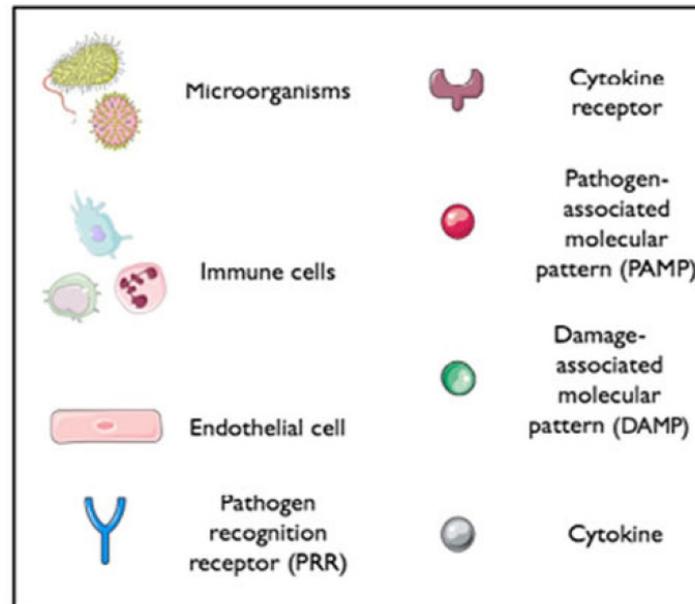
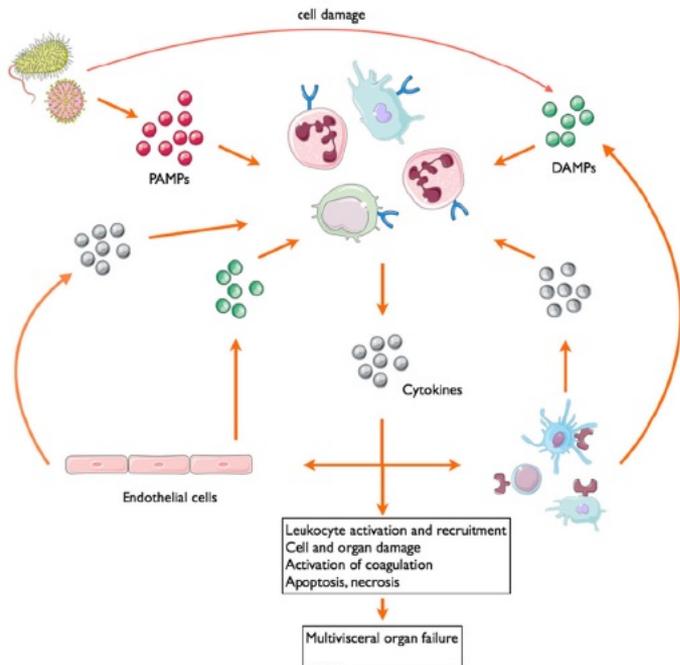
Cytokine Release Syndrome (CRS)



СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
НАУК О ЖИЗНИ

«**Цитокиновый шторм**» (англ. Cytokine Storm, Cytokine Release Syndrome) - форма системной воспалительной реакции организма, характеризующаяся чрезмерным синтезом цитокинов в очаге воспаления посредством механизма положительной обратной связи

Механизм реакции





- Рефрактерная лихорадка (более 38,5 °С на протяжении 7 дней)
- Острый респираторный дистресс синдром (до 50% случаев CRS)
- Панцитопения
- Гиперферритинемия (> 500 мкг/л)
- Повышение сывороточного интерлейкина-6

Рекомендованные схемы лечения CRS при COVID-19



СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
НАУК О ЖИЗНИ

- Тоцилизумаб 400 мг в/в капельно¹ медленно в течение не менее 1 часа (или 8 мг/кг²)
Максимальная разовая доза не более 800 мг.
При недостаточном эффекте повторное введение через 12 ч.
- Глюкокортикостероиды^{1,2}: дексаметазон 10 мг в/в 4 раза в сутки³
метилпреднизолон 1 мг/кг 2 раза в сутки^{3,4}

+

Гидроксихлорохин + Азитромицин¹

или

Лопинавир/ритонавир ± рекомбинантный интерферон бета 1 b^{1,2}

1. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19), временные методические рекомендации // Министерство Здравоохранения РФ, Версия 5 (08.04.2020)

2. Об утверждении алгоритма действий врача при поступлении в стационар пациента с подозрением на внебольничную пневмонию, коронавирусную инфекцию // Приказ ДЗ г. Москвы от 08.04.2020

3. Khadka R. H. et al. Management of cytokine release syndrome: an update on emerging antigen-specific T cell engaging immunotherapies // Immunotherapy. – 2019

4. Справочник по профилактике и лечению COVID-19 Первая клиническая больница. Медицинский Факультет университета Чжэцзян.

