**, ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ**

**ЗДРАВООХРАНЕНИЯ «ПОЛИКЛИНИКА № 4» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РСО-АЛАНИЯ**

#  **ГБУЗ «Поликлиника №4» МЗ РСО-Алания**

#

#  **П Р И К А З**

 «13» 01.2022 г. № 63-д

 г. Владикавказ

**О внедрении клинических рекомендаций лечения больных новой коронавирусной инфекцией COVID-19, версия 14, утвержденных Министерством здравоохранения Российской Федерации**

 **в ГБУЗ «Поликлиника №4» МЗ РСО-Алания**

Во исполнение приказа Министерства здравоохранения республики Северная Осетия – Алания №1225 о/д от 28.12.2021г. «Об утверждении Клинических протоколов лечения больных новой коронавирусной инфекцией COVID-19, находящихся на стационарном и амбулаторном лечении в медицинских организациях государственной системы здравоохранения Республики Северная Осетия-Алания и с целью совершенствования оказания медицинской помощи пациентам новой коронавирусной инфекцией COVID-19, на основании временных методических рекомендаций «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции COVID-19», версия 14, утвержденных Министерством здравоохранения Российской Федерации 27.12.2021 г.»,

**П Р И К А З Ы В А Ю:**

1. Обеспечить внедрение в клиническую практику ГБУЗ «Поликлиника №4» МЗ РСО-Алания клинических рекомендаций «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции COVID-19», версия 14, утвержденных Министерством здравоохранения Российской Федерации 27.12.2021 г.» (далее клинические рекомендации).

2. Признать утратившими силу Приказ Министерства здравоохранения Республики Северная Осетия-Алания от 15.10.2021г. «Временные методические рекомендации "Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 13», утвержденные Министерством здравоохранения РФ 14 октября 2021 г.

3. Заместителю главного врача по КЭР Котяковой А.Л, заведующей филиалом №1

 Бекоевой М.Р.:

* обеспечить методическую поддержку по внедрению в повседневную практику клинических рекомендаций в ГБУЗ «Поликлиника №4» МЗ РСО-Алания и контроль за их исполнением;
* обеспечить информирование заведующих отделениями о новых клинических рекомендациях с рассылкой актуальной информации на корпоративную электронную почту;
* обеспечить проведение обучающих семинаров по внедрению клинических рекомендаций для заведующих отделениями, врачей ведущим амбулаторный прием;
* провести, совместно с уполномоченным лицом службы качества и внутреннего контроля, аудит на наличие оборудования и лекарственных препаратов для лечения больных новой коронавирусной инфекцией COVID-19;
* регулярно формировать заявку на лекарственные препараты, необходимые для лечения больных новой коронавирусной инфекцией COVID-19, своевременно направлять заявку в ГАУ "Осфарммедтех».

4. Врачу клиническому фармакологу Дзагоевой С.П.:

* разработать короткий протокол лечения больных новой коронавирусной инфекцией COVID-19, удобный в применении;
* обеспечить своевременное информирование персонала под роспись, с обязательным соблюдением утвержденных клинических протоколов лечения амбулаторных больных.

5. Заведующей филиалом №1 Бекоевой М.Р., заведующей 1 терапевтическим

 отделением Мерденовой Н.М., заведующей 2 терапевтическим отделением

 Кесаевой Л.Т., заведующему дежурным отделением Течиеву Р.В., обеспечить:

* внедрение в повседневную практику отделений клинических рекомендаций;
* исполнение коротких протоколов лечения, СОП и инструкций на основе клинических рекомендаций;
* контроль за исполнением персоналом утвержденных клинических рекомендаций;
* наличие на рабочих столах персональных компьютеров врачей папки документов с актуальными клиническими рекомендациями.

6. Уполномоченному лицу службы качества и внутреннего контроля, заведующей кабинетом медицинской статистики Дзестеловой Л.Х.:

* добавить в чек-листы ВК пункт «Соблюдение врачами утвержденных клинических рекомендаций».

7. Начальнику IT-отдела Токазову А.Т.:

* разместить на информационной странице ГБУЗ «Поликлиника №4» МЗ РСО-Алания ссылку на сайт cr.rosminzdrav.ru/clin\_recomend.html и настоящий приказ по ГБУЗ «Поликлиника №4» МЗ РСО-Алания.

8. Медицинской сестре кабинета зам. главного врача по медицинской части

 Косихиной Е.В.:

* ознакомить с настоящим приказом ответственных лиц под роспись.

9. Контроль за исполнением настоящего приказа возложить на заместителя главного врача по КЭК Котякову А.Л.

 Главный врач И.К.Танклаева

Приложение № 1 к приказу Министерства

 здравоохранения РСО-Алания

 от \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_2021 г. № \_\_\_\_\_\_\_\_\_о/д

**Клинический протокол лечения больных новой коронавирусной инфекцией COVID-19 или с подозрением на новую коронавирусную инфекцию, находящихся на стационарном лечении в медицинских организациях государственной системы здравоохранения РСО-Алания**

Клинический протокол составлен в соответствии с Временными методическими рекомендациями «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции COVID-19» Минздрава России, Версия 14 от 27.12.2021 г.

Основным подходом к терапии COVID-19 должно быть упреждающее назначение лечения до развития полного симптомокомплекса жизнеугрожающих состояний, а именно пневмонии, ОРДС, сепсиса.

В рамках оказания медицинской помощи необходим мониторинг состояния пациента для выявления признаков ухудшения его клинического состояния.

Пациенты, инфицированные SARS-CoV-2, должны получать поддерживающую патогенетическую и симптоматическую терапию. Лечение сопутствующих заболеваний и осложнений осуществляется в соответствии с клиническими рекомендациями, стандартами медицинской помощи по данным заболеваниям.

Ряд лекарственных препаратов для лечения новой коронавирусной инфекции Covid-19 применяется по показаниям, не утверждённым государственными регулирующими органами, не упомянутым в инструкции по медицинскому применению (off-label) и/или не зарегистрированы в Российской Федерации. Их применение возможно только на основании решения врачебной комиссии и разрешения на временное обращение (постановление Правительства Российской Федерