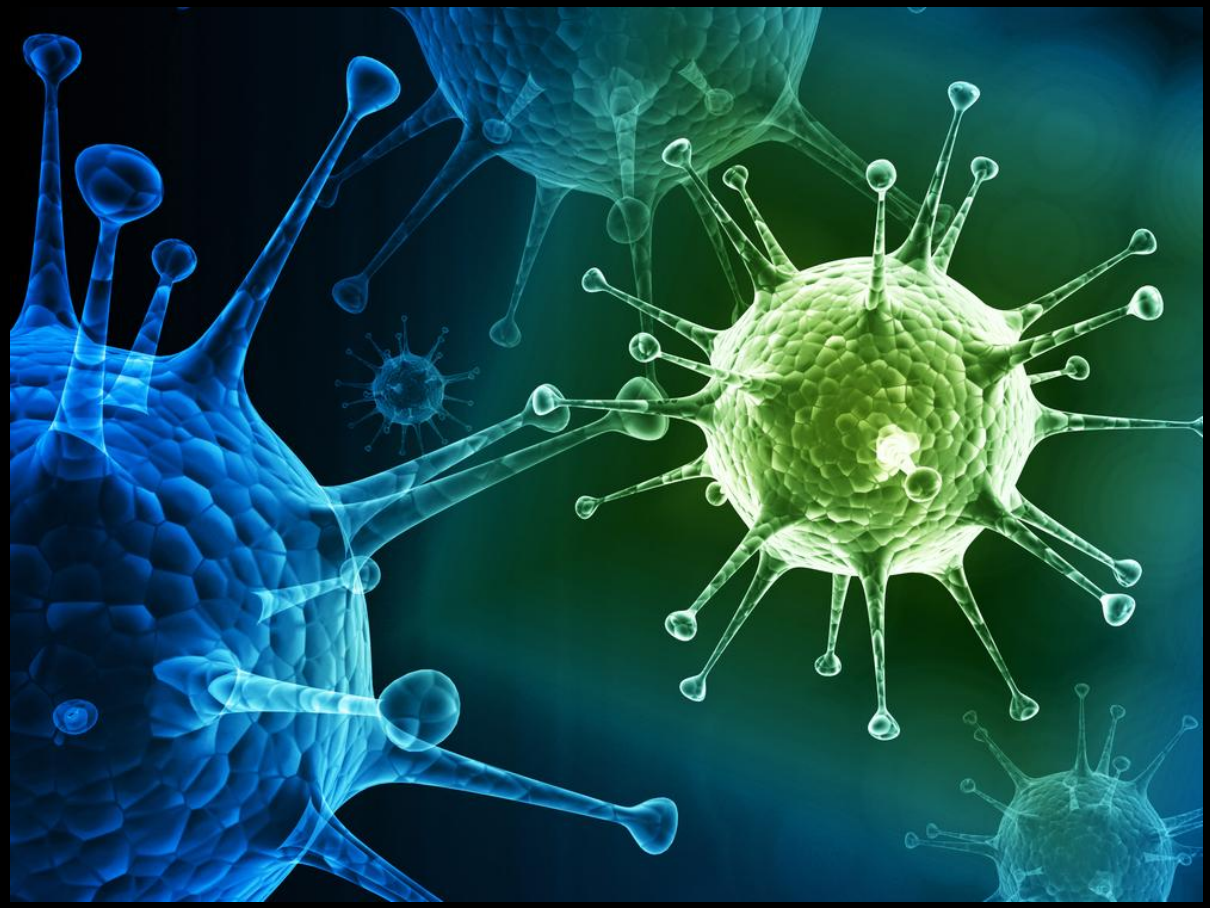
Этиотропная терапия тяжелого гриппа и коронавирусной инфекции: настоящее и перспективы

Доцент Н.В.Соловей

16.03.2020



Этиотропная терапия гриппа

Clinical Infectious Diseases

IDSA GUIDELINE

Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America: 2018 Update on Diagnosis, Treatment, Chemoprophylaxis, and Institutional Outbreak Management of Seasonal Influenza[a]

Timothy M. Uyeki,[1] Henry H. Bernstein,[2] John S. Bradley,[3,4] Janet A. Englund,[5] Thomas M. File Jr,[6] Alicia M. Fry,[1] Stefan Gravenstein,[7] Frederick G. Hayden,[8] Scott A. Harper,[9] Jon Mark Hirshon,[10] Michael G. Ison,[11] B. Lynn Johnston,[12] Shandra L. Knight,[13] Allison McGeer,[14] Laura E. Riley,[15] Cameron R. Wolfe,[16] Paul E. Alexander,[17,18] and Andrew T. Pavia[19]

Этиотропная терапия гриппа назначается обязательно (абсолютные показания)

- Как можно раньше детям и взрослым с подтвержденным или предполагаемым гриппом, независимо от наличия противогриппозной вакцинации в текущем году, которые:
  - госпитализированы (независимо от длительности заболевания перед госпитализацией)
  - имеют тяжелое, прогрессирующее или осложненное течение заболевания (независимо от длительности заболевания)
  - являются группой риска по осложненному течению гриппа

Uyeki T. et al. Clin Infect Dis 2018 Dec 19. doi: 10.1093/cid/ciy866

Пациенты группы риска по тяжелому и осложненному течению гриппа:

- дети до 2 лет, взрослые 65 лет и старше
- беременные женщины на любом сроке и родильницы в течение 2 недель после родов
- пациенты с хроническими заболеваниями:
  - бронхолегочными (включая БА)
  - сердечно-сосудистыми (исключая изолированную АГ)
  - метаболическими (включая сахарный диабет)
  - неврологическими (ДЦП, эпилепсия, инсульт, деменция, миодистрофия и др.)
  - гематологическими (включая серповидно-клеточную анемию)
  - хронической болезнью почек
  - циррозом печени
  - злокачественными новообразованиями
- иммунокомпрометированные пациенты: медикаментозная иммуносупрессия, продвинутые стадии ВИЧ и т.д.)
- пациенты моложе 18 лет, длительно получающие аспирин или салицилат-содержащие ЛС
- лица с патологическим ожирением (ИМТ≥40)
- постоянно проживающие в домах-интернатах, учреждениях длительного ухода

Uyeki T. et al. Clin Infect Dis 2018 Dec 19. doi: 10.1093/cid/ciy866

Этиотропная терапия гриппа может назначаться (относительные показания, на усмотрение врача):

- детям и взрослым с подтвержденным или предполагаемым гриппом, независимо от наличия противогриппозной вакцинации в текущем году, не относящимся к группе риска по осложненному течению гриппа, которые являются:
  - амбулаторными пациентами с длительностью заболевания ≤ 2 дней до момента обращения за медицинской помощью
  - амбулаторными пациентами и имеют членов семьи, которые в группе высокого риска тяжелого и осложненного течения гриппа в случае инфицирования (особенно с ИДС)
  - медицинскими работниками, оказывающими помощь пациентам с высоким риском тяжелого и осложненного течения гриппа

Uyeki T. et al. Clin Infect Dis 2018 Dec 19. doi: 10.1093/cid/ciy866

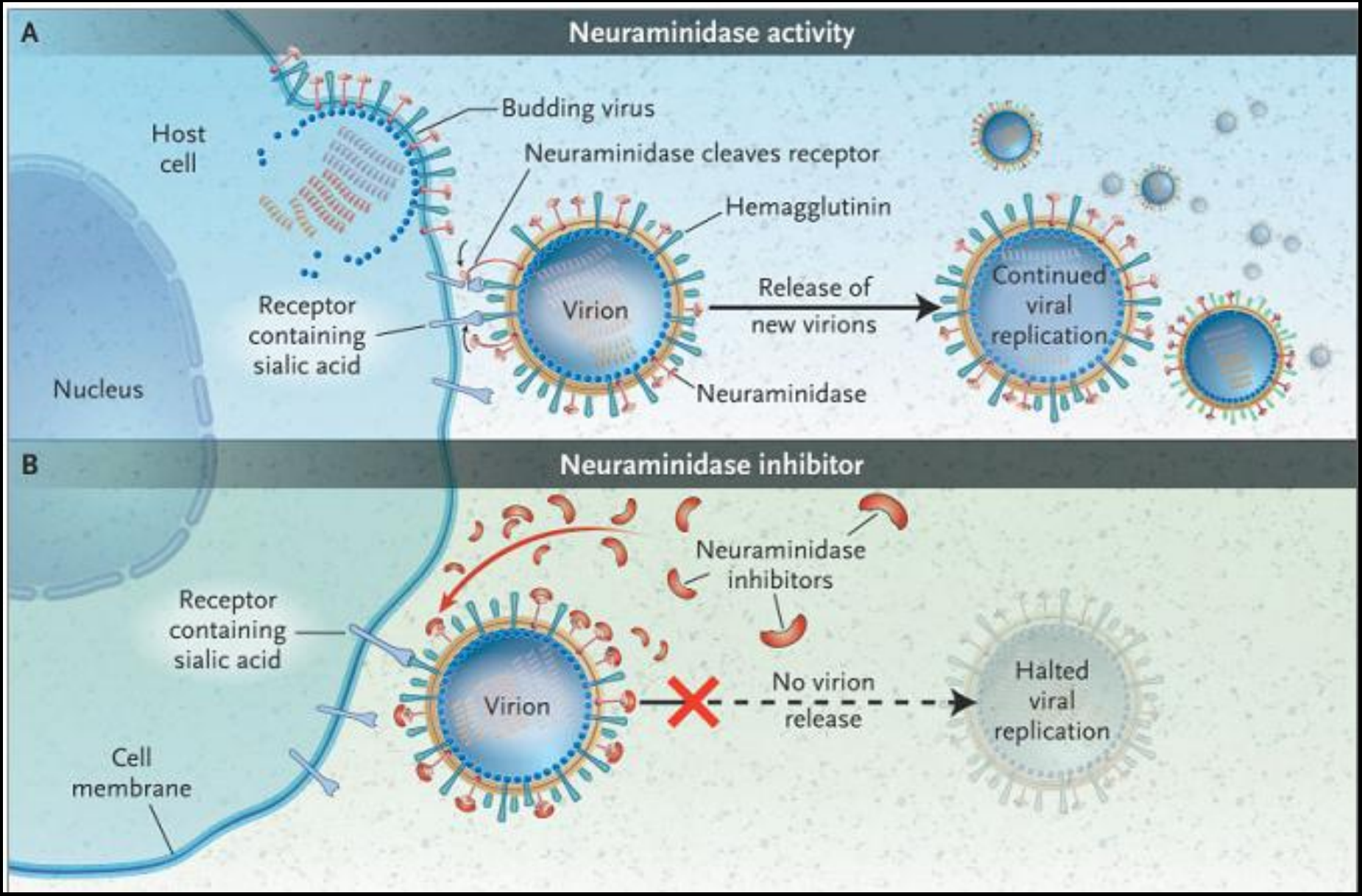
Блокаторы М2-каналов (римантадин)

В настоящее время не назначаем пациентам! Не работают против циркулирующих вариантов вирусов гриппа!

Ингибиторы нейраминидазы (озельтамивир, занамивир)

Единственно доступная сегодня в нашей практике группа эффективных противогриппозных ЛС!

Ингибиторы нейраминидазы: механизм действия



Moscona A. N Engl J Med 2005; 353:1363

Режимы дозирования озельтамивира

	Лечение (5 дней)	Профилактика (10 дней)
Взрослые	75 мг Х 2 раза/д	75 мг Х 1 раз/д
Дети ≥ 12 мес		
≤ 15 кг	30 мг Х 2 раза/д	30 мг Х 1 раз/д
15-23 кг	45 мг Х 2 раза/д	45 мг Х 1 раз/д
23-40 кг	60 мг Х 2 раза/д	60 мг Х 1 раз/д
> 40 кг	75 мг Х 2 раза/д	75 мг Х 1 раз/д
Дети 3-12 мес	3 мг/кг Х 2 раза/д	3 мг/кг Х 1 раз/д
Дети < 3 мес	3 мг/кг Х 2 раза/д	Нет данных

Aoki et al. J Infect Dis Med Microbiol 2012; 23:e79

Двойная доза озельтамивира не нужна пациентам с тяжелым гриппом!

Effect of double dose oseltamivir on clinical and virological outcomes in children and adults admitted to hospital with severe influenza: double blind randomised controlled trial

BMJ 2013;346:f3039

Двойное слепое рандомизированное исследование

13 стационаров Индонезии, Тайланда, Сингапура и Вьетнама

326 пациентов, 165 и 161 пациент – двойная и стандартная доза озельтамивира, соответственно

Использование двойной дозы озельтамивира у тяжелых пациентов с подтвержденным гриппом (различные варианты вируса) не сопровождалось снижением летальности, длительности нахождения в ОРИТ и на ИВЛ по сравнению с использованием стандартной дозы озельтамивира

Двойная доза озельтамивира не нужна пациента с патологическим ожирением!

ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY, Dec. 2011, p. 5640–5645 Vol. 55, No. 12
0066-4804/11/$12.00 doi:10.1128/AAC.00422-11
Copyright © 2011, American Society for Microbiology. All Rights Reserved.

Oseltamivir and Oseltamivir Carboxylate Pharmacokinetics in Obese Adults: Dose Modification for Weight Is Not Necessary▽†

Manjunath P. Pai* and Thomas P. Lodise, Jr.

Journal of Antimicrobial Chemotherapy

J Antimicrob Chemother 2011; **66**: 2083–2091
doi:10.1093/jac/dkr257 Advance Access publication 23 June 2011

Oseltamivir pharmacokinetics in morbid obesity (OPTIMO trial)

L. M. Thorne-Humphrey[1,2]*†, K. B. Goralski[1,3]†, K. L. Slayter[1,2,4,5], T. F. Hatchette[2,4,6], B. L. Johnston[2,4] and S. A. McNeil[2,4,5,7] (The 2009 OPTIMO Study Group)

На сегодня доказательные данные, результаты фармакокинетического моделирования и анализ клинических исследований указывают на **отсутствие необходимости увеличивать дозу озельтамивира вдвое у пациентов с патологическим ожирением**

Озельтамивир: побочные эффекты

- характерна хорошая переносимость
- наиболее часто – транзиторная тошнота и/или рвота, как правило, после приема первой дозы ЛС (10-15%)
- редко – головная боль, абдоминальные боли
- не обладает гепатоксичностью – это миф!
- сообщаемые в литературе случаи возможной связи между приемом озельтамивира и развитием симптомов поражения ЦНС (судороги, делирий, галлюцинации) являются вероятностными; имеющиеся на сегодня исследования не демонстрируют данной взаимосвязи

Aoki et al. J Infect Dis Med Microbiol 2012; 23:e79

Green et al. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2013; 22:335

Toovey et al. Adv Ther 2012; 29:826

Возможна ли пролонгация этиотропной терапии гриппа ингибиторами нейраминидазы свыше 5 дней?

