



«Эволюция рекомендаций по фармакотерапии коронавирусной инфекции»

ГАВРИЛЕНКО Л.Н.

Минск, 27.01.2021г.

**«Дезинформация о коронавирусе может
оказаться самой заразной вещью в этом деле»**

WHO Director General
Д-р Тедрос Адханом Гебрейесус

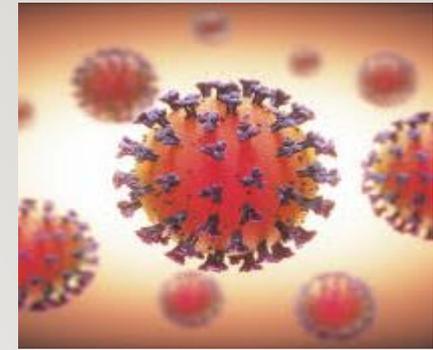


COVID-19 – сегодня



- высокая вариабельность течения заболевания и внелегочных осложнений
- высокая вероятность тяжелых клинических осложнений и исходов
- существенное влияние на прогноз сопутствующих болезней и осложнений
- недостаточность или отсутствие доказательной базы «этиотропной» и патогенетической терапии
- чрезмерное применение антибактериальной терапии на амбулаторном этапе
- широкое off-label применение, «экспериментальное лечение»
- поступательное появление новой информации изменяет подходы к диагностике и терапии

Основные стратегические направления лечения пациентов с COVID-19 включают:



- **прямое подавление способности вируса к репликации**
- **подавление мощной воспалительной реакции в ответ на действие триггера – вируса**
- **устранение гиперкоагуляции, микро- и макро-тромбозов.**
- **предупреждение прогрессирования или смягчение вторичных последствий, органических повреждений и осложнений, вызванных инфекцией COVID-19**
- **поддержание функции жизненно важных органов при развитии осложнений инфекции COVID-19 и критических состояний**
- **синдромальные фармакологические, психологические и психиатрические вмешательства**

Ведение пациентов с COVID-19

Временные рекомендации
27 мая 2020



Всемирная организация
здравоохранения



Ведение пациентов с COVID-19

Временные рекомендации
27 мая 2020



Всемирная организация
здравоохранения

12. Противовирусные препараты, иммуномодуляторы и другие дополнительные методы лечения COVID-19

✘ Не рекомендуется применять следующие препараты для лечения или профилактики COVID-19, вне рамок клинических испытаний:

- Хлорохин и гидроксихлорохин (+/- азитромицин):
- Противовирусные препараты, включая, но не ограничиваясь:
 - Лопинавир/ритонавир
 - Ремдесивир
 - Умифеновир
 - Фавипиравир
- Иммуномодуляторы, включая, но не ограничиваясь:
 - Тоцилизумаб
 - Интерферон-β-1а
- Терапию плазмой крови.

Ведение пациентов с COVID-19

Временные рекомендации
27 мая 2020



Всемирная организация
здравоохранения

Доступ к тому или иному исследуемому препарату вне рамок клинических испытаний возможен при соблюдении следующих критериев: 1) не существует другого доказанного эффективного лечения; 2) невозможно немедленно начать клиническое исследование; 3) согласно лабораторным исследованиям или исследованиям на животных доступны данные, поддерживающие эффективность и безопасность вмешательства, а также использование вмешательства вне клинических испытаний было предложено соответствующим квалифицированным научным консультативным комитетом на основе благоприятных результатов оценки соотношения риска и пользы; 4) официальные органы страны, а также квалифицированный комитет по этике одобрили такое использование; 5) имеются достаточные ресурсы для минимизации рисков; 6) получено информированное согласие пациента; 7) экстренное использование вмешательства отслеживается, а результаты документируются и своевременно передаются широкому медицинскому и научному сообществу (133).

133. Off-label use of medicines for COVID-19. Scientific brief. Geneva: World Health Organization; 2020 (<https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/off-label-use-of-medicines-for-covid-19>, accessed 18 May 2020).

Гидроксихлорохин, Хлорохин, Мефлохин

- **Механизм действия** противомаларийных препаратов при вирусных заболеваниях недостаточно изучен, опубликованы ряд исследований о возможных вариантах воздействия. Наряду с антималярийным и **иммуномодулирующим и противовоспалительным эффектами** продемонстрирована способность аминохинолиновых препаратов подавлять развитие грибковой и вирусной инфекции, в том числе широкого спектра **РНК-содержащих вирусов, вируса иммунодефицита человека, SARS-CoV-1.**
- В исследованиях **in vitro**: противовирусная активность хлорохина/гидроксихлорохина/мефлохина реализуется через увеличение эндосомального рН, что препятствует слиянию вируса с клеткой, а также за счет влияния на процессы гликозилирования рецепторов, таким образом блокируется проникновение вируса в клетку и его репликация.

Гидроксихлорохин, Хлорохин, Мефлохин

Комбинация с препаратами **цинка (75-100 мг/сут (ацетат, глюконат или пиколинат))** усиливает противовирусный, иммуномодулирующий и противовоспалительный эффекты

de Velthuis AJ, van den Worm SH. Zn²⁺ inhibits Coronavirus and Arterivirus RNA polymerase activity In Vitro and Zinc ionophores block the replication of these viruses in cell culture. PLoS Pathog 2010; 6:e1001176.

Hemila H. Zinc lozenges and the common cold: a meta-analysis comparing zinc acetate and zinc gluconate, and the role of zinc dosage. J Royal Soc Med Open 2017; 8:1-7.

Singh M, Das RR. Zinc for the common cold. Cochrane Database of Syst Rev 2013; 6:CD001364.

Hoeger J, Simon TP, Beeker T et al. Persistent low serum zinc is associated with recurrent sepsis in critically ill patients - A pilot study. PloS ONE 2017; 12:e0176069.

Гидроксихлорохин, Хлорохин, Мефлохин



Клиническое исследование препаратов для лечения COVID-19 «Solidarity»

ВОЗ прекратила научные изыскания в группе лечения гидроксихлорохином в рамках исследования эффективных препаратов для борьбы с COVID-19 «Solidarity» в связи с тем, что применение гидроксихлорохина не приводило к сокращению смертности среди госпитализированных пациентов с COVID-19 по сравнению со стандартом оказания помощи.



МІНІСТЭРСТВА
АХОВЫ ЗДАРОЎЯ
РЭСПУБЛІКІ БЕЛАРУСЬ

МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

ЗАГАД

ПРИКАЗ

11.11.2020 № 1195

г. Мінск

г. Минск

11.1. При лечении пациентов со среднетяжелыми и тяжелыми формами внебольничной пневмонии с инфекцией COVID-19 в стационарных условиях, с учетом сопутствующих заболеваний, назначаются:

Гидроксихлорохин 200 мг, по 1 таб. 2 раза в сутки 6-10 дней перорально;

Альтернативой Гидроксихлорохину является Хлорохина фосфат 250 мг, по 2 таб. 2 раза в сутки 6 дней, назначаемый в режиме монотерапии (без азитромицина).