Показания к назначению тоцилизумаба (Приказ ДЗ г. Москвы от 06.04.2020)



СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
НАУК О ЖИЗНИ

- Лихорадка 38-39С, в сочетании с повышением С-рб (более 3N), повышением уровня IL-6, интерстициальным поражением легких
- Лихорадка в сочетании с повышением С-рб (более 3N), повышением уровня IL-6, интерстициальное поражение легких с ДН
- Прогрессирование интерстициального поражения легких по данным КТ ОГК, ДН, в сочетании с повышением С-рб (мг/л), повышением уровня IL-6, лихорадкой 38-39С

Тоцилизумаб: побочные эффекты



СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
НАУК О ЖИЗНИ

- Повышение “печеночных” трансаминаз
- Лейкопения, нейтропения
- Повышение АД
- Реакции гиперчувствительности
- Гиперхолестеринемия
- Сыпь, зуд, крапивница и др.



- Multicenter Study on the Efficacy and Tolerability of **Tocilizumab** in the Treatment of Patients With COVID-19 Pneumonia (TOCIVID-19)¹
- An Adaptive Phase 2/3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study Assessing Efficacy and Safety of **Sarilumab** for Hospitalized Patients With COVID-19²
- **Tocilizumab** vs CRRT in Management of Cytokine Release Syndrome (CRS) in COVID-19³
- Treatment of COVID-19 Patients With Anti-interleukin Drugs (**Anakinra, Siltuximab, Tocilizumab**)⁴

1. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04317092>
2. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04315298?term=Sarilumab&cond=COVID&draw=2&rank=1>
3. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04306705?cond=Cytokine+Storm&draw=2&rank=7>
4. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04330638?cond=Cytokine+Release+Syndrome&draw=3&rank=12>

Рекомендованные схемы медикаментозной профилактики COVID-19



СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
НАУК О ЖИЗНИ

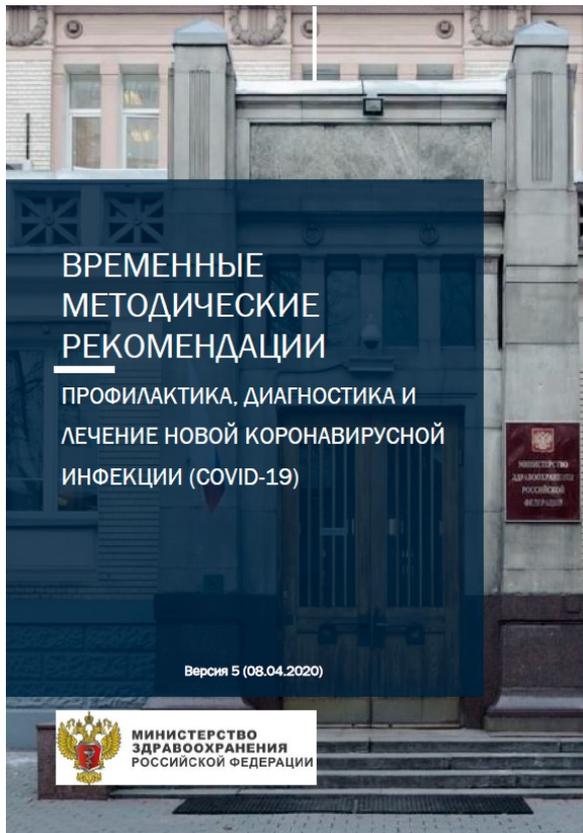
Группа	Рекомендованная схема
Здоровые лица	Рекомбинантный интерферон альфа. Капли или спрей в каждый носовой ход 5 раз в день, до 1 месяца (разовая доза - 3000 МЕ, суточная доза – 15000-18000 МЕ)
Постконтактная профилактика у лиц при единичном контакте с подтвержденным случаем COVID-19	Гидроксихлорохин 1-й день: 400 мг 2 раза (утро, вечер), далее по 400 мг 1 раз в неделю в течение 3 недель
Профилактика COVID-19 у лиц, находящихся в очаге заражения	Гидроксихлорохин 1-й день: 400 мг 2 раза с интервалом 12 ч, далее по 400 мг 1 раз в неделю в течение 8 недель

*Крупных доказательных исследований, касающихся постконтактной профилактики для медицинских работников, не проводилось.

Источники информации



СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
НАУК О ЖИЗНИ



<http://cr.rosminzdrav.ru/>

www.covid19-druginteractions.org

<http://www.chictr.org.cn/>

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

<https://clinicaltrials.gov/>

grls.rosminzdrav.ru

phlebounion.ru

antimicrob.net



Рубрикатор
клинических рекомендаций



COVID-19 Drug Interactions

ChiCTR 中国临床试验注册中心
Chinese Clinical Trial Registry



U.S. FOOD & DRUG
ADMINISTRATION



U.S. National Library of Medicine

ClinicalTrials.gov



Государственный реестр
лекарственных средств



Альянс
клинических
химикоаналитиков
и микробиологов