Врач может рассматривать пролонгацию противовирусной терапии гриппа свыше 5 дней в следующих ситуациях:

- у пациентов с предполагаемым или диагностированным иммунодефицитным состоянием
- у пациентов, требующих госпитализации с тяжелым поражением нижних отделов дыхательных путей (особенно, РДСВ или пневмонией)

так как в этих случаях по данным исследований вирусная репликация часто более длительная

Uyeki T. et al. Clin Infect Dis 2018 Dec 19. doi: 10.1093/cid/ciy866

Сроки назначения этиотропной терапии ингибиторами нейраминидазы

- оптимально - чем раньше – тем лучше
- наиболее эффективно - в первые 36-48 ч от момента начала заболевания
- в любые сроки пациентам с прогрессирующим, тяжелым, осложненным течением гриппа
- в любые сроки пациентам из групп риска по тяжелому и осложненному течению гриппа

Labella et al. Med Clin N Am 2013; 97:621

Antiviral Therapy and Outcomes of Patients with Pneumonia Caused by Influenza A Pandemic (H1N1) Virus

Citation: Yang S-g, Cao B, Liang L-r, Li X-l, Xiao Y-h, et al. (2012) Antiviral Therapy and Outcomes of Patients with Pneumonia Caused by Influenza A Pandemic (H1N1) Virus. PLoS ONE 7(1): e29652. doi:10.1371/journal.pone.0029652

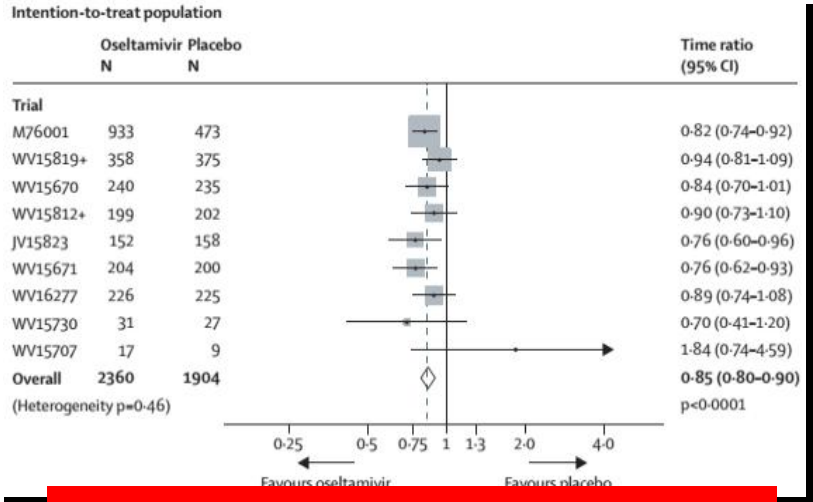
Shi-gui Yang[1], Bin Cao[2], Li-rong Liang[2], Xiao-li Li[2], Yong-hong Xiao[1], Zhi-xin Cao[2], Hong-yu Jia[1], Hong-jie Yu[3], Zhen Xu[3], Li Gu[2], Yi-da Yang[1], Yu Chen[1], Wei-bo Du[1], Xi-xin Yan[4], Zong-an Liang[5], Wei

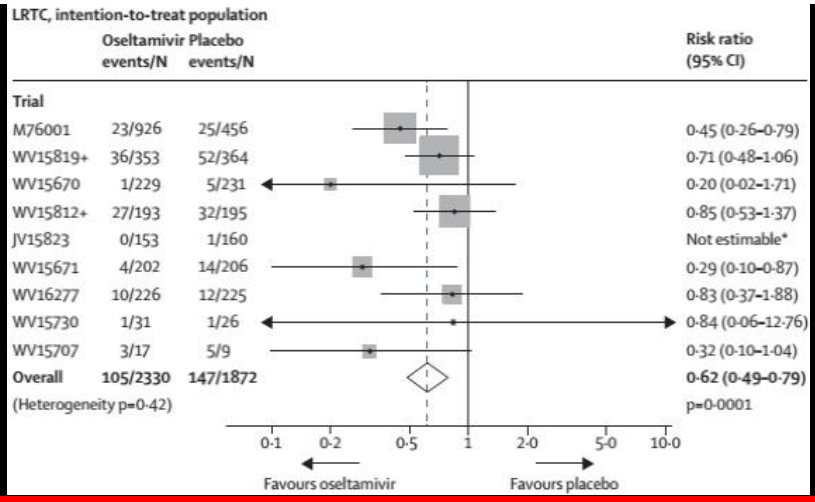
- 920 взрослых и 541 ребенок с подтвержденной пневмонией, вызванной гриппом H1N1pdm09, не получавшие ГКС
- Внутригоспитальная летальность у взрослых:
  - 18,2% - отсутствие противовирусной терапии
  - 2,9% - озельтамивир ранее 48 ч от первых симптомов
  - 4,6% - озельтамивир со 2 по 5 дни от первых симптомов
  - 4,9% - озельтамивир позже 5 дня от первых симптомов
- Назначение озельтамивира снижало риск летального исхода на 92,1%, 88,0% и 83,5% у пациентов мужского пола, ≥ 14 лет и с базовым уровнем $PaO_2/FiO_2<200$, соответственно.

Oseltamivir treatment for influenza in adults: a meta-analysis of randomised controlled trials

www.thelancet.com Published online January 30, 2015 http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)62449-1

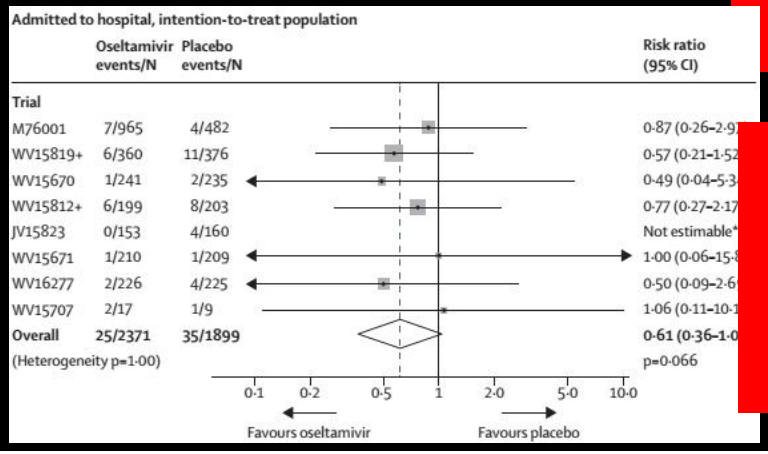
Joanna Dobson, Richard J Whitley, Stuart Pocock, Arnold S Monto





Сокращение сроков заболевания

Сокращение вторичных инфекций дыхательных путей



Сокращение необходимости в госпитализации

Эффективность озельтамивира по сравнению с отсутствием противовирусной терапии

Table 1. GRADE evidence profile for oral oseltamivir versus no antiviral therapy

Quality assessment		Summary of findings				
		Study event rates (%)			Anticipated absolute effects	
Participants (studies) Follow-up to 30 days	Overall quality of evidence	With no antiviral treatment	With oseltamivir	Relative effect (95% CI)	Risk with no antiviral treatment	Absolute effect with Oseltamivir (95% CI)
Mortality						
681 (three studies)	⊕⊕⊖⊖ LOW*	59/242 (24·4%)	31/439 (7·1%)	Adjusted OR 0·23 (0·13–0·43)	240 deaths per 1000	172 fewer deaths per 1000 (from 120 to 201 fewer
1557 (nine studies)	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW*,** due to risk of bias	61/320 (19·1%)	228/1237 (18·4%)	OR 0·51 (0·23–1·14)***	[illegible]	101 fewer deaths per 1000 (from 172 fewer to 25 more)
Hospitalisation						
150710 (four studies)	⊕⊕⊖⊖ LOW†	1238/100585 (1·2%)	431/50125 (0·86%)	[illegible]	[illegible]spitalisations	3 fewer hospitalisations per 1000 (from 1 to 4 fewer)
242762 (si[illegible]						[illegible] fewer hospitalisations per 1000 (from 2 to 4 fewer)
ICU admiss[illegible] failure						
1032 (six st[illegible]						
Duration o[illegible]						
832 (five st[illegible]						[illegible]he mean duration of hospital stay was 5·16 days (5·02–5·29)
Duration o[illegible] symptoms from onse[illegible] treatment) (time to return to normal activity was not measured)						
5842 (six studies)	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW*,††† due to inconsistency	449	5393	–	–	The mean time was 0·91 standard deviations lower (1·25–0·57 lower)‡
Complications – Pneumonia						
150466 (three studies)	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW†,††† due to inconsistency	2111/100449 (2·1%)	647/50017 (1·3%)	Adjusted OR 0·83 (0·59–1·16)	21 pneumonias per 1000	4 fewer pneumonias per 1000 (from 9 fewer to 3 more)
265276 (six studies)	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW**,†,††† due	3244/166256 (2%)	1273/99020 (1·3%)	OR 0·64 (0·46–0·88)	20 pneumonias per 1000	7 fewer pneumonias per 1000 (from 2 to 10 fewer)

Назначение озельтамивира позволяет предупредить 172 летальных исхода на 1000 нуждающихся в лечении

Hsu J. et al. Annals of Internal Medicine 2013; 7 (suppl. 2): 76

Задержка с назначением терапии ингибиторами нейраминидазы у госпитализированных пациентов с гриппом – независимый предиктор летальности

Мультицентровое исследование, сезон 2015-2016, Турция

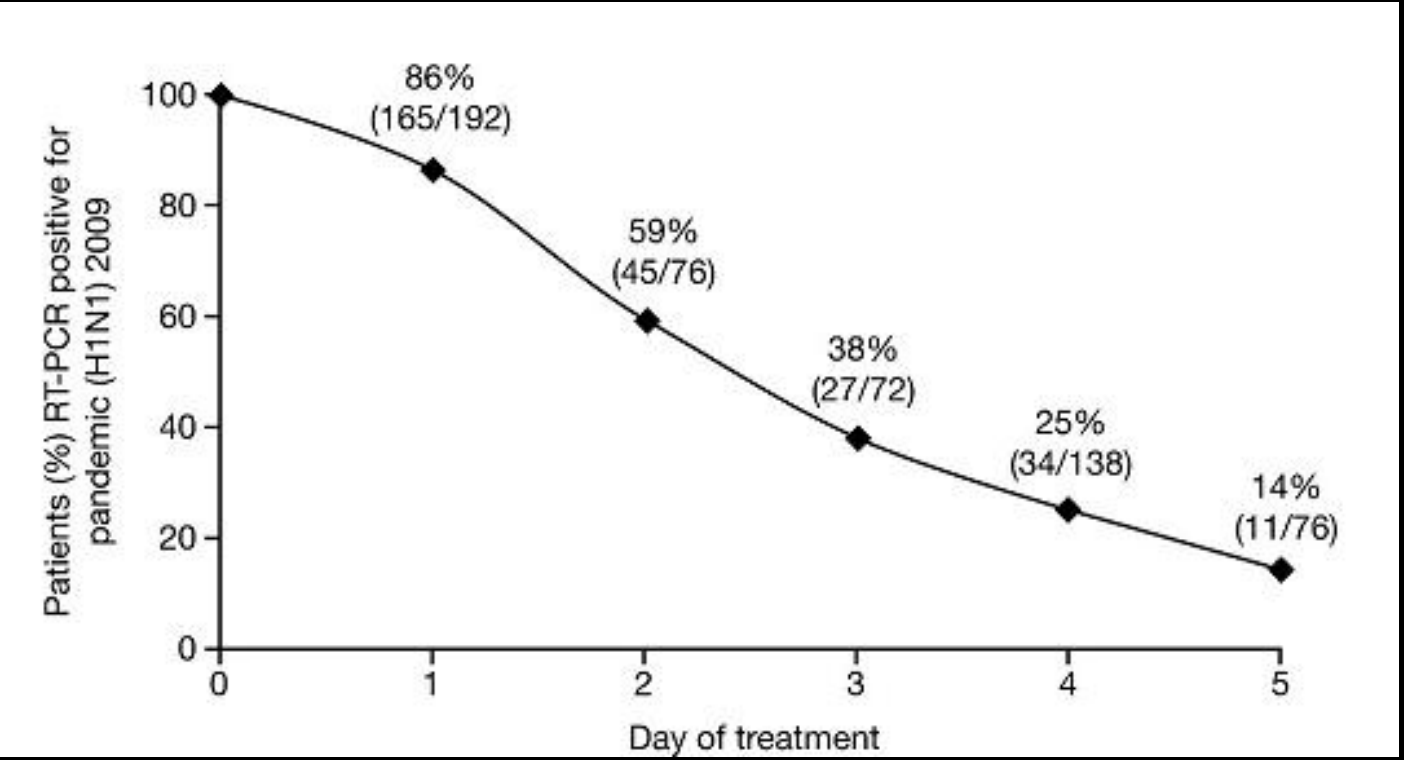
222 госпитализированных пациента с верифицированным гриппом, летальность 11,2% (25 пациентов)

Независимые предикторы летальности:

- возраст > 65 лет (ОР 6,9)
- инфицирование вирусом гриппа A/H3N2 (ОР 4,2)
- каждый день задержки назначения ингибиторов нейраминидазы (ОР 1,28)

Tekin S. et al. International Journal of Infectious Diseases 2019

Применение ингибиторов нейраминидазы снижает контагиозность пациентов с гриппом



% пациентов с гриппом H1N1pdm09 и позитивными результатами РТ-ПЦР после инициации лечения озельтамивиром (75 мг X 2 р/д 5 дней)

После 5 дня терапии только 12 из 179 пациентов (7%) имели позитивный результат ПЦР, при этом ни у одного не выделено жизнеспособного вируса гриппа.

Smith, et al. Crit Care Med 2010; 38 (Suppl.):e43

Грипп часто является жизнеугрожающей инфекцией для беременной женщины и еще не рожденного ребенка!