До первого приема назначенного лекарственного средства Гидроксихлорохин/Хлорохин пациенту осуществляется ЭКГ с целью контроля за динамикой скорректированного интервала QTc и оперативного устранения причин, вызвавших нарушение проводимости.

Назначение лекарственных средств Гидроксихлорохина/ Хлорохина фосфат для лечения инфекции COVID-19 осуществляется посредством проведения врачебного консилиума, с информированным согласием пациента или его законных представителей (приложение 7 настоящих Рекомендаций), со строгим контролем безопасности лечения. Необходимо учесть применение у пациента иных лекарственных средств, удлиняющих интервал QT (в том числе, макролидных антибиотиков – кларитромицин, азитромицин и респираторных фторхинолонов – левофлоксацин, моксифлоксацин) и обеспечить контроль показателей калия в биохимическом анализе крови.

Гидроксихлорохин, Хлорохин, Мефлохин

- **Факторы риска аритмий: гипокалиемия, гипомагниемия, лихорадка и системное воспаление**

Рекомендовано:

- воздерживаться от назначения в случаях с исходным удлинением интервала QT или с известным врожденным синдромом удлинения QT;
- контролировать сердечный ритм и интервал QT и отменять гидроксихлорохин и азитромицин, если QTc превышает 500 мс;
- **корректировать гипокалиемию** до уровней более 4 мэкв/л и гипомагниемию до уровня более 2 мг / дл; а также избегать других препаратов, пролонгирующих QTc, когда это возможно.

Предотвратить гипомагниемию (которая увеличивает цитокиновый шторм и продлевает QT). (поддерживать Mg от 2,0 до 2,4 ммоль / л).

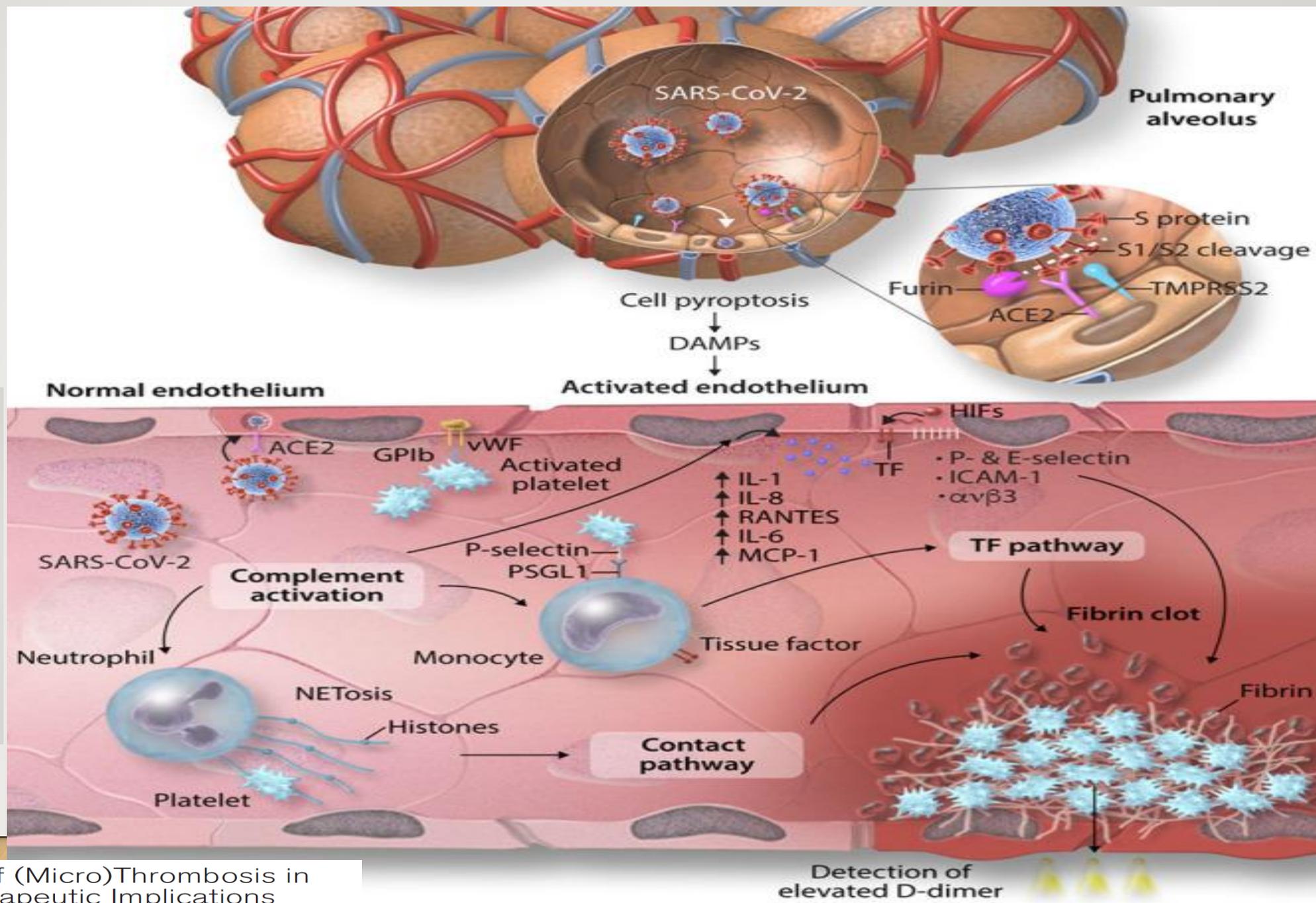
Гидроксихлорохин, Хлорохин, Мефлохин

- По совокупности данных исследований **максимальная польза применения гидроксихлорохина - на ранних стадиях заболевания**, в т.ч. при наличии факторов риска неблагоприятного течения коронавирусной инфекции:
- *возраст старше 60 лет, сахарный диабет, морбидное ожирение, хронические сердечно-сосудистые заболевания с сердечной недостаточностью, хронические заболевания легких, онкологические заболевания, иммуносупрессия.*
- **Назначение должно осуществляться посредством проведения врачебного консилиума и при обязательном наличии информированного согласия пациента или его законных представителей, и при условии возможности проведения мониторинга безопасности**

Три основных патологических процесса приводят к полиорганной недостаточности и смерти при COVID-19:

- 1. Гипервоспаление** («цитокиновый шторм») - это нарушение регуляции иммунной системы, клетки которой проникают и повреждают множество органов, а именно легких, почек и сердца. В настоящее время широко распространено мнение, что SARS-CoV-2 вызывает aberrантную активацию Т-лимфоцитов и макрофагов, что приводит к «цитокиновому шторму».
- 2. Гиперкоагуляция** (повышенная свертываемость) - нарушение регуляции иммунной системы повреждает эндотелий и активизирует свертываемость крови, вызывая образование микро- и макро-тромбов. Активация свертывания может происходить непосредственно из-за повышенной экспрессии фактора Ха, а также эндотелиального повреждения с высвобождением крупных агрегатов фактора Виллебранда. Эти сгустки крови ухудшают кровоток.
- 3. Тяжелая гипоксемия** (низкий уровень кислорода в крови) - воспаление легких, вызванное цитокиновым штормом, вместе с микротромбозом в малом круге кровообращения серьезно ухудшает поглощение кислорода, что приводит к нарушению оксигенации.

Proposed mechanisms of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) transmission, and coronavirus disease 2019 (COVID-19)-associated thrombosis.



Ингибиторы киназ и провоспалительных цитокинов в терапии COVID-19

Ключевые цитокины, обеспечивающие гипервоспаление у пациентов с COVID-19:

ИЛ-1 и ИЛ-6., индуцируют синтез ферритина, высокий уровень, которого ассоциируются с САМ/ГЛГ и смертностью пациентов с COVID-19.

Янус-киназы (JAK – семейство ферментов) регулируют трансдукцию сигнала в иммунные клетки.

Ингибирование цитокинов и активности янус-киназ играет важную роль в блокировании цитокинового шторма.

Ведение пациентов с COVID-19

Временные рекомендации
27 мая 2020



Всемирная организация
здравоохранения

12. Противовирусные препараты, иммуномодуляторы и другие дополнительные методы лечения COVID-19



Не рекомендуется применять следующие препараты для лечения или профилактики COVID-19, вне рамок клинических испытаний:

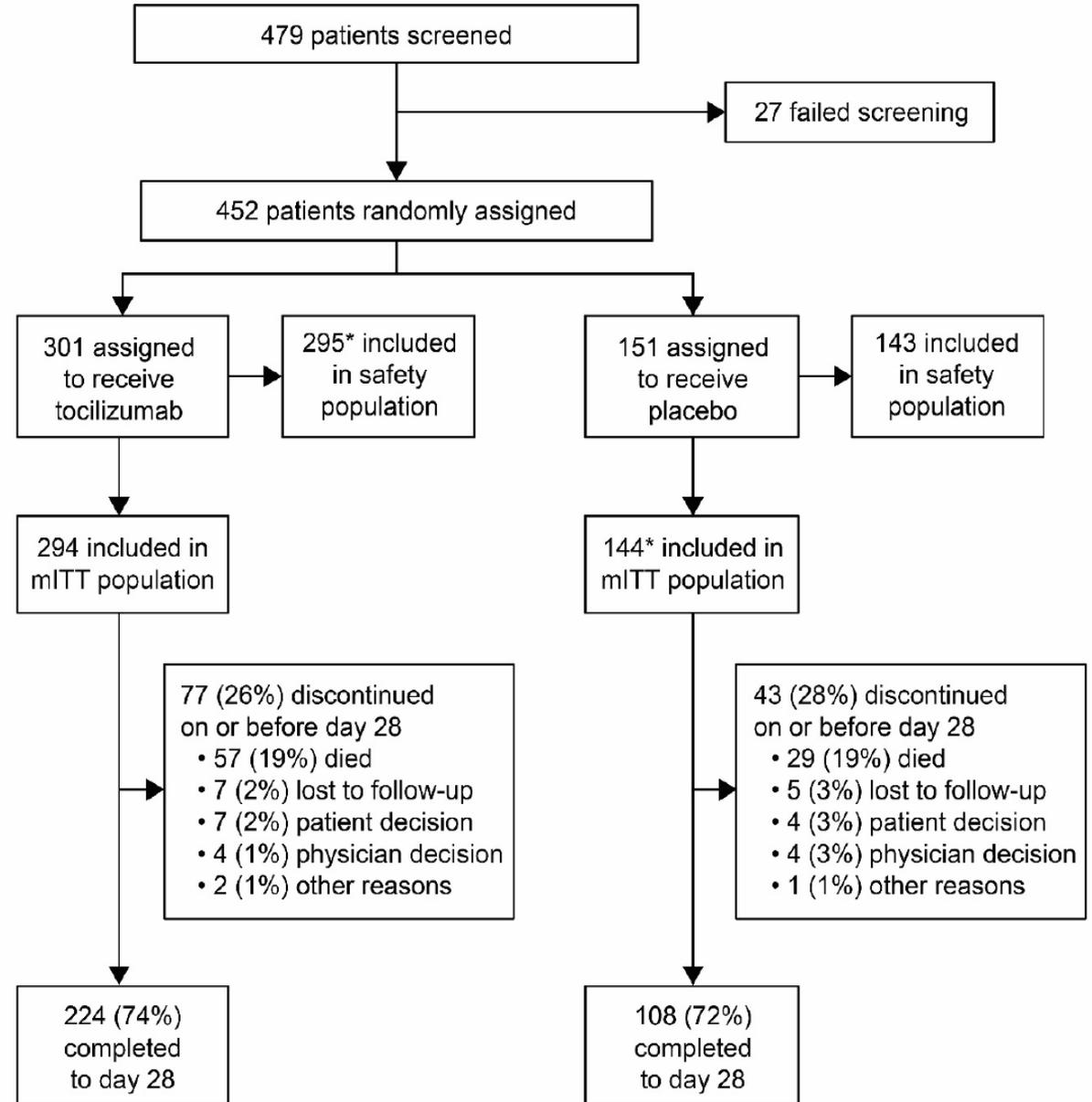
- Хлорохин и гидроксихлорохин (+/- азитромицин);
- Противовирусные препараты, включая, но не ограничиваясь:
 - Лопинавир/ритонавир
 - Ремдесивир
 - Умифеновир
 - Фавипиравир
- Иммуномодуляторы, включая, но не ограничиваясь:
 - Тоцилизумаб
 - Интерферон- β -1a
- Терапию плазмой крови.

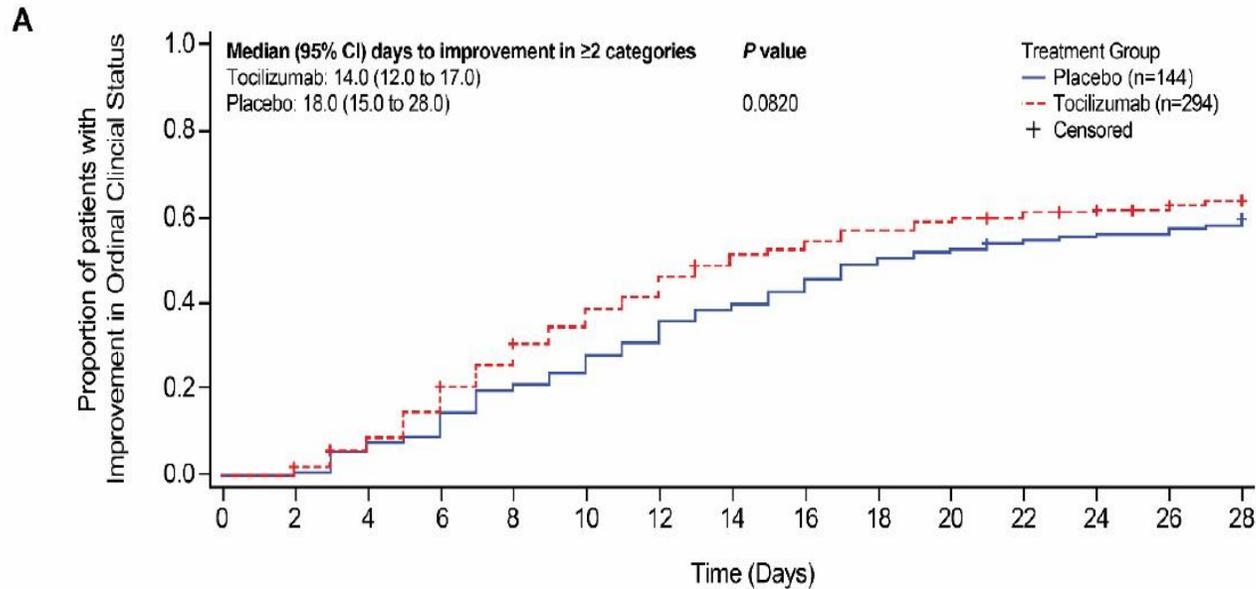
Tocilizumab in Hospitalized Patients With COVID-19 Pneumonia

Ivan Rosas, Norbert Bräu, Michael Waters, Ronaldo C. Go, Bradley D. Hunter, Sanjay Bhagani, Daniel Skiest, Mariam S. Aziz, Nichola Cooper, Ivor S. Douglas, Sinisa Savic, Taryn Youngstein, Lorenzo Del Sorbo, Antonio Cubillo Gracian, David J. De La Zerda, Andrew Ustianowski, Min Bao, Sophie Dimonaco, Emily Graham, Balpreet Matharu, Helen Spotswood, Larry Tsai, Atul Malhotra

doi: <https://doi.org/10.1101/2020.08.27.20183442>

In this randomized placebo-controlled trial in hospitalized COVID-19 pneumonia patients, tocilizumab did not improve clinical status or mortality. Potential benefits in time to hospital discharge and duration of ICU stay are being investigated in ongoing clinical trials



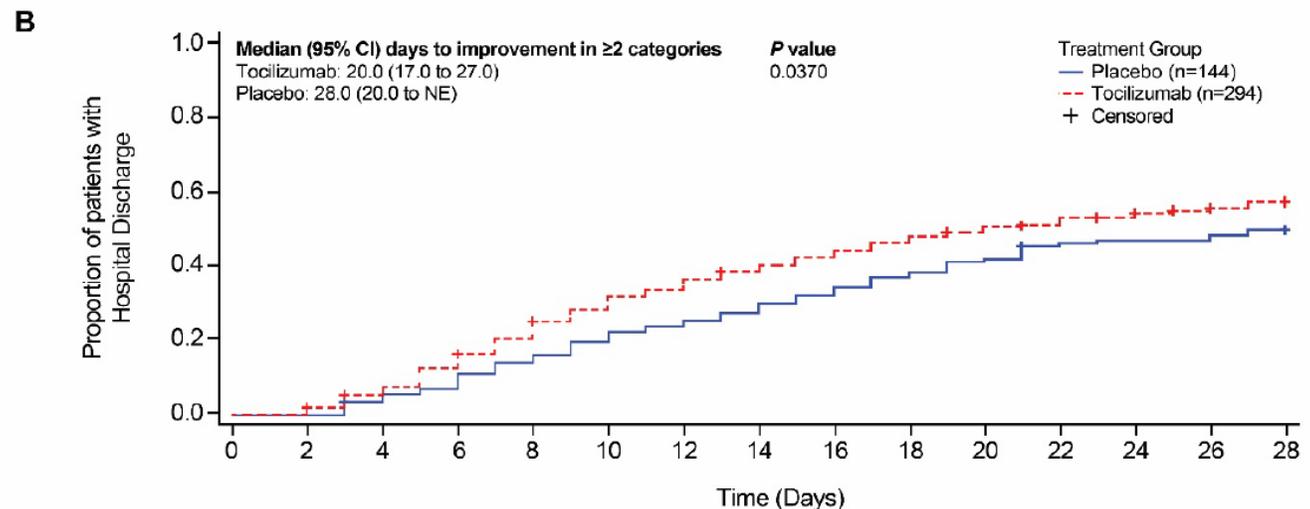


Patients remaining at risk

Placebo	144	144	135	130	115	109	99	88	82	73	69	65	63	62	59
Tocilizumab	294	294	275	248	216	189	169	148	137	124	118	115	110	107	99

Клинический статус на 28-й день не был статистически значимо улучшен для тоцилизумаба по сравнению с плацебо ($P=0,36$). Медиана (95% Ди) порядковых значений шкалы на 28-й день: 1,0 (1,0-1,0) для тоцилизумаба и 2,0 (1,0 - 4,0) для плацебо (отношение шансов 1,19 [0,81 - 1,76]). На 28-й день не было никакой разницы в смертности между тоцилизумабом (19,7%) и плацебо (19,4%) (разница 0,3% [95% Ди от - 7,6 до 8,2]; номинальный $P=0,94$).

Медиана времени до выписки из стационара при применении тоцилизумаба была на 8 дней короче, чем при применении плацебо (20,0 и 28,0 соответственно; номинальный $P=0,037$; отношение рисков 1,35 [95% Ди 1,02-1,79]). Медиана продолжительности пребывания в отделении интенсивной терапии тоцилизумабом была на 5,8 дня короче, чем плацебо (9,8 и 15,5 соответственно; номинальный $P=0,045$). В группе безопасности серьезные нежелательные явления имели место у 34,9% из 295 пациентов в группе тоцилизумаба и у 38,5% из 143 пациентов в группе плацебо.



Patients remaining at risk

Placebo	144	144	138	133	123	115	109	104	97	90	84	76	74	74	70
Tocilizumab	294	294	276	255	231	208	192	176	165	153	145	139	132	124	114

Ингибиторы киназ и провоспалительных цитокинов в терапии COVID-19

- Таргетную терапию ингибиторами ИЛ-6 (тоцилизумабом или сарилумабом) или ИЛ-1 β (канакинумабом) в комбинации с ГК рекомендуется инициировать до развития тяжелого поражения легких с целью предотвращения развития полиорганной недостаточности.





МІНІСТЭРСТВА
АХОВЫ ЗДAROЎЯ
РЭСПУБЛІКІ БЕЛАРУСЬ

МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

ЗАГАД

ПРИКАЗ

11.11.2020 № 1195

г. Мінск

г. Минск

11.5. Терапію інгібітарамі ІЛ-6 рэкамендуецца ініцыіраваць до развіцця цяжэлага паражэня лёгкіх с цэлю подавлэня цытокінавога шторма і прэдатвараэня развіцця поліарганнай недастаточнасьці.

Тоцилизумаб – риск вторичных инфекций

Серьезные инфекции, включая летальные исходы (*при длительном применении*) – 4,7 случая на 100 пациенто/лет

Активный туберкулез различной локализации

Инвазивные инфекции легких (кандидоз, аспергиллез, кокцидиоидомикоз, пневмоцистная пневмония)

Флегмона, простой герпес, гастроэнтерит, дивертикулит, сепсис

У пациентов с COVID-19 инфекцией описаны:

инвазивные инфекции легких (кандидоз, аспергиллез, кандидемия (6,9%), кокцидиоидомикоз, пневмоцистная пневмония)

Вторичная бактериемия (64.3% vs. 31.3%, p=0.010)

Грибковые инфекции (7.1% vs. 0%, p=0.096)

МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ

Противопоказан при тяжелой нейтропении (< 500/мкл), тромбоцитопении (< 50.000/мкл), иммуносупрессивная терапия.

Минимизации риска (тщательный уход, сосудистые и мочевые катетеры, дренажи)

Регулярный мониторинг состояния (биомаркеры бактериального воспаления)

Ранняя диагностика

Назначение специфической терапии

Контроль реактивации латентных инфекций (ХВГ В, туберкулез)

Ведение пациентов с COVID-19

Временные рекомендации
27 мая 2020



Всемирная организация
здравоохранения

13. Терапия кортикостероидами и COVID-19

 Не рекомендуется рутинное использование системных кортикостероидов для лечения вирусной пневмонии.

2. Из-за недостаточной эффективности и потенциального вреда следует избегать рутинного применения кортикостероидов, если отсутствуют более важные показания для назначения, которыми являются: обострение бронхиальной астмы или ХОБЛ, септический шок, ОРДС. Для отдельных пациентов требуется проводить анализ соотношения пользы и риска.

EVMS

MEDICAL GROUP

EVMS CRITICAL CARE COVID-19 MANAGEMENT PROTOCOL

Developed and updated by Paul Marik, MD
Chief of Pulmonary and Critical Care Medicine
Eastern Virginia Medical School, Norfolk, VA
October 22nd, 2020

Следует признать, что
кортикостероиды являются
единственной терапией,
доказавшей снижение
смертности у пациентов с
COVID-19

MATH+
HOSPITAL TREATMENT PROTOCOL FOR COVID-19

Intravenous **M**ethylprednisolone
High Dose Intravenous **A**scorbic Acid (Vitamin C)
Thiamine (Vitamin B1)
Low Molecular Weight **H**eparin
+
Statin - Zinc - Vitamin D - Famotidine - Melatonin - Magnesium

FLCCC
ALLIANCE

Front Line Covid-19
Critical Care Alliance

www.covid19criticalcare.com

Effect of Dexamethasone in Hospitalized Patients with COVID-19 – Preliminary Report

Running title: Dexamethasone for COVID-19 – Preliminary Report

RECOVERY Collaborative Group*

16 June 2020

у пациентов, госпитализированных с COVID-19, дексаметазон снижал 28-дневную смертность среди тех, кто получал инвазивную искусственную вентиляцию легких или кислород при рандомизации, но не среди пациентов, не получавших респираторную поддержку.

ABSTRACT

Background: Coronavirus disease 2019 (COVID-19) is associated with diffuse lung damage. Corticosteroids may modulate immune-mediated lung injury and reducing progression to respiratory failure and death.

Methods: The Randomised Evaluation of COVID-19 therapy (RECOVERY) trial is a randomized, controlled, open-label, adaptive, platform trial comparing a range of possible treatments with usual care in patients hospitalized with COVID-19. We report the preliminary results for the comparison of dexamethasone 6 mg given once daily for up to ten days vs. usual care alone. The primary outcome was 28-day mortality.

Results: 2104 patients randomly allocated to receive dexamethasone were compared with 4321 patients concurrently allocated to usual care. Overall, 454 (21.6%) patients allocated dexamethasone and 1065 (24.6%) patients allocated usual care died within 28 days (age-adjusted rate ratio [RR] 0.83; 95% confidence interval [CI] 0.74 to 0.92; $P < 0.001$). The proportional and absolute mortality rate reductions varied significantly depending on level of respiratory support at randomization (test for trend $p < 0.001$): Dexamethasone reduced deaths by one-third in patients receiving invasive mechanical ventilation (29.0% vs. 40.7%, RR 0.65 [95% CI 0.51 to 0.82]; $p < 0.001$), by one-fifth in patients receiving oxygen without invasive mechanical ventilation (21.5% vs. 25.0%, RR 0.80 [95% CI 0.70 to 0.92]; $p = 0.002$), but did not reduce mortality in patients not receiving respiratory support at randomization (17.0% vs. 13.2%, RR 1.22 [95% CI 0.93 to 1.61]; $p = 0.14$).

Conclusions: In patients hospitalized with COVID-19, dexamethasone reduced 28-day mortality among those receiving invasive mechanical ventilation or oxygen at randomization, but not among patients not receiving respiratory support.

Trial registrations: The RECOVERY trial is registered with ISRCTN (50189673) and clinicaltrials.gov (NCT04381936).

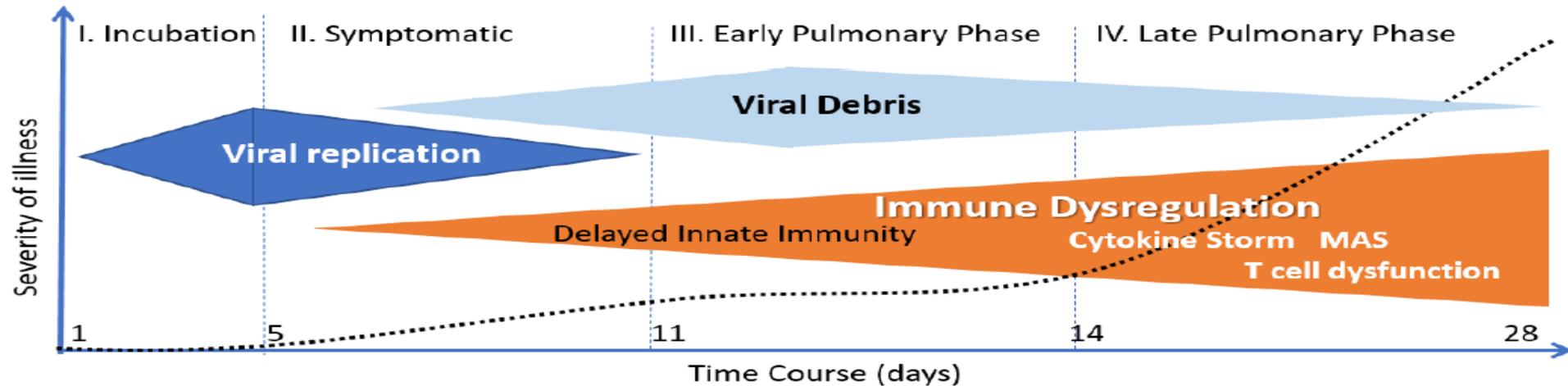
Funding: Medical Research Council and National Institute for Health Research (Grant ref: MC PC 19056).