Последствия перенесенного гриппа во время беременности для плода и новорожденного

- Прямого тератогенного воздействия гриппа на плод не доказано
- Среди беременных женщин, перенесших грипп, статистически значимо повышен риск:
  - Невынашивания беременности (особенно на ранних сроках)
  - Некоторых пороков развития у плода (дефект невральной трубки вследствие гипертермии у матери на ранних сроках беременности)
  - Преждевременных родов
  - Низкого веса плода при рождении
  - Мертворождений
  - Неонатальной смертности

Cantu J. et al. Am J Perinatol 2013;30: 99

Предикторы летальности при гриппе А H1N1pdm09

- Румыния, 2009-2011 г.г., ретроспективный анализ
- 662 пациента с ТОРС, 230 – с лабораторно подтвержденным гриппом
- Инфицирование вирусом гриппа А H1N1pdm09 – важнейший предиктор летальности у пациентов с ТОРС
- Среди пациентов с гриппом А H1N1pdm09 независимые факторы риска неблагоприятного исхода:
  - патологическое ожирение (ОШ 2,9; 95% ДИ 1,6-31,2)
  - наличие иммуносупрессии (ОШ 3,7; 95% ДИ 1,1-13,4)
  - беременность (ОШ 7,1; 95% ДИ 1,6-31,2)

Zolotusca L. et al. Influenza Other Respir Viruses 2014;8:8

Удельный вес беременных женщин среди умерших в странах Ценральной Америки пациентов от гриппа А H1N1 pdm09 (2009-2010 г.г.)

Table 1 Demographic characteristics of decedents associated with influenza A(H1N1)pnd09 in Central America, 2009-2010

Country	Decedents for influenza H1N1pnd09			General population (2009)	
	Number of cases	Median age in years (IQR)	Pregnant and postpartum women cases (%)	Percentage of pregnant woman in the general population by country[a]	Total country population (per million inhabitants)[b]
Costa Rica	74	41 (26–55)	4 (5 %)	1.6 %	4.6
Dominican Republic	21	25 (20–36)	5 (24 %)	2.2 %	9.8
El Salvador	32	15 (1–39)	6 (19 %)	2.1 %	6.1
Guatemala	17	34 (24–38)	5 (29 %)	3.3 %	14.0
Honduras	18	26 (3–42)	5 (28 %)	2.7 %	7.4
Nicaragua	9	30 (2–44)	1 (11 %)	2.4 %	5.7
Panama	12	23 (2–51)	1 (8 %)	2.1 %	3.5
All	183	32 (17–46)	27 (15 %)	2.3 %	51.1

- 183 летальных исхода, обусловленных гриппом:
  - 101 (55%) погибших - женщины
  - 20% из них – беременные, 7% - в послеродовом периоде

Chacon R. et al. BMC Public Health 2015; 15:734

Летальность от гриппа у беременных возрастает пропорционально сроку гестации

- По данным CDC с апреля по август 2009 г. летальность среди беременных с гриппом H1N1pdm09 – 3,8% (30/788)
- Распределение женщин, погибших от пандемического гриппа, в зависимости от триместра беременности:
  - I триместр – 7,1%
  - II триместр – 26,8%
  - III триместр – 64,3%

Siston et al. JAMA 2010; 303: 1517

Всем

беременным женщинам с гриппом

в любом триместре беременности

показано назначение

озельтамивира

как можно раньше

от начала заболевания

Безопасность озельтамивира хорошо изучена во время беременности, он не влияет на течение беременности и на развитие ребенка!

RESEARCH www.AJOG.org

Cite this article as: Xie H-y, Yasseen AS, Xie R-h, et al. Infant outcomes among pregnant women who used oseltamivir for treatment of influenza during the H1N1 epidemic. Am J Obstet Gynecol 2013;208:293.e1-7.

Infant outcomes among pregnant women who used oseltamivir for treatment of influenza during the H1N1 epidemic

Hai-yan Xie, MSc; Abdool S. Yasseen III, MSc; Ri-hua Xie, PhD; Deshayne B. Fell, MSc; Ann E. Sprague, PhD; Ning Liu, MSc; Graeme N. Smith, PhD; Mark C. Walker, MD; Shi Wu Wen, PhD

- Ретроспективное когортное исследование
- Онтарио (Канада), ноябрь 2009 – апрель 2010
- 55.355 беременных женщин, 1237 (2,2%) получали озельтамивир во время беременности с целью лечения или профилактики
- Мультифакторный анализ не выявил статистически значимой корреляции между приемом озельтамивира во время беременности и частотой преждевременных родов, низким баллом у новорожденных по шкале Апгар и нарушением развития плода

- Национальное ретроспективное когортное исследование в Дании, 2002-2013 г.г.
  - Совокупный анализ исходов 946.176 беременностей
  - 1898 женщин, получивших во время беременности озельтамивир
    - 449 женщин – озельтамивир в I триместре беременности
    - 1449 – озельтамивир во II-III триместре беременности
- Не обнаружено статистически значимых различий среди получавших (в том числе в I триместре) и не получавших озельтамивир во время беременности женщин в отношении:
  - Врожденных пороков развития
  - Частоты преждевременных родов
  - Интранатальной гибели плода
  - Задержки внутриутробного развития
  - Низкого балла по шкале Апгар на 5-ой минуте

Ehrenstein V. et al. BMC Infect Dis 2018; 18:519

Что можем предложить пациенту при тяжелом гриппе?

Комбинированная терапия гриппа

	Drugs tested	Target population
Pharmacokinetic interactions	Oral oseltamivir + oral amantadine (NCT00416962)	Healthy volunteers
	Oral oseltamivir + oral favipiravir (unpublished)	Healthy volunteers
	Intravenous peramivir + oral rimantadine[43]	Healthy volunteers
	Intravenous peramivir + oral oseltamivir[43]	Healthy volunteers
	Intravenous zanamivir + oral oseltamivir[44]	Healthy volunteers
	Oral amantadine + oral ribavirin + oral oseltamivir(NCT00867139)	Healthy volunteers
Completed controlled trails of clinical efficacy	Oral rimantadine + nebulised zanamivir[4]	Hospitalised adults
	Oral oseltamivir + inhaled zanamivir[42]	Ambulatory adults
	Oral oseltamivir + pH1N1 convalescent plasma[45]	Critically ill patients
	Oral oseltamivir + pH1N1 hyperimmune globulin (NCT01617317)	Critically ill patients
	Oral oseltamivir + maxingshigan/yinqiaosan (NCT00935194)	Ambulatory adults
	Oral oseltamivir + sirolimus + corticosteroids[46]	Critically ill patients
	Oral amantadine + ribavirin + oseltamivir (TCAD; NCT01617317)	Critically ill patients
Continuing randomised controlled trials of clinical efficacy	Oral oseltamivir + convalescent plasma or hyperimmune globulin (NCT01052480)	Hospitalised adults
	Oral amantadine + ribavirin + oseltamivir (TCAD; NCT01227967)	High-risk outpatients
	Oseltamivir + nitazoxanide (NCT01610245)	Ambulatory adults

TCAD= triple combination antiviral drug.

***Table 1*: Representative antiviral combinations that have been studied or are presently in trials, by study type**

Dunning J. et al. Lancet Infect Dis 2014; 14:1259

Тройная комбинация амантадин + озельтамивир + рибавирин

- перспективная и потенциально эффективная комбинация даже в отношении резистентных к адамантанам и озельтамивиру вариантам вируса гриппа (опыты in vitro и in vivo на мышах)
- мало клинических данных (единичные описания успешного применения у пациентов с тяжелым гриппом)
- продолжающиеся исследования по оценке безопасности терапии
- необходимы данные рандомизированных сравнительных исследований

Nguyen et al. PLoS One 2010; 5:e9332

Govorkova et al. Viruses 2010; 2: 1510

Nguyen et al. PLoS One 2012; 7: e31006

Seo et al. Antivir Ther 2013; 18: 377

Kang et al. Jpn J Infect Dis 2013; 66: 425

Адъювантная патогенетическая терапия

- У пациентов с гриппом выявляется значительная дизрегуляция иммунного ответа с повышением уровня ряда цитокинов
  - IL-6
  - CXCL8/IL-8
  - CCL2/MCP-1
  - CXCL9/MIG
  - sTNFR-1
  - g-ИФН и др.
- Идея: применение ЛС с иммуномодулирующими свойствами, позволяющими нормализовать иммунный ответ

Hui et al. Influenza and Other Respiratory Viruses 2013; 7 (Suppl. 3): 52

Адъювантная терапия: методы терапии, имеющие доказанную клиническую эффективность

- Трансфузии плазмы, полученной от реконвалесцентов, с определенным уровнем нейтрализующих АТ (> 1:160)
- Гипериммунный внутривенный иммуноглобулин (нормальный внутривенный иммуноглобулин человека, полученный от пула пациентов после 2009-2010 г.г.)

Hui et al. Influenza and Other Respiratory Viruses 2013; 7 (Suppl. 3): 52

CHEST

Original Research

CHEST 2013; 144(2):464–473

Hyperimmune IV Immunoglobulin Treatment

A Multicenter Double-Blind Randomized Controlled Trial for Patients With Severe 2009 Influenza A(H1N1) Infection

Ivan F. N. Hung, MD; Kelvin K. W. To, MD; Cheuk-Kwong Lee, MD; Kar-Lung Lee, MD;

- мультицентровое проспективное двойное слепое РКИ
- гипериммунный иммуноглобулин, полученный от пациентов, которые перенесли грипп A/H1N1/pdm09 vs нормального внутривенного иммуноглобулина человека, изготовленного до 2009 г.
- только пациенты ОРИТ с тяжелым гриппом, требующие ИВЛ
- однократное введение препарата в дозе 0,4 г/кг
- применение гипериммунного иммуноглобулина в первые 5 дней заболевания – независимый предиктор, ассоциированный с уменьшенной летальностью (ОР 0,14, 95% ДИ 0,02-0,92, p=0,04)

Адъювантная терапия: методы терапии, ассоциированные с неблагоприятными исходами

- Системные ГКС - выше риск:
  - осложнений основного заболевания
  - неблагоприятного исхода
  - длительного выделения вируса из секрета дыхательных путей
  - более длительной госпитализации
  - частоты развития нозокомиальной пневмонии и инвазивной грибковой инфекции

ГКС ОДНОЗНАЧНО НЕ РЕКОМЕНДУЮТСЯ ДЛЯ ТЕРАПИИ ГРИППА И ГРИППОЗНОЙ ПНЕВМОНИИ

Hui et al. Influenza and Other Respiratory Viruses 2013; 7 (Suppl. 3): 52

Neuraminidase inhibitors, superinfection and corticosteroids affect survival of influenza patients

Nelson Lee[1,2], Yee-Sin Leo[3], Bin Cao[4], Paul K.S. Chan[2,5], W.M. Kyaw[3], Timothy M. Uyeki[6], Wilson W.S. Tam[7], Catherine S.K. Cheung[1], Irene M.H. Yung[1],

Eur Respir J 2014; in press | DOI: 10.1183/09031936.00169714

Системные ГКС ухудшают течение гриппа!

2649 взрослых пациентов, госпитализированных с гриппом в 2008-2011 г.г.

Первичный исход – 30-дневная летальность

<u>Независимые предикторы благоприятного исхода:</u>

- назначение ингибиторов нейраминидазы (aHR 0,28, 95% CI 0,19-0,43) (как в первые 2 дня, так и с 3 по 5 день болезни)
- длительный прием статинов (aHR 0,44, 95% CI 0,23-0,84)

<u>Независимые предикторы летального исхода:</u>

- применение системных ГКС (aHR 1,73, 95% CI 1,14-2,62)
- вторичные инфекции (aHR 2,18, 95% CI 1,52-3,11)

Corticosteroids for the treatment of human infection with influenza virus: a systematic review and meta-analysis

J.-W. Yang[1,2], L.-C. Fan[2], X.-Y. Miao[2], B. Mao[1,2], M.-H. Li[1,2], H.-W. Lu[2], S. Liang[2] and J.-F. Xu[1,2]

1) *Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Shanghai Pulmonary Hospital, Tongji University School of Medicine, Shanghai and* 2) *Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Shanghai Pulmonary Hospital, Soochow University, Suzhou, China*

Clin Microbiol Infect 2015; **21**: 956–963

Системные ГКС ухудшают течение гриппа!

Мета-анализ, 19 исследований, ~ 5000 пациентов

Применение системных ГКС статистически значимо ассоциировано с увеличением летальности (ОР 1,98, 95% ДИ 1,62-2,43, p<0,00001) и развитием нозокомиальных инфекций (ОР 3,16, ДИ 2,09-4,78), удлинением времени на ИВЛ и нахождения в ОРИТ

(b)

Study or subgroup	Log[OR]	SE	Weight	OR IV, Fixed, 95% CI
Brun-Buisson et al. [15]	1.0392	0.3302	13.0%	2.83 (1.48–5.40)
Diaz et al. [28]	0.06	0.2696	19.5%	1.06 (0.63–1.80)
Han et al. [25]	1.0435	0.3985	8.9%	2.84 (1.30–6.20)
Kim et al. [16]	0.7896	0.3878	9.4%	2.20 (1.03–4.71)
Lee et al. [30]	0.5471	0.2123	31.5%	1.73 (1.14–2.62)
Liem et al. [22]	1.4138	0.6545	3.3%	4.11 (1.14–14.83)
Martin-Loeches et al. [14]	0.2594	0.3143	14.4%	1.30 (0.70–2.40)
Total (95% CI)			**100.0%**	1.77 (1.40–2.23)

Heterogeneity: Chi² = 9.98, d.f. = 6 (p 0.13); I^2 = 40%

Test for overall effect: Z = 4.79 (p <0.00001)

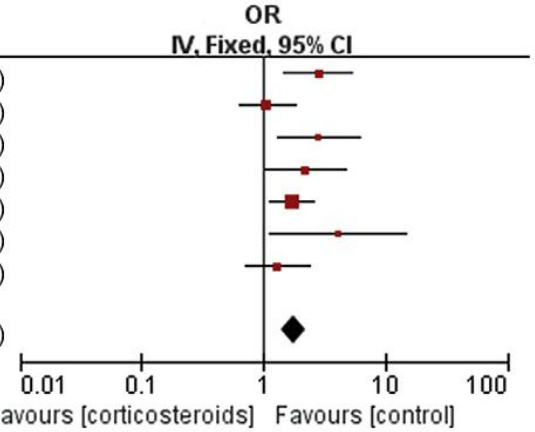
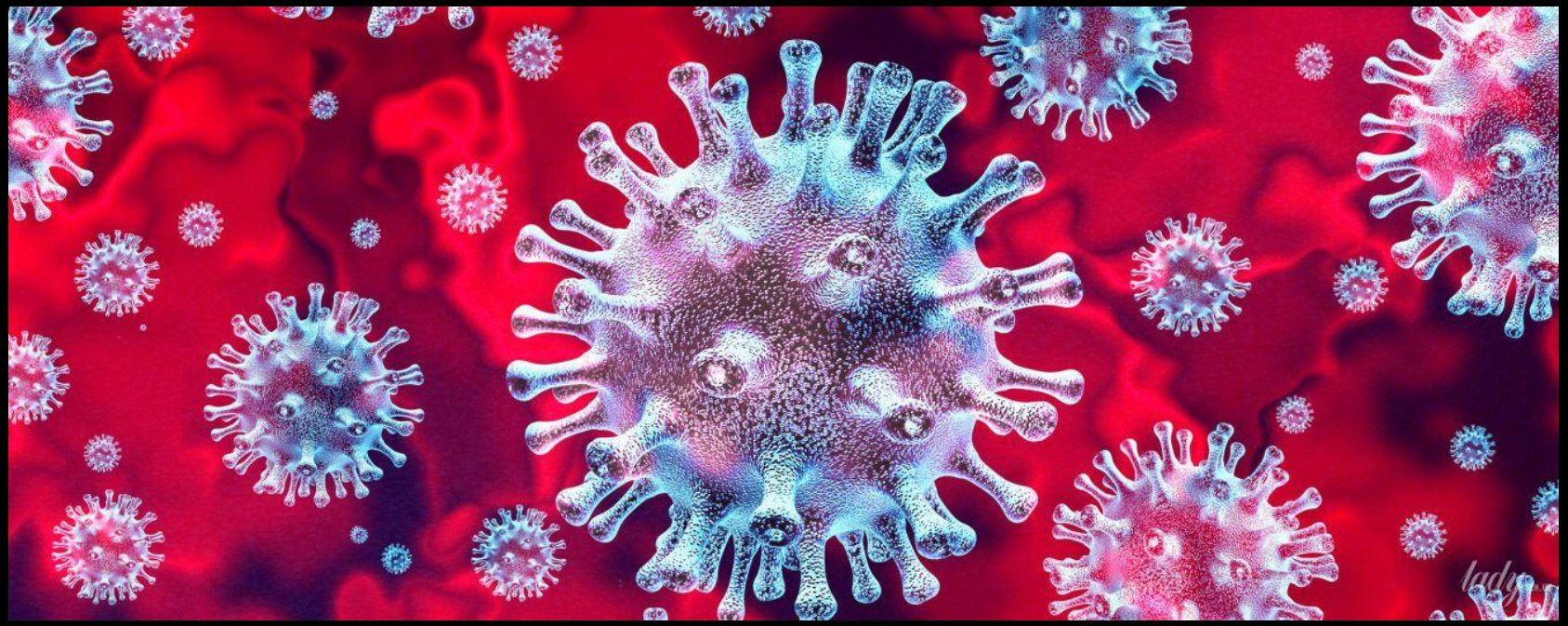


FIG. 2. Association between corticosteroid use and mortality. (a) Unadjusted results. (b) Adjusted outcomes ORs or hazard ratios for mortality. d.f., degrees of freedom; IV, inverse variance; SE, standard error.



«Этиотропная» терапия короновирусной инфекции

Этиотропная терапия и коронавирусная инфекция сегодня

- высокодоказательных данных об эффективности различных противовирусных средств при коронавирусной инфекции (в том числе 2019-nCoV) нет
- имеются единичные исследования (преимущественно экспериментальные in vitro или на моделях животных) и описания клинических случаев о потенциальной активность некоторых лекарственных средств против коронавирусов
- большинство работ к настоящему времени выполнено на коронавирусах, вызывающих ТОРС и БВРС
- большинство международных рекомендаций (ВОЗ, CDC США) советует использовать только патогенетическую и симптоматическую терапию (поддерживающее лечение) тяжелой коронавирусной инфекции
- некоторые страны используют потенциально активные противовирусные средства для лечения пациентов с тяжелыми формами коронавирусной инфекции (экспериментальная терапия)

Clinical Management and Treatment

No specific treatment for 2019-nCoV infection is currently available. Clinical management includes prompt implementation of recommended infection prevention and control measures and supportive management of complications, including advanced organ support if indicated. Corticosteroids should be avoided unless indicated for other reasons (for example, chronic obstructive pulmonary disease exacerbation or septic shock per Surviving Sepsis guidelines), because of the potential for prolonging viral replication as observed in MERS-CoV patients. For more information, see: WHO interim guidance on clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (nCoV) infection is suspected and Diagnosis and Treatment of Adults with Community-acquired Pneumonia. An Official Clinical Practice Guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of Am

Interim Clinical Guidance for Management of Patients with Confirmed 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV) Infection

Updated January 30, 2020

On This Page

8. Specific anti-Novel-CoV treatments and clinical research

There is no current evidence from RCTs to recommend any specific anti-nCoV treatment for patients with suspected or confirmed 2019-nCoV infection.

Unlicensed treatments should be administered only in the context of ethically-approved clinical trials or the Monitored Emergency Use of Unregistered Interventions Framework (MEURI), with strict monitoring.

https://www.who.int/ethics/publications/infectious-disease-outbreaks/en/

Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (2019-nCoV) infection is suspected

Interim guidance

28 January 2020

WHO/nCoV/Clinical/2020.2

World Health Organization

Национальные рекомендации КНР по лечению пневмонии, вызванной 2019-nCoV

- интерферон альфа 5 млн ЕД 2 раза в день ингаляционно
- лопинавир / ритонавир 200 мг / 50 мг, по 400 мг / 100 мг 2 раза в день внутрь, не более 10 дней
- рибавирин 500 мг 2-3 раза в день внутривенно, не более 10 дней
- хлорохина фосфат 500 мг 2 раза в день внутрь, не более 7 дней
- арбидол 200 мг 3 раза в день внутрь, не более 10 дней

Все перечисленные средства нуждаются в дальнейшем клиническом изучении. Не рекомендуется три и более средств одновременно!

Guidelines for the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Novel Coronavirus-induced Pneumonia, The 6th ed. http:// www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/202002/8334a8326dd94d329df351d7da8aefc2/files/b218cfeb1bc54639af227f922bf6b817.pdf (accessed February 23, 2020) (in Chinese)

Diagnosis and treatment of COVID-19

Gui-Qiang Wang, MD
Department of Infectious Diseases
Peking University First Hospital

(Pilot version 6)
Updated on Feb 18, 2020

Лекарственные средства, которые потенциально могут работать при тяжелых формах коронавирусной инфекции, однако необходимы клинические исследования эффективности и безопасности на больших когортах пациентов

- интерфероны
- лопиновир/ритонавир
- рибавирин и фабивирин
- фавипиравир
- ремдесивир
- хлорохин и гидроксихлорохин
- тоцилизумаб
- софосбувир с рибавирином
- ……

Lu H. BioScience Trends 2020

Wang M. et al. Cell Research 2020

Антивирусная терапия БВРС у людей: обобщение опубликованных данных

	Study type	Total #	Supportive therapy	Treatment plan	Outcome
[60]	Retrospective cohort study Treatment group (n = 20) versus control group (n = 24)	44 patients	Yes	SQ PEG-INF α-2a + PO Ribavirin for 8–10 days:	Survival rate after 14 days was 70% versus 29% (P = 0.004) but no change after 28 days (30% versus 17%; P = 0.054) Decreased hemoglobin level as a side effect of ribavirin
[58]	Retrospective observational studies	Two patients	Yes	1st patient: SQ PEG-INF α- 2b + PO Ribavirin	There was a drop in hemoglobin level The patient improved and discharge home
			Yes	2nd patient: SQ PEG-INF α- 2b 1 for 3 days + Ribavirin PO	After 14 days the patient recovered from MERS-CoV. Died after two months as a result of MDR and hospital-acquired infections
[59]	Retrospective observational studies	5 patients	Yes	Ribavirin for 5 days + SQ INF α-2b	Died from multi-organ failure
			Yes	Ribavirin for 5 days + SQ INF α-2b for 2 doses.	Drop in platelet Died from multi-organ failure
			Yes	Ribavirin PO for 5 days + SQ INF α-2b.	Patient developed pancreatitis Died from multi-organ failure
			Yes	Ribavirin PO for 5 days + SQ INF α-2b for 2 doses.	hemoglobin dropped and bilirubin increased and dialysis was required Died from multi-organ failure
			Yes	Ribavirin PO for 5 days + SQ INF α-2b for 2 doses.	Increased lipase Died from multi-organ failure
[63]	Case report	1 patient	No	Lopinavir/Ritonavir PO + Ribavirin PO + PEG-INF α-2a SQ	Improved No fever after 2 days Discharge after 9 days Developed hemolytic anemia, electrolyte disturbance, and kidney and liver dysfunction.
[62]	Retrospective Cohort Study	24 patients	Yes	1st gp: 13 pts INF- α-2a SQ + PO Ribavirin 2nd gp: 11 pt INF-β-1a + PO Ribavirin	The fatality rate was 85% in INF-α-2a vs 64% in INF-β-1a.
[65]	Case series	2 patients	Yes	1st patient as treatment and 2nd patient as prophylaxis SQ PEG-INF- α-2b: Ribavirin PO	Complete recovery and discharge home.
[71]	case series	11		ribavirin and interferon-alfa 2a	Survival of all patients
[70]	Randomized control trial	The enrollment began in Nov. 2016		100 mg Lopinavir/100 mg Ritonavir PO q12 h for 14 days + INF- β1b 0.25 mg/ml SQ on alternative days for 14 days.	Result is not yet published
[66]	Case series	23		Interferon beta	18/23 (78.3)
[66]	Case series	8		Interferon alpha	6/8 (75)
[66]	Case series	19		Ribavirin	13/19 (68.4)
[66]	Case series	8		Mycophenolate mofetil	8/8 (100)
[72]	case report	1		ribavirin and interferon-alfa 2a day 12 from onset	died
[67]	case series	6		ribavirin and interferon-alfa 2b	3/6 (50)

Momattin H. et al. Travel Medicine and Infectious Disease 2019; 30:9

Интерферон и рибавирин для лечения пациентов в критическом состоянии с БВРС

- мультицентровое ретроспективное когортное исследование в 14 стационарах Саудовской Аравии с сентября 2012 по январь 2018 г.г.
- 349 пациентов с БВРС, 144 (41,3%) получили рибавирин и/или рекомбинантные интерферон-a2a, a2b или β1a
- Применение комбинации рибавирин / интерферон по сравнению с их не назначением не было ассоциировано с изменением 90%-дневной летальности (корректированное ОШ 1,03, 95% ДИ 0,73–1,44, p=0,87) или с более быстрым клиренсом РНК вируса БВРС (корректированное ОШ 0,65, 95% ДИ 0,30–1,44, p=0,29)

Ribavirin and Interferon Therapy for Critically Ill Patients With Middle East Respiratory Syndrome: A Multicenter Observational Study

Clinical Infectious Diseases® 2019

MIRACLE - первое РКИ по оценке клинической эффективности комбинации лопинавира / ринотавира и интерферона-β1b при Ближневосточном респираторной синдроме

- мультицентровое, двойное слепое плацебо-контролируемое исследование
- взрослые пациенты, госпитализированные с лабораторно-подтвержденным диагнозом БВРС
- сравнение комбинации лопинавир/ритонавир 400 мг / 100 мг каждые 12 ч внутрь 14 дней + интерферон-β1b 0,25 мг/мл подкожно каждый второй день до 14 дня (всего 7 доз) против плацебо
- первичный исход – 90-дневная летальность
- уже включено > 70 пациентов, набор продолжается
- предварительные результаты не опубликованы

Arabi Y. et al. Trials 2018; 19:81

Arabi Y. et al. Trials 2020; 21:8

Sheahan T. et al. Nature Communications 2020; 11:222

Комбинация лопинавира / ритонавира и рибавирина для постэкспозиционной профилактики БВРС у медицинских работников

- ретроспективная оценка медицинских работников с высоким риском экспозиции вирусом БВРС
- поздняя диагностика БВРС у индексного пациента, работа медицинского персонала без дополнительных мер защиты
- инициация профилактики в сроки между 1 и 3 днем от последнего незащищенного контакта с пациентом
- рибавирин (нагрузочная доза 2000 мг, затем 1200 мг каждые 8 ч первые 4 дня, затем 600 мг каждые 8 ч в течение 6-8 дней внутрь) + лопинавир/ритонавир 400 мг / 100 мг каждые 12 ч 11-13 дней
- 6/43 медицинских работников развили БВРС, и ни один из тех, кто получил постэкспозиционную профилактику
- только постэкспозиционная профилактика являлась значимым фактором, уменьшающим риск инфицирования БВРС на 40% (ОШ 0,714, 95% ДИ 0,545-0,936, p = 0,009)

Park SY. et al. Journal of Hospital Infection 2018

Лопинавир/ритонавир и арбидол при COVID-19 инфекции

- ретроспективный анализ, 134 пациента с SARS-CoV-2 пневмонией
- не обнаружено статистически значимой разницы между пациентами, получавшими лопинавир-ритонавир (n=52), арбидол (n=34) и контрольной группой (n=48) в улучшении клинических симптомов или уменьшении вирусной нагрузки
- частота отрицательной ПЦР на РНК SARS-CoV-2 на 7 день лечения 71,8%, 82,6% и 77,1% (p=0,79)
- эффективность лопинавир/ритонавира и других средств для лечения COVID-19 нуждается в изучении в проспективных клинических исследованиях

Chen J. et al. Chinese Journal of Infectious Diseases 2020;38:E008

Фавипиравир

- ингибитор РНК-зависимой РНК-полимеразы
- активность в отношении гриппа, ряда флави-, альфа-, фило-, бунья-, арена-, норо- и других РНКовых вирусов
- 14 февраля инициировано клиническое исследование фавипиравира для лечения SARS-CoV-2 в Китае (80 пациентов)
- предварительные результаты указывают на более высокую противовирусную активность и лучший профиль безопасности фавипиравира по сравнению с лопинавир / ритонавиром

News. http://www.szdsyy.com/News/0a6c1e58-e3d0-4cd1-867a-d5524bc59cd6.html (accessed February 22, 2020) (in Chinese)

Dong L. et al. Drug Discoveries & Therapeutics 2020; 14:58

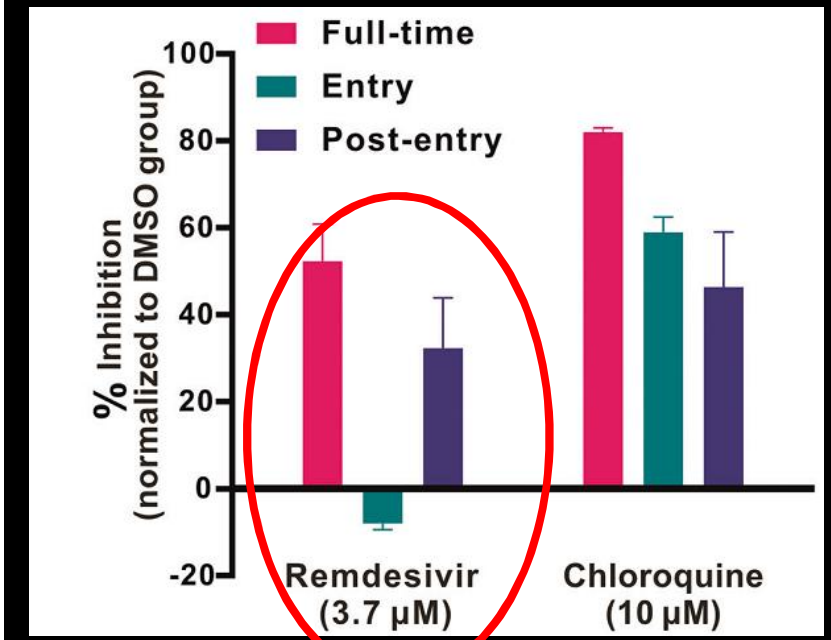
Ремдесивир

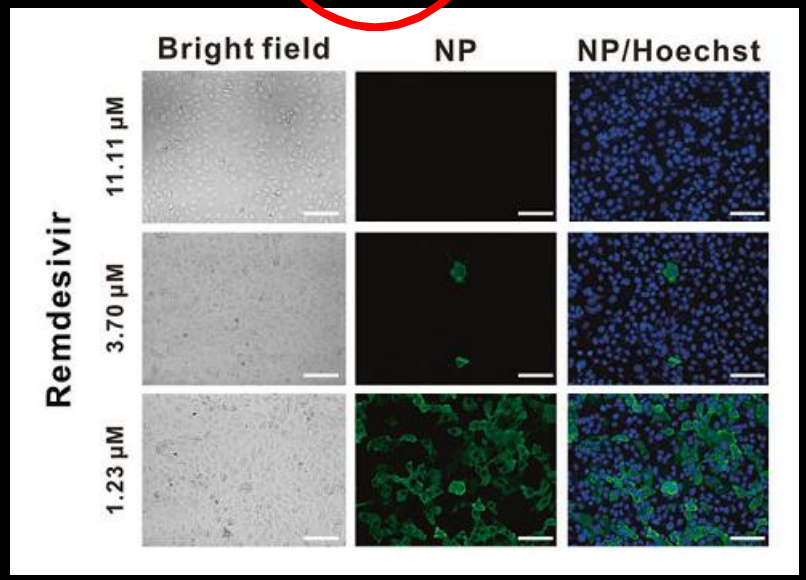
- нуклеотидный аналог, антивирусное пролекарственное средство
- механизм действия: ингибирование РНК-полимеразы и преждевременное прекращение транскрипции вирусной РНК
- потенциально активен против Эбола вируса, вируса Марбург, коронавирусов, вызывающих БВРС и ТОРС, респираторно-синтициального вируса, вирусов Nipah и Hendra
- исследования in vitro и на мышах демонстрируют лучшую противовирусную активность ремдесивира и ИФНb по сравнению с лопиновиром / ритонавиром, способность эффективно уменьшать репликацию вируса и улучшать функцию легких
- назначен первому пациенту в США с подтвержденной двусторонней пневмонией, вызванной 2019-nCoV (исход заболевания благоприятный)

Sheahan T. et al. Nature Communications 2020; 11:222

Holshue M. et al. The New England Journal of Medicine 2020

Ремдесивир эффективно ингибирует 2019-nCoV in vitro

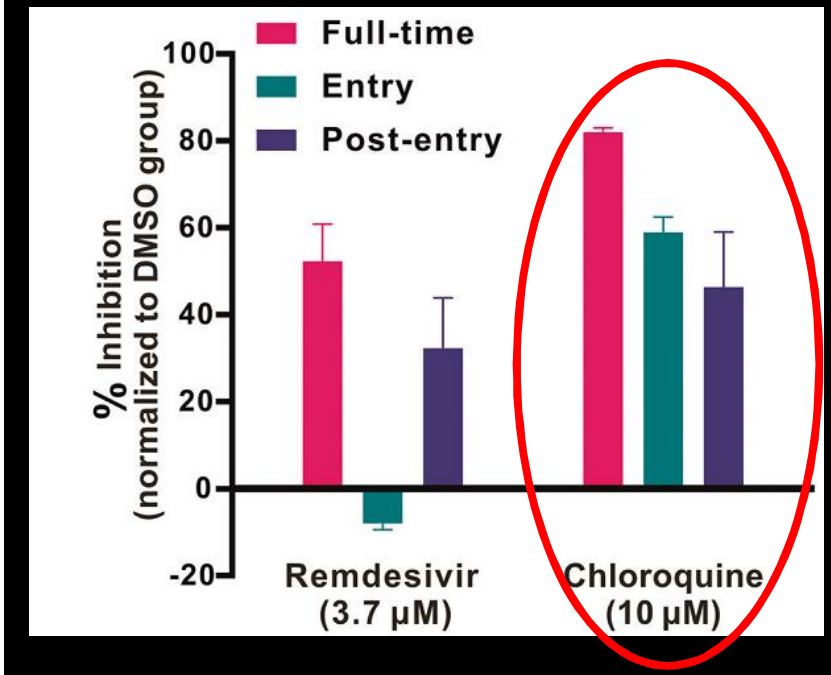


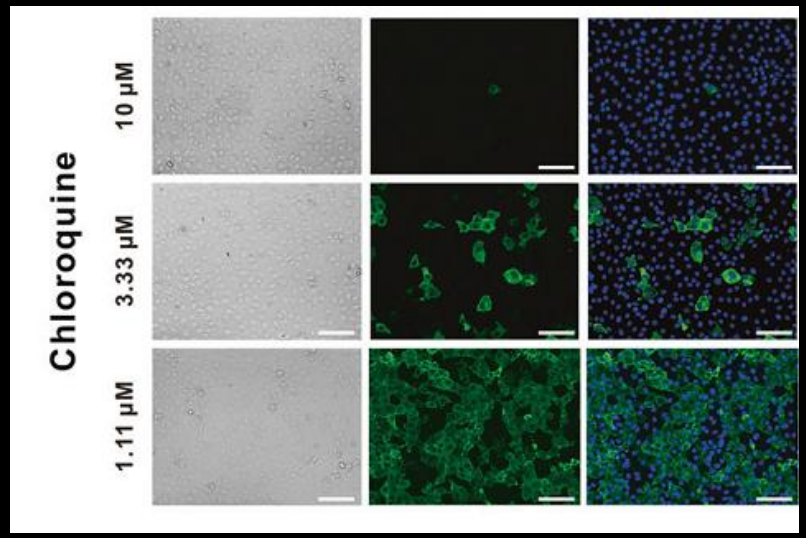


- Ремдесивир действует на стадии после проникновения вируса в клетки
- Значение EC90 ремдесивира в отношении 2019-nCoV на культуре клеток Vero E6 - 1.76 (работающие концентрации достижимы на модели не человеческих приматов)
- предварительные данные демонстрируют эффективное ингибирование 2019-nCoV в линиях клетках человека (модель человеческих раковых клеток рака печени, чувствительных к вирусу 2019-nCoV)

Wang M. et al. Cell Research 2020

Хлорохин эффективно ингибирует 2019-nCoV in vitro





- Недавно обнаружена потенциальная противовирусная активность хлорохина (известен как ЛС с антималярийными и иммуномодулирующими свойствами)
- Блокирует инфицирование клеток путем увеличения эндосомальной pH, требуемой для слияния вируса с клеткой, а также влияет на гликозилирование клеточных рецепторов для вируса ТОРС
- Хлорохин действует на стадии инфицирования и репликации 2019-nCoV в культуре клеток Vero E6 (EC90 – 6,9)
- Дополнительные иммуномодулирующие свойства
- Эффективно распределяется во многих органах и тканях, в том числе в легких, после приема per os

Wang M. et al. Cell Research 2020

Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies

Jianjun Gao[1,*], Zhenxue Tian[2], Xu Yang[2]

BioScience Trends

- Более 15 клинических исследований в настоящее время оценивают эффективность хлорохина для лечения COVID-19
- Предварительные результаты более 100 пациентов демонстрируют, что хлорохин фосфат уменьшает обострение пневмонии, улучшает рентгенологические проявления, способствует более быстрой элиминации вируса и сокращению сроков заболевания
- Тяжелые побочные реакции не регистрировались у пациентов, получавших хлорохина фосфат

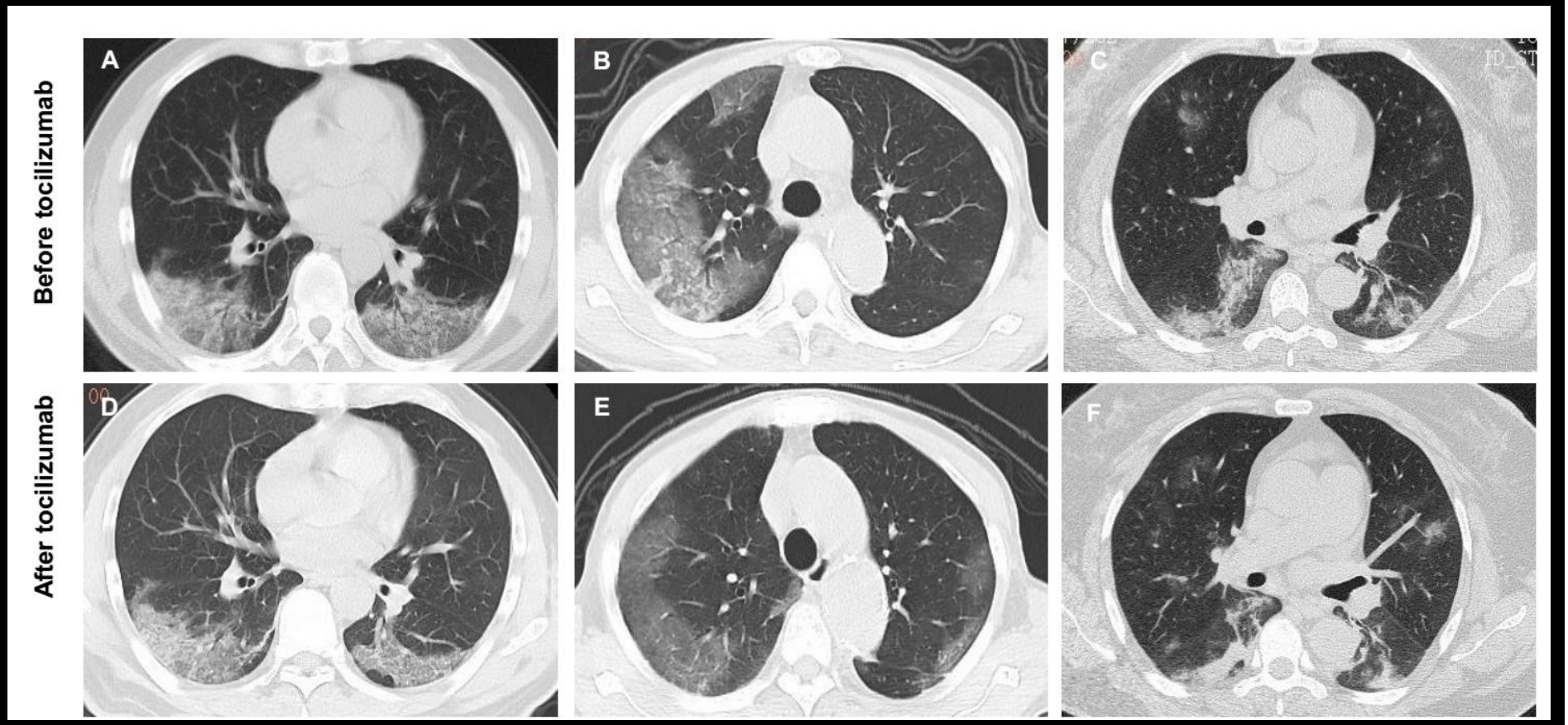
Тоцилизумаб

- 21 пациент с COVID-19 пневмонией в тяжелом / критическом состоянии (ретроспективный анализ)
- тоцилизумаб 400 мг однократно внутривенно в дополнение к стандартной терапии
- большинство пациентов нормализовали температуру уже в первые дни после назначения препарата
- 75% пациентов уменьшили потребность в дополнительном кислороде
- улучшение КТ картины легких у 19/21 пациента (90,5%)
- нормализация уровня лимфоцитов и СРБ у 52,5% (на 5-ый день после лечения) и у 84,2%, соответственно
- 19/21 пациента (90,5%) выписаны в среднем на 13,5 день после лечения тоцилизумабом, 2 пациента – в процессе выздоровления

Effective Treatment of Severe COVID-19 Patients with Tocilizumab

Xiaoling Xu[1,#*], Mingfeng Han[2,#], Tiantian Li[1], Wei Sun[2], Dongsheng Wang[1], Binqing Fu[3,4], Yonggang Zhou[3,4], Xiaohu Zheng[3,4], Yun Yang[5], Xiuyong Li[6], Xiaohua Zhang[2], Aijun Pan[5], Haiming Wei[3,4*]