EVMS COVID-19 MANAGEMENT PROTOCOL

An overview of the MATH+ and I-MASK+ Protocols

Developed and Updated by Paul Marik, MD, FCP (SA), FRCP (C), FCCP, FCCM.
 Professor of Medicine, Chief of Pulmonary and Critical Care Medicine
 Eastern Virginia Medical School
 December 27th, 2020

**THIS IS A STEROID RESPONSIVE DISEASE:
 HOWEVER, TIMING IS CRITICAL**



	+	++	+++	++++
Ground-glass infiltrates				
Clinical Symptoms	Fever, malaise, cough, headache, diarrhea	SOB – Mild hypoxia ≤4 L/min N/C & aSat < 94%	Progressive hypoxia	
Treatment approach	Antiviral Rx		Anti-inflammatory Rx	
Potential therapies	? Interferon-α	Methylprednisolone 40mg q 12 inc. to 80 mg q 12 if reqd.		
	ASA	Enoxaparin 60 mg/day	Enoxaparin 1mg/kg s/c q 12	
	IVERMECTIN 12mg	IVERMECTIN 12mg x 2		
	Quercetin + Zinc + Vit C + Vit D	Quercetin + Zinc + Vitamin D + IV Vitamin C		

Сравнение метилпреднизолона, дексаметазона и гидрокортизона – Number Need to Treat (NNT)

EVMS COVID-19 MANAGEMENT PROTOCOL

An overview of the MATH+ and I-MASK+ Protocols

Developed and Updated by Paul Marik, MD, FCP (SA), FRCP (C), FCCP, FCCM.
 Professor of Medicine, Chief of Pulmonary and Critical Care Medicine
 Eastern Virginia Medical School
 December 27th, 2020

PUBLISHED RCT'S/COHORT STUDIES OF CORTICOSTEROID THERAPY IN COVID-19		ABSOLUTE DIFFERENCE IN MORTALITY RATE (Rx Group vs. Control Group)	ESTIMATED NUMBER NEEDED TO TREAT TO SAVE ONE LIFE
METHYLPREDNISONE – HOSPITAL PATIENTS (Edalatifard et al, Iran)		5.9% vs. 42.9%	2.7
METHYLPREDNISONE – ICU PATIENTS (Salton et al, Italy)		7.2% vs. 23.3%	6.2
METHYLPREDNISONE – HOSPITAL PATIENTS, (Fadel et al, USA)		13.6% vs. 26.3%	7.8
METHYLPREDNISONE- ARDS PATIENTS (Wu C et al- China)		46.0% vs. 61.8%	6.3
METHYLPREDNISONE - Pts on oxygen – (Fernandez-Cruz, Spain)		13.9% vs. 23.9%	10.0
CoDEX –DEXAMETHASONE - MECHANICAL VENTILATION		56.3% vs 61.5%	19.2
RECOVERY TRIAL (DEXAMETHASONE)	PTS ON OXYGEN	23.3% vs. 26.2%	28.6
	PTS ON MV	29.3% vs. 41.4%	8.4
HYDROCORTISONE -CAPE-COVID – ICU Patients (Dequin et al France)		14.7% vs 27.4%	7.9
HYDROCORTISONE –REMAP-CAP – ICU patients		28%% vs 33%	20.0



- **Recommendations:** The panel made two recommendations: a strong recommendation for systemic (i.e. intravenous or oral) corticosteroid therapy (e.g. 6 mg of dexamethasone orally or intravenously daily or 50 mg of hydrocortisone intravenously every 8 hours) for 7 to 10 days in patients with severe and critical COVID-19, and a conditional recommendation not to use corticosteroid therapy in patients with non-severe COVID-19.

Recommendation 1:

We recommend systemic corticosteroids rather than no systemic corticosteroids for the treatment of patients with severe and critical COVID-19 (strong recommendation, based on moderate certainty evidence).

Recommendation 2:

We suggest not to use corticosteroids in the treatment of patients with non-severe COVID-19 (conditional recommendation, based on low certainty evidence).



МІНІСТЭРСТВА
АХОВЫ ЗДАРОЎЯ
РЭСПУБЛІКІ БЕЛАРУСЬ

МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

ЗАГАД

ПРИКАЗ

11.11.2020 № 1195

г. Мінск

г. Минск

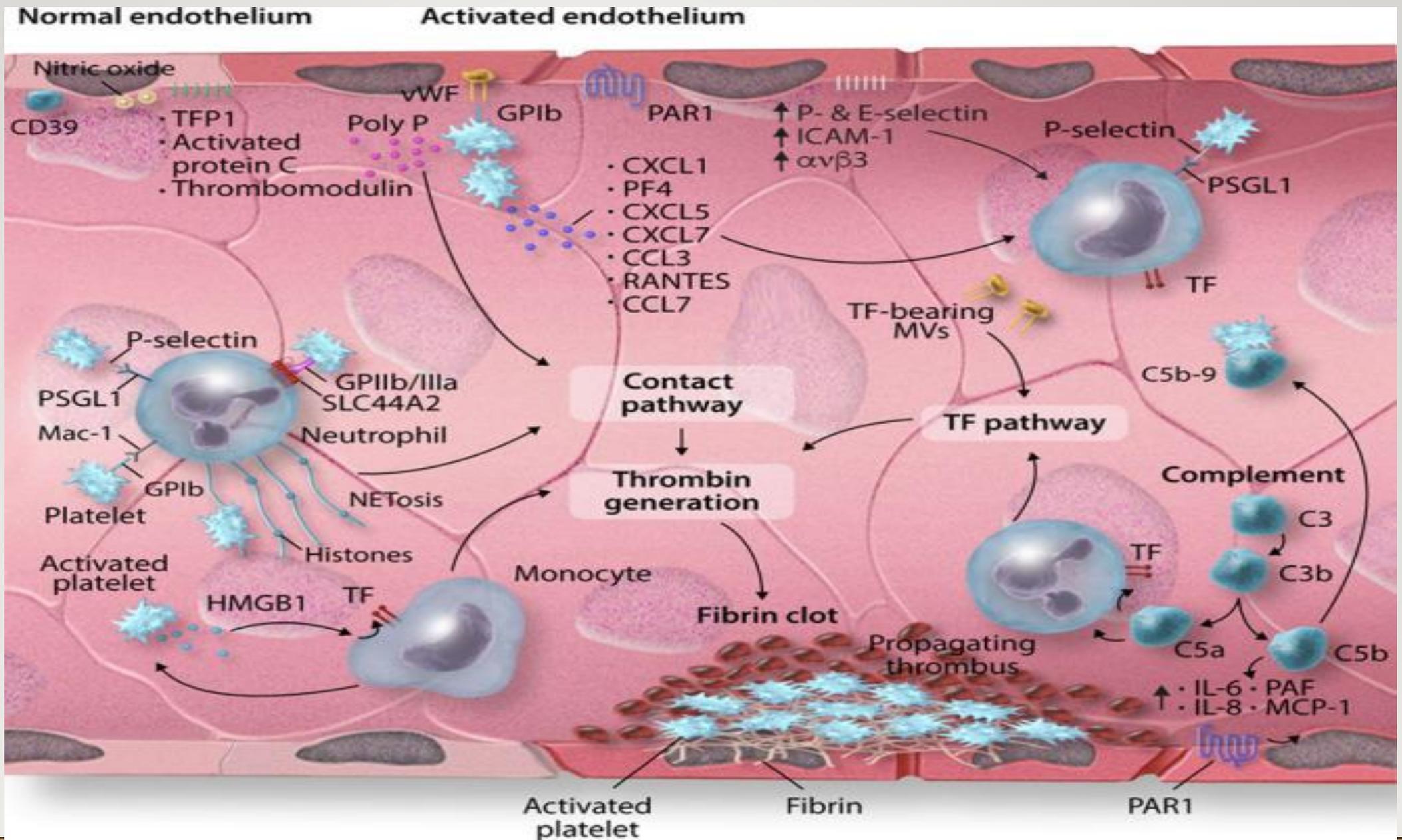
11.7. Назначение глюкокортикоидов.