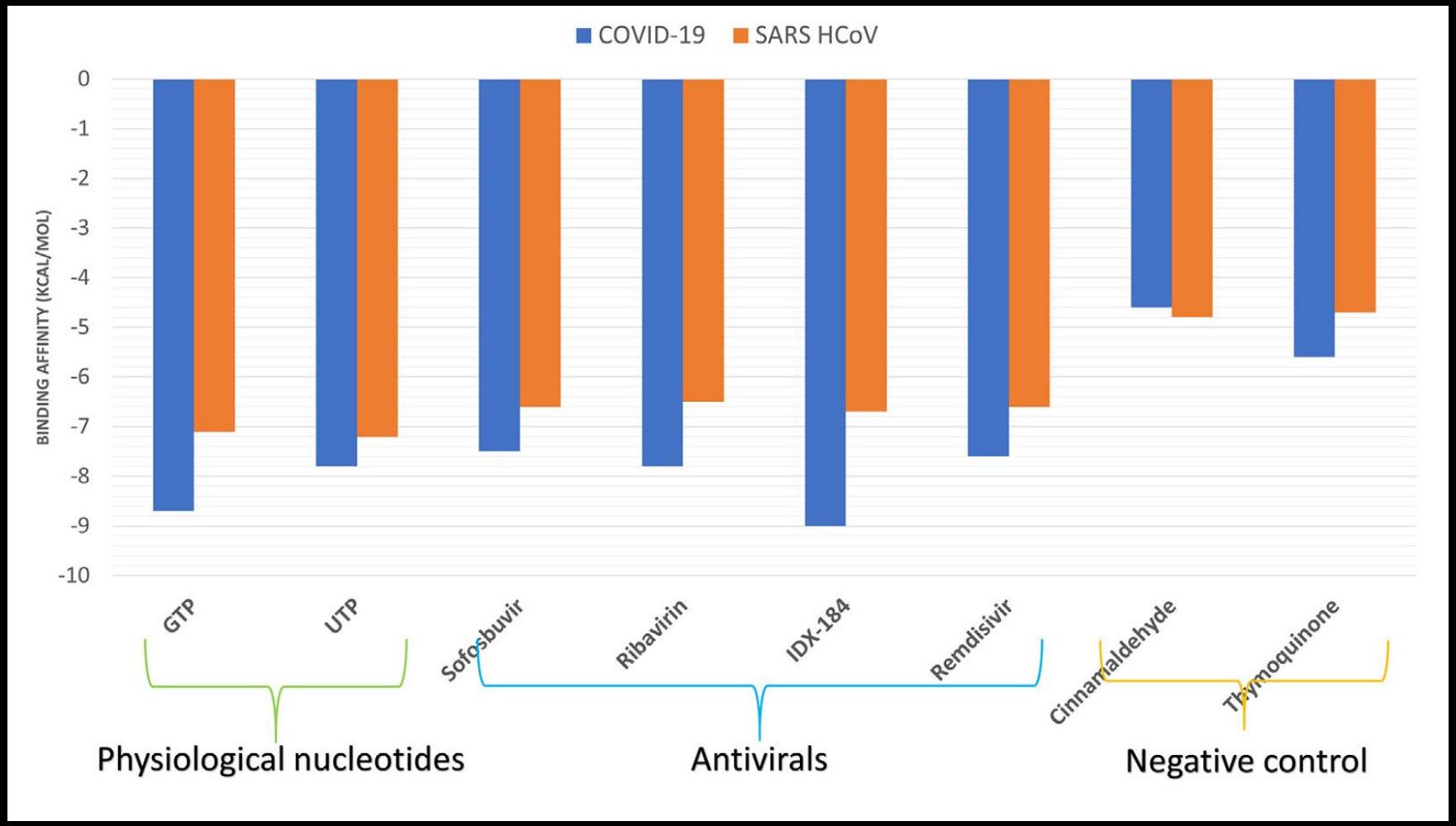
Тоцилизумаб



Effective Treatment of Severe COVID-19 Patients with Tocilizumab

Xiaoling Xu[1,#*], Mingfeng Han[2,#], Tiantian Li[1], Wei Sun[2], Dongsheng Wang[1], Binqing Fu[3,4], Yonggang Zhou[3,4], Xiaohu Zheng[3,4], Yun Yang[5], Xiuyong Li[6], Xiaohua Zhang[2], Aijun Pan[5], Haiming Wei[3,4*]

Софосбувир с рибавирином и COVID-19?



Anti-HCV, nucleotide inhibitors, repurposing against COVID-19

Abdo A. Elfiky*

Life Sciences 248 (2020) 117477

Biophysics Department, Faculty of Sciences, Cairo University, Giza, Egypt
College of Applied Medical Sciences, University of Al-Jouf, Saudi Arabia

Что в нормативных документах в РБ?

10.2 у пациентов с тяжелой пневмонией, острым респираторным дистресс-синдромом, внелегочными осложнениями коронавирусной инфекции может быть назначено одно из нижеследующих лекарственных средств, потенциально обладающих противовирусной активностью:

- лопинавир / ритонавир 200 мг/50 мг по 2 таблетки 2 раза в день до 10 дней максимально;
- гидроксихлорохин 200 мг по 2 таблетки 1 раз в день до 7 дней максимально.

Учитывая, что клиническая эффективность данных лекарственных средств для лечения COVID-19 инфекции не изучена в исследованиях с высокой степенью доказательности, их назначение осуществляется посредством проведения врачебного консилиума и при условии информированного согласия пациента (или его законных представителей).

Приказ МЗ РБ от 06.03.2020 «Об утверждении Инструкции по ведению пациентов с подтвержденной COVID-19 инфекцией»

Озельтамивир при коронавирусной инфекции

- озельтамивир не эффективен для лечения коронавирусной инфекции
- Назначается на раннем этапе острого респираторного заболевания, до момента исключения гриппа, так как:

1) вероятность гриппа в популяции пациентов остается высокой
2) первые клинические признаки могут быть одинаковыми при тяжелом гриппе и коронавирусной инфекции
3) наилучшие клинические исходы дает раннее начало терапии ингибиторами нейраминидазы

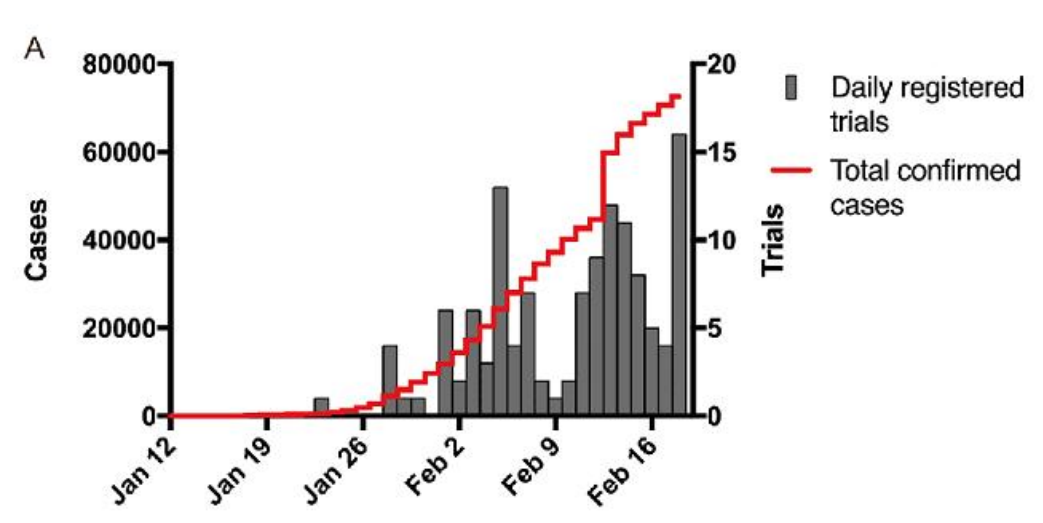
Приказ МЗ РБ от 06.03.2020 «Об утверждении Инструкции по ведению пациентов с подтвержденной COVID-19 инфекцией»

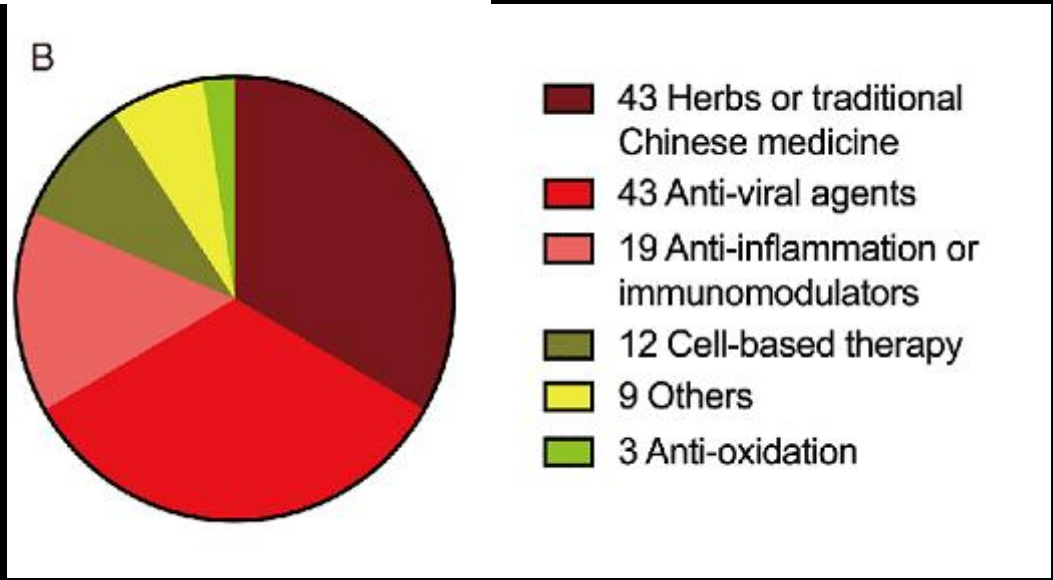
Озельтамивир при коронавирусной инфекции?

- 93 пациента, изолируемые в 2 стационара в Париже, Франция с января 2013 по декабрь 2016 года с предполагаемым БВРС
- 49/93 (52,6%) мужчины, медиана возраста 63,4 года
- 82/93 вернулись из Саудовской Аравии, 74/93 являлись пилигримами (Хадж)
- изменения на Р-графии ОГК у 72/93 (77%)
- ни у одного пациента методом ПЦР не подтвержден БВРС
- клинические проявления: кашель – 95,7%, лихорадка выше 38,0 °С – 65,6%, хрипы в легких – 65,6%, ринорея – 45,2%, миалгии – 32,3%...
- ключевые возбудители, которые были выявлены:
  - риновирус – 27,9%
  - вирусы гриппа – 26,8%
  - Legionella pneumophilia и Streptococcus pneumoniae – по 7,5%
  - не высокопатогенные коронавирусы – 6,4%

Bleibtreu A. et al. BMC Infectious Diseases 2018; 18:331

Более 100 клинических исследований терапии COVID-19 инициировано в настоящее время





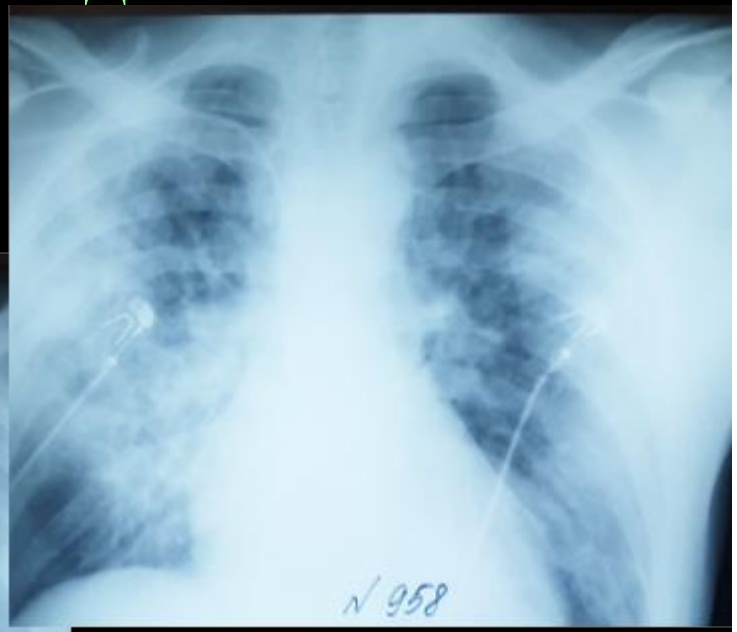
Zhang T. et al. Sci China Life Sci 2020; 63

Клинический случай пациента с подтвержденной COVID-19 инфекцией, получающий терапию гидроксихлорохином

Анамнез и клиника заболевания

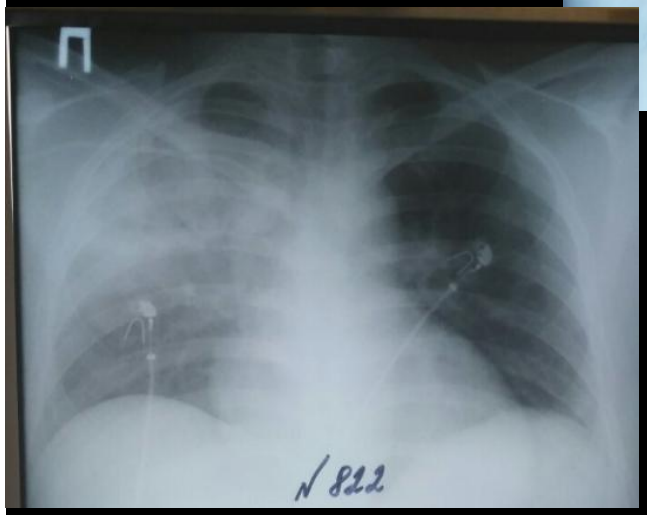
- Заболел 04.03 утром: недомогание, озноб, к вечеру после физической нагрузки – лихорадка до 38,5 *С
- 05.03-07.03- ежедневно температурил до 38,5 *С, беспокоил сухой болезненный кашель, миалгии, артралгии. Жаропонижающие не принимал.
- 07.03 днем в связи с отсутствием улучшения в состоянии обратился к терапевту - выполнен ОАК, БАК, рентгенография ОГК, ЭКГ-выставлен д-з: Внебольничная пневмония в нижней доле справа, ДН 0-1.Начал принимать АБ (амоксициллин/клавуланат, кларитромицин), муколитики, НПВС.
- В последующие дни продолжал фебрильно лихорадить ежедневно, однако кашель стал мягче
- 09.03 в связи с сохранением симптоматики вызвал СМП-доставлен в ГКИБ
- Эпидемиологический анамнез: 23.02 - перелет Минск-Мюнхен. Затем на машине (вместе с пациентом было 4 друзей) - в горы Австрии, обратный перелет 28.02 Мюнхен-Минск. От гриппа не вакцинирован

Динамика Р-логических данныъ



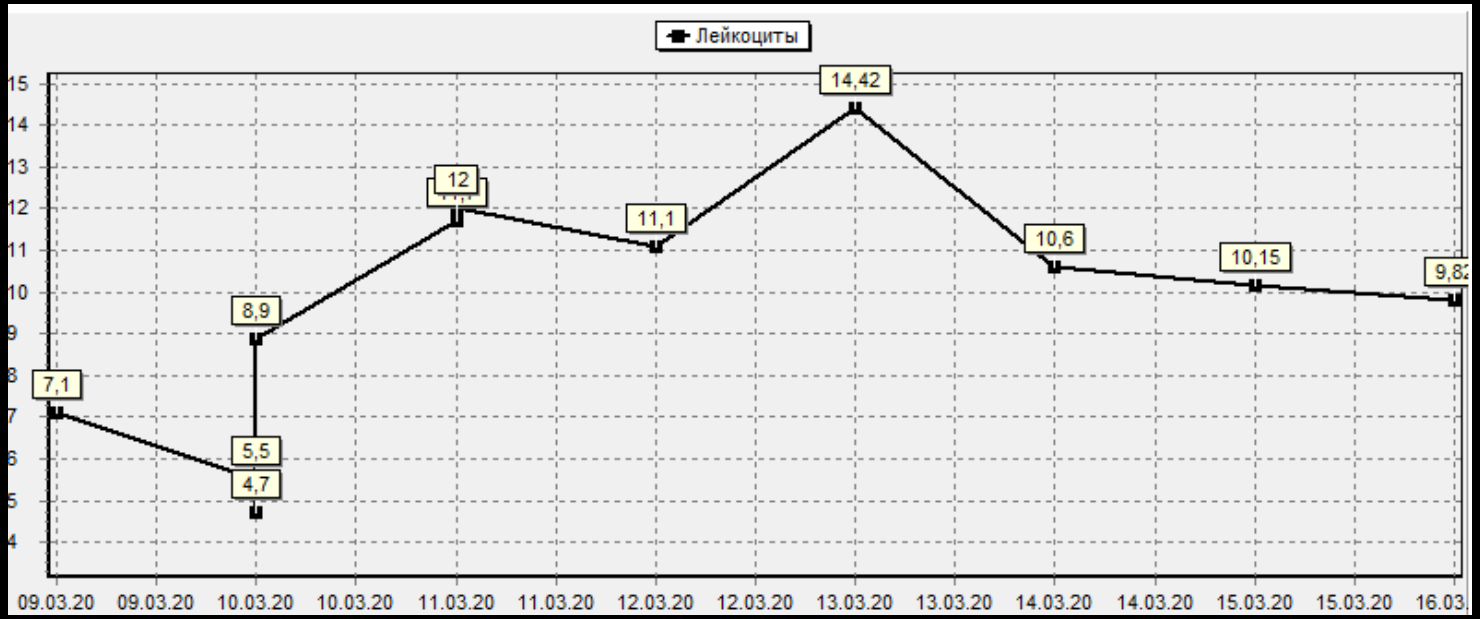
16.03

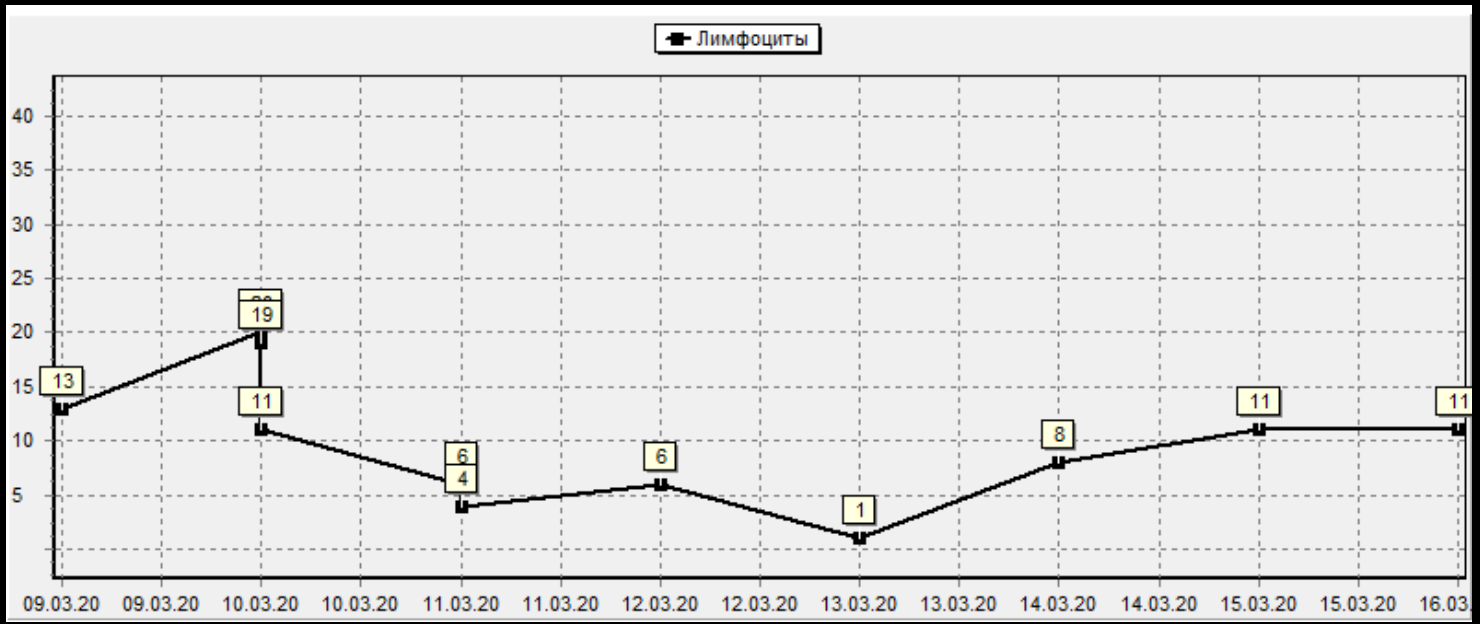
12.03



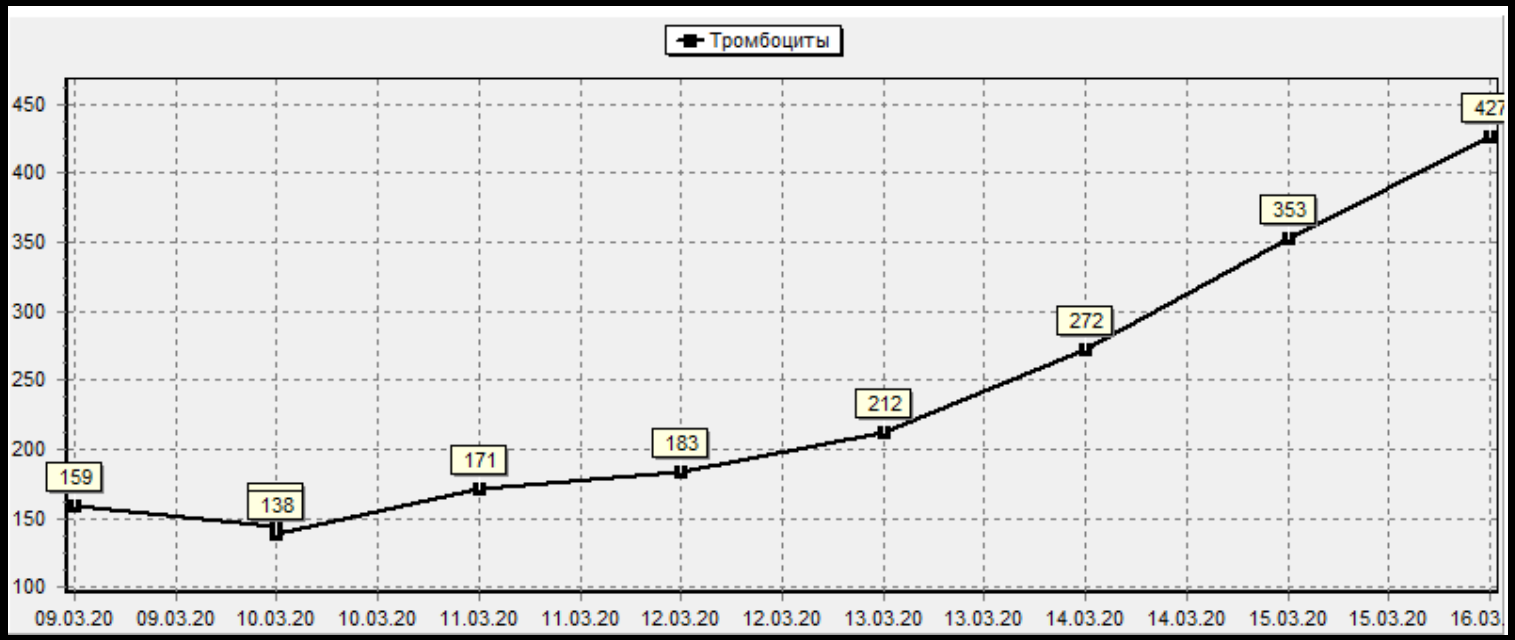
10.03

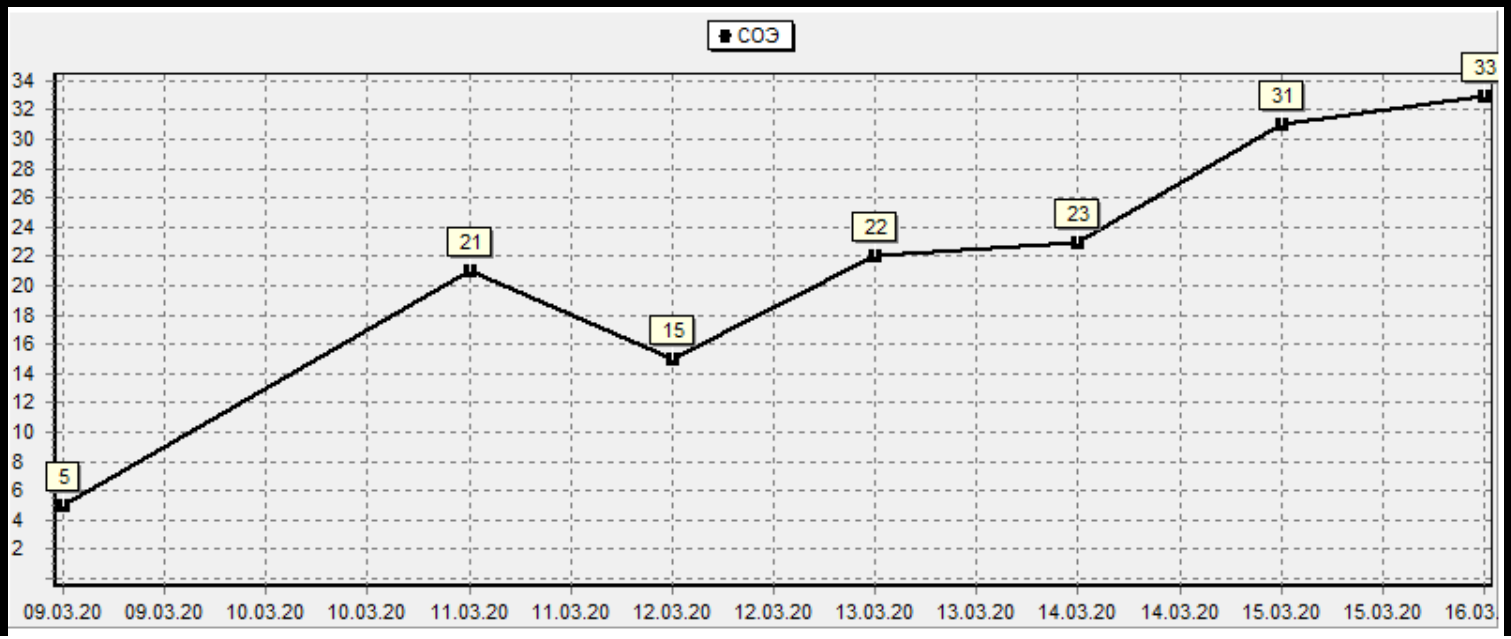
Динамика лабораторных данных



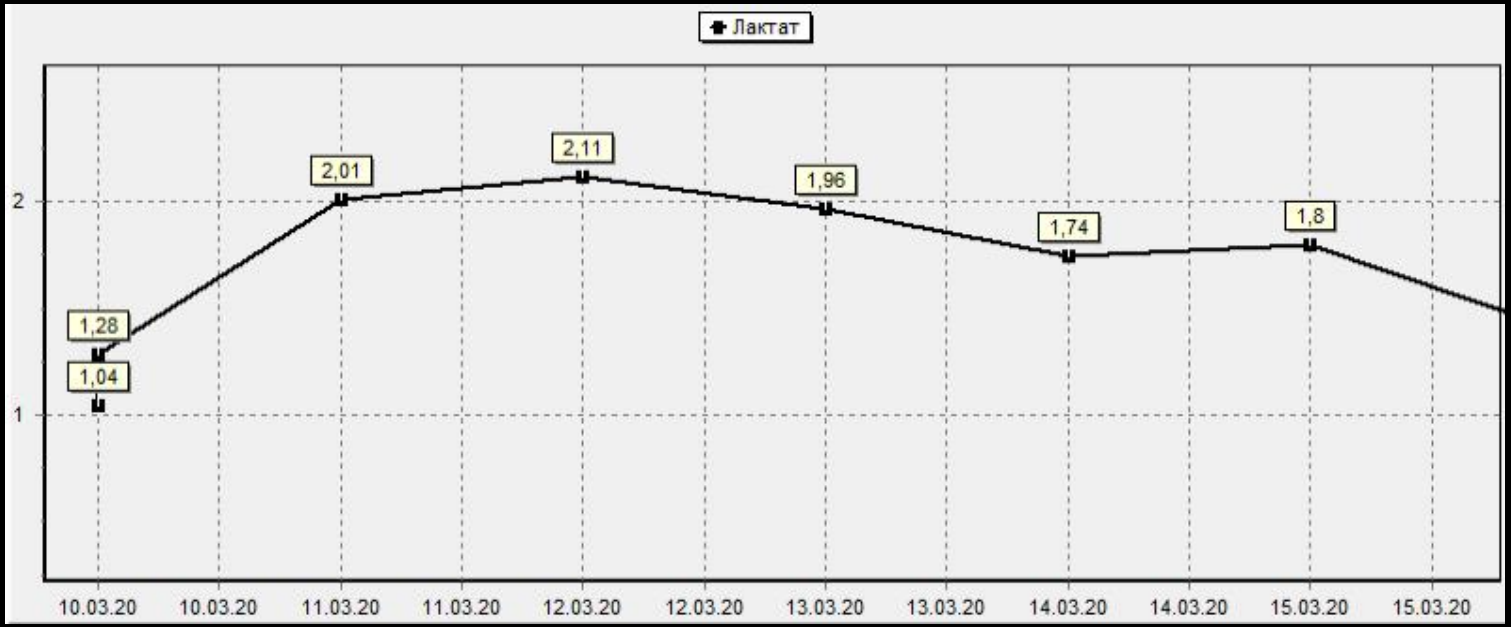


Динамика лабораторных данных

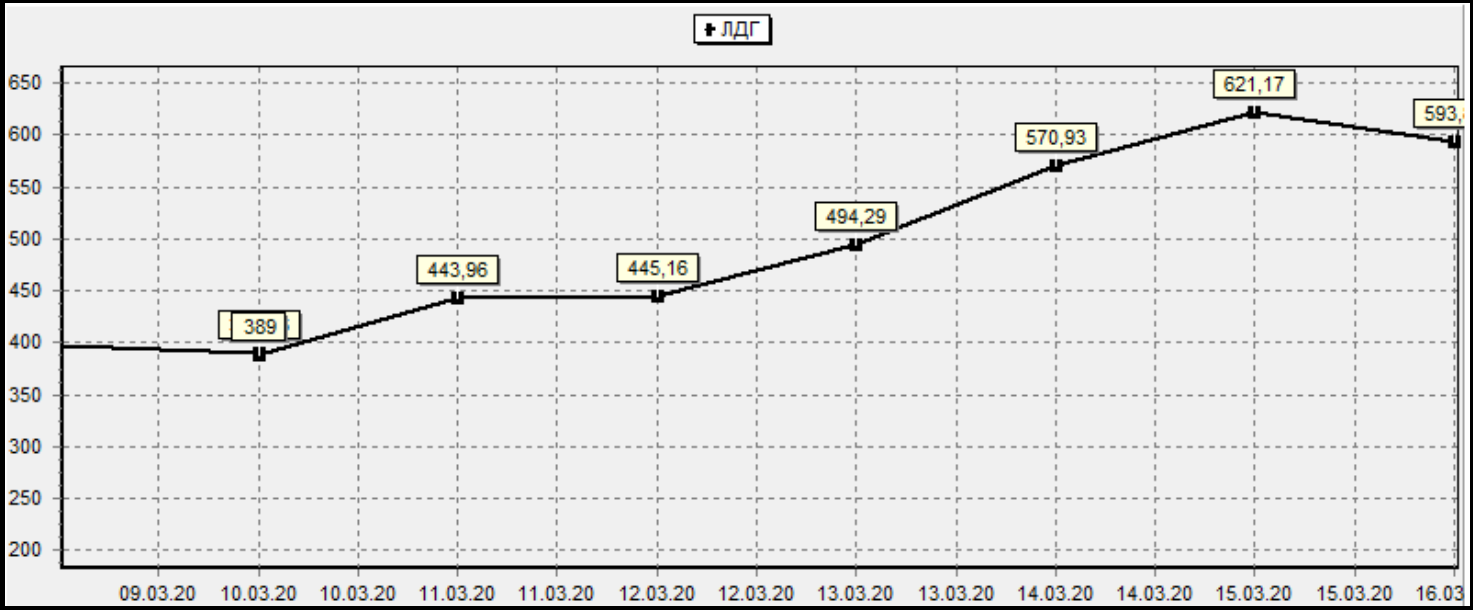




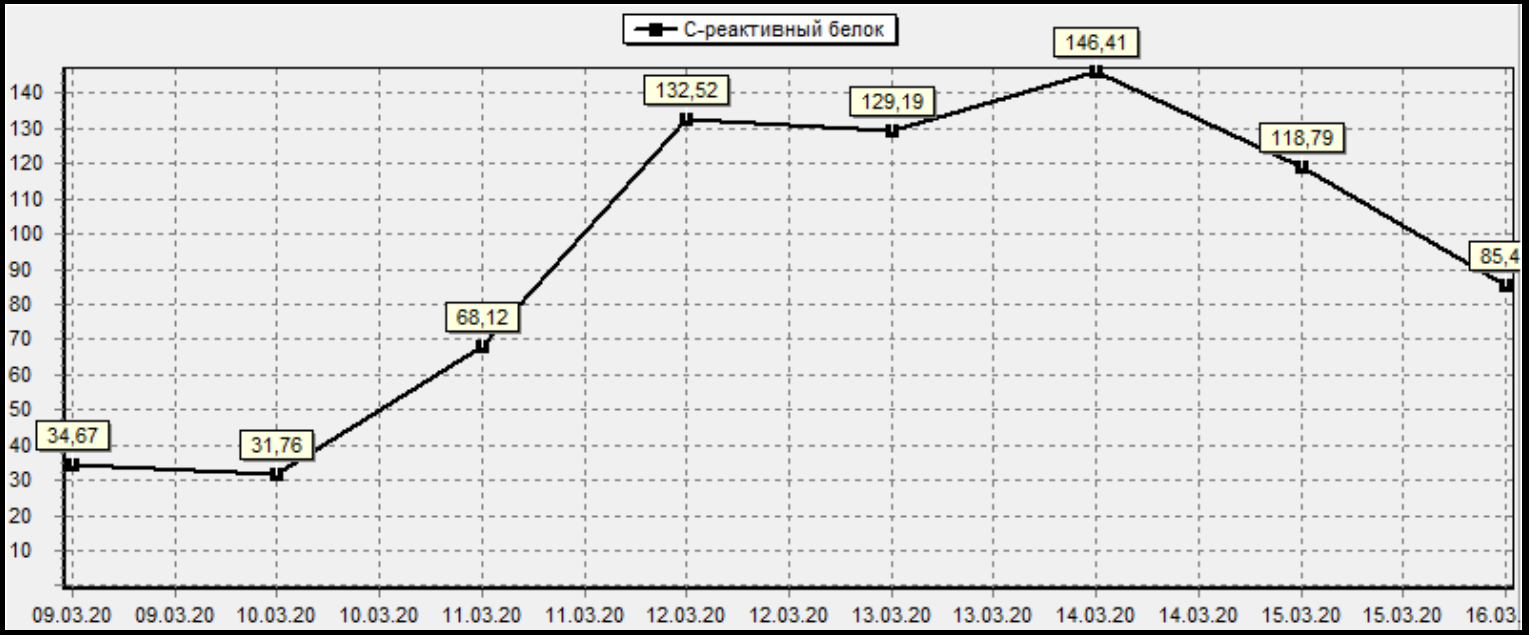
Динамика лабораторных данных

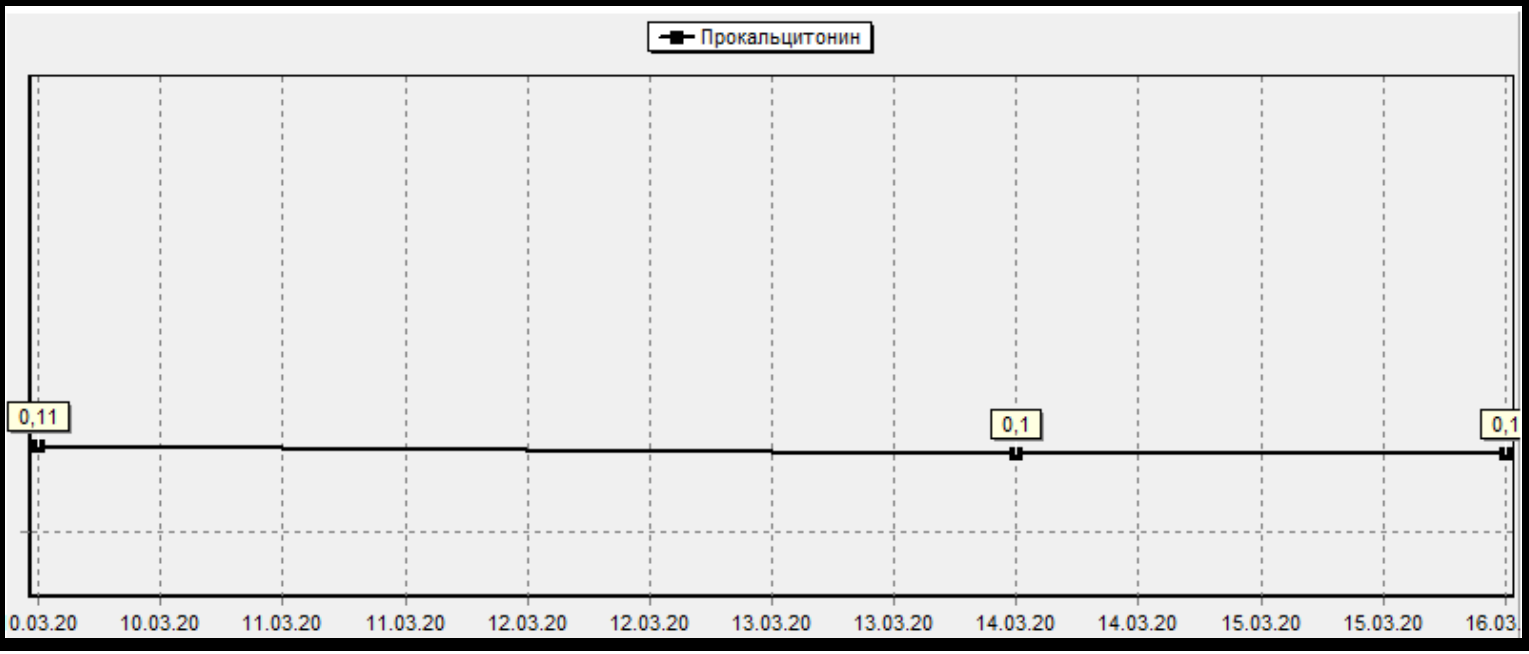


Динамика лабораторных данных



Динамика лабораторных данных





Клиническая динамика

- С 10.03 по 16.03 сохраняется лихорадка до фебрильных значений (38,0-39,5 *С), малопродуктивный кашель, слабость, головокружение при минимальной нагрузке
- Объективно: ЧД в покое 18-20 в минуту, до 22 в минуту при речевой нагрузке, SpO2 92-94% без вспомогательной респираторной поддержки, до 98-99% при респираторной поддержке интраназальным кислородом с потоком 3,0-5,0 л/минуту
- КЩС артериальной крови – компенсирован
- С 10.03 получает гидроксихлорохин 400 мг/сут перорально
- На 17.03 запланировано КТ ОГК

Заключение

- Необходимо обязательное и как можно более раннее назначение ингибиторов нейраминидазы пациентам с тяжелым, прогрессирующим, осложненным гриппом и группам риска по тяжелому / осложненному течению гриппа, а также ВСЕМ пациентам с предполагаемой коронавирусной инфекцией
- Доказательная база по большинству потенциально активных лекарственных средств в отношении коронавирусов на сегодня отсутствует – большинству пациентов показана патогенетическая и симптоматическая терапия, направленная на купирование осложнений.
- Назначение экспериментальной терапии против 2019-nCoV инфекции по жизненным показаниям возможно консилиумом при условии согласия пациента / его представителей и одобрения этическим комитетом учреждений здравоохранения

В помощь практикующему врачу - Коронавирусная инфекция (2019-nCoV) 09:38

ОБНОВЛЕНО 15.03.2020

Уважаемые коллеги!