Глюкокортикоиды могут быть назначены пациентам в отделениях анестезиологии и реанимации и общесоматических отделениях больничных организаций здравоохранения.

В общесоматическом отделении глюкокортикоиды могут быть назначены пациентам с подтвержденной инфекцией COVID-19 и двухсторонним поражением легких (по результатам КТ грудной клетки или рентгенографии грудной клетки), нуждающимся в подаче кислорода через носовые канюли не менее 5л/мин в прон-позиции и сохранении SpO₂ не выше 92%.

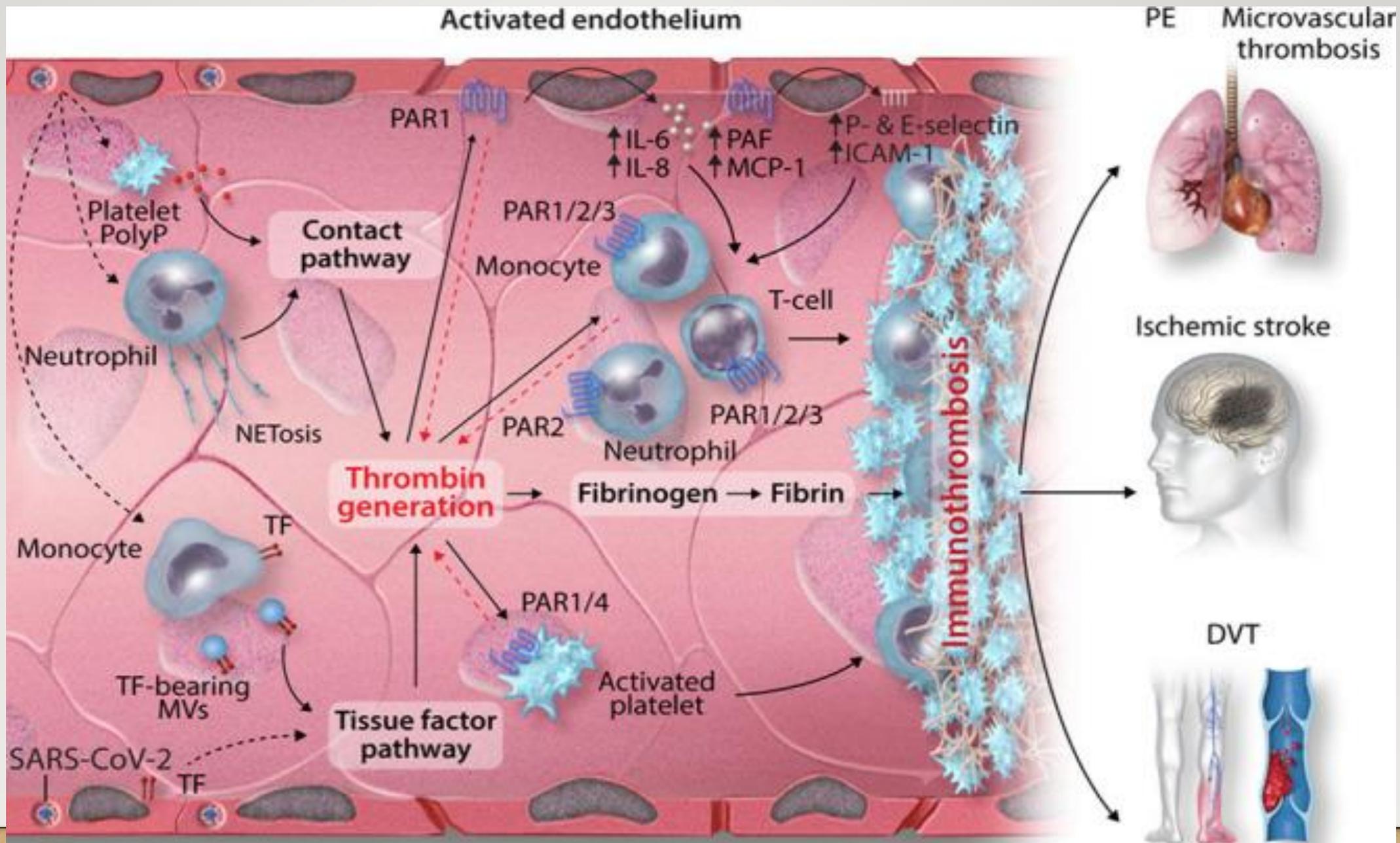
Три основных патологических процесса приводят к полиорганной недостаточности и смерти при COVID-19:

- 1. Гипервоспаление** («цитокиновый шторм») - нарушение регуляции иммунной системы, клетки которой проникают и повреждают множество органов, а именно легких, почек и сердца. В настоящее время широко распространено мнение, что SARS-CoV-2 вызывает aberrantную активацию Т-лимфоцитов и макрофагов, что приводит к «цитокиновому шторму».
- 2. Гиперкоагуляция** (повышенная свертываемость) - нарушение регуляции иммунной системы повреждает эндотелий и активизирует свертываемость крови, вызывая образование микро- и макро-тромбов. Активация свертывания может происходить непосредственно из-за повышенной экспрессии фактора Ха, а также эндотелиального повреждения с высвобождением крупных агрегатов фактора Виллебранда. Эти сгустки крови ухудшают кровоток.
- 3. Тяжелая гипоксемия** (низкий уровень кислорода в крови) - воспаление легких, вызванное цитокиновым штормом, вместе с микротромбозом в малом круге кровообращения серьезно ухудшает поглощение кислорода, что приводит к нарушению оксигенации.



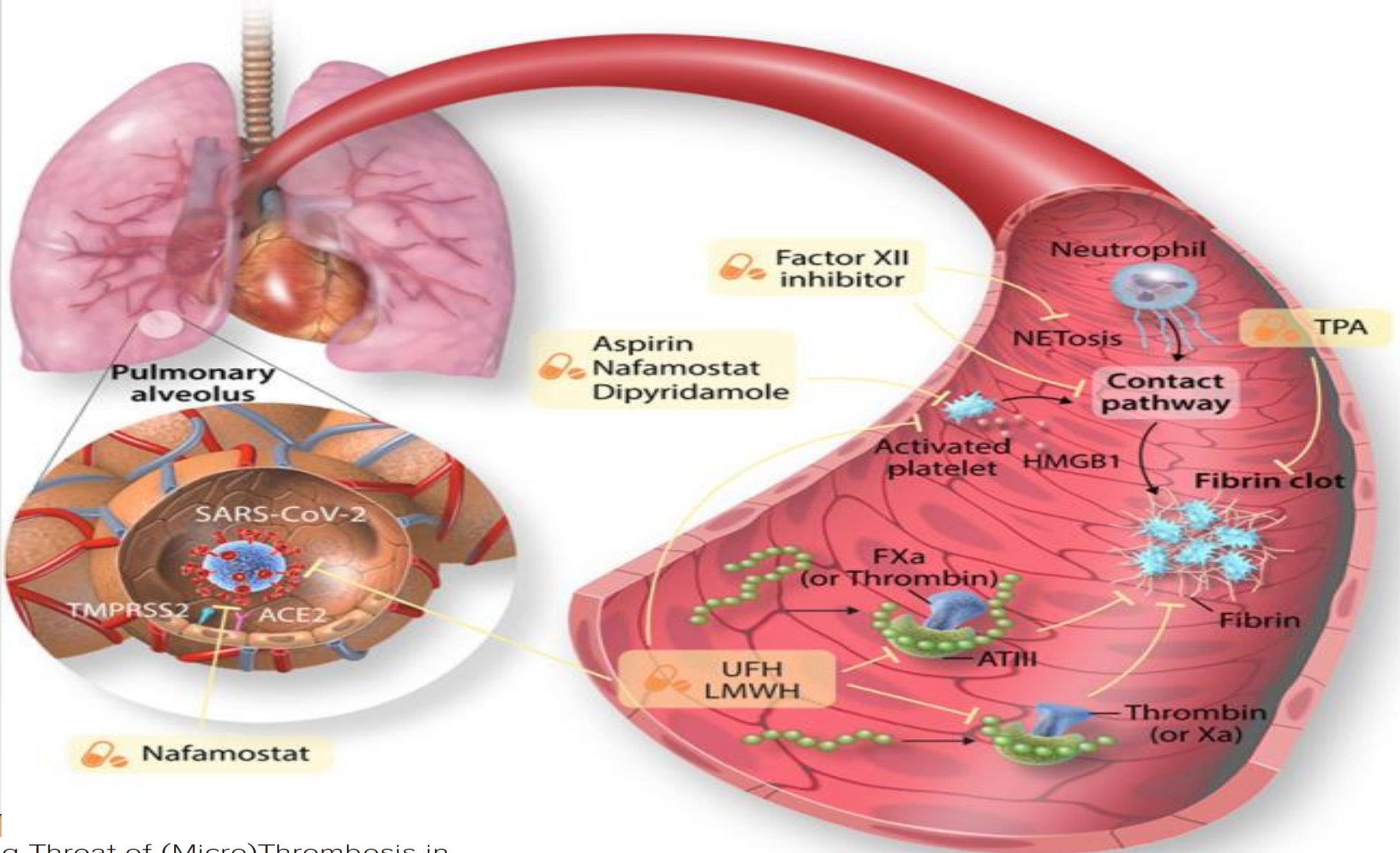
Mechanisms regulating immunothrombosis.

Proposed role of thrombin in coronavirus disease 2019 (COVID-19)-associated immunothrombosis.



The Emerging Threat of (Micro)Thrombosis in COVID-19 and Its Therapeutic Implications

Treatments for targeting coronavirus disease 2019 (COVID-19)-associated thrombosis.



The Emerging Threat of (Micro)Thrombosis in COVID-19 and Its Therapeutic Implications



МІНІСТЭРСТВА
АХОВЫ ЗДАРОЎЯ
РЭСПУБЛІКІ БЕЛАРУСЬ

ЗАГАД

11.11.2020 № 1195

г. Мінск

МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

ПРИКАЗ

г. Минск

11.6. Профилактика и лечение тромбозов, коагулопатий и ДВС-синдрома.

Фармакологическая тромбопрофилактика должна проводиться всем госпитализированным с пневмонией пациентам при отсутствии противопоказаний (активное кровотечение, уровень тромбоцитов $\leq 25 \times 10^9/\text{л}$):

нефракционированный гепарин (далее – НФГ) 5000 МЕ каждые 8 часов для пациентов с массой тела $< 100\text{кг}$, 7500 МЕ каждые 8 часов для пациентов с массой тела $> 100\text{ кг}$;

низкомолекулярные гепарины (далее – НМГ) – предпочтительно.

В случае невозможности применения НМГ (гепарин индуцированная тромбоцитопения) препаратом выбора является фондапаринукс 2,5 мг подкожно 1 раз в сутки.



МІНІСТЭРСТВА
АХОВЫ ЗДАРОЎЯ
РЭСПУБЛІКІ БЕЛАРУСЬ

МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

ЗАГАД

ПРИКАЗ

11.11.2020 № 1195

г. Мінск

г. Минск

При наличии у пациента терминальной почечной недостаточности (клиренс креатинина < 15 мл/мин), являющейся противопоказанием для введения НМГ, назначается НФГ в дозе 5000 МЕ подкожно 2 раза в сутки.

У пациентов с высоким кардиоваскулярным и тромбоэмболическим риском развития осложнений, которые до госпитализации получали пероральные антикоагулянты, прием антикоагулянтов при легкой форме инфекции COVID-19 продолжается, при этом доза лекарственного средства корректируется по мере необходимости. В случае развития у пациента среднетяжелой или тяжелой формы инфекции COVID-19, осуществляется перевод на НМГ (предпочтительно) или НФГ в лечебных дозах под контролем и при отсутствии противопоказаний.



МІНІСТЭРСТВА
АХОВЫ ЗДАРОЎЯ
РЭСПУБЛІКІ БЕЛАРУСЬ

МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

ЗАГАД

ПРИКАЗ

11.11.2020 № 1195

г. Мінск

г. Минск

При уровне D-димеров в 3-4 раза выше верхней границы нормы на момент поступления в стационар (отделение) либо их прогрессивном увеличении на фоне проводимой тромбопрофилактики, развития тромбозов, эпизодов ТЭЛА при отсутствии противопоказаний (активное кровотечение, уровень тромбоцитов $\leq 25 \times 10^9/\text{л}$) назначаются лечебные дозы НМГ или нефракционированного гепарина.

Лечебные дозы НМГ: далтепарин натрия – 100 МЕ/кг через 12 часов подкожно или 200 МЕ/кг подкожно один раз в сутки; надропарин кальция – 86 МЕ/кг болюс, затем 86 МЕ/кг через 12 часов подкожно; эноксапарин натрия 100 МЕ/кг через 12 часов подкожно.

Доза нефракционированного гепарина подбирается индивидуально с контролем по уровню активированного частичного тромбопластинового времени (далее – АЧТВ) или относительным значениям АЧТВ с расчетом $R(\text{АЧТВ}) = \text{Ratio}$ (отношение) АЧТВ, которое представляет собой отношение АЧТВ пациента к АЧТВ контроля.

ПОБЕДА НАД КОРОНАВИРУСОМ!!!



И у нас, ребята, будут
наши победы. Главное,
чтобы они были не с
оружием в руках.

Юрий Никулин
актёр