На данной странице будет аккумулироваться актуальная для врачей **информация по коронавирусной инфекции, вызванной COVID-19**.

Согласно 54-ому ситуационному отчету ВОЗ на 14.03.2020 года ситуация по инфекции, вызванной COVID-19, следующая:

Всего подтверждено 142.539 случаев COVID-19, из них:

- в Китае: 81021 случаев, из них 3194 летальных (3,94%)

- за пределами Китая: 61518 случай в 135 странах, в том числе 21 случай в Республике Беларусь, 2199 летальных (обновляемый список стран - см. ситуационный отчет).

Информация для специалистов системы здравоохранения по проблеме COVID-19 инфекции с 12.03.2020 аккумулируется в Руководстве по ранней диагностике и ведению пациентов с COVID-19.

1. 2019-
болезне

2. Этио
(доцент

3. Респ
принци
БелМАП

Видеоле
nCoV"

Руководство по ранней диагностике и ведению пациентов с COVID-19 инфекцией

Оглавление:

I. Лабораторное обследование лиц с возможной COVID-19-инфекцией (дата последнего обновления: 12.03.2020)

II. Логистика пациентов с предполагаемой / подтвержденной COVID-19 (дата последнего обновления: 12.03.2020)

III. Ведение пациентов с подтвержденной COVID-19 (дата последнего обновления: 12.03.2020)

IV. Дополнительные рекомендации по санитарно-эпидемиологическому режиму в учреждениях здравоохранения, оказывающих помощь пациентам с предполагаемой или подтвержденной COVID-19-инфекцией (в процессе добавления)

V. Профилактика инфицирования COVID-19-инфекцией (дата последнего обновления: 15.03.2020)

VI. Нормативная документация Министерства здравоохранения Республики Беларусь по COVID-19 инфекции (дата последнего обновления: 13.03.2020)

VII. Интернет-ресурсы, посвященные проблеме COVID-19 инфекции (дата последнего обновления: 13.02.2020)

VIII. Обучающие материалы по проблеме COVID-19 инфекции (дата последнего обновления: 13.02.2020)

Материалы для специалистов по коронавирусной инфекции

www.infectology.bsmu.by

Наши группы есть и в социальных сетях ВКонтакте и Facebook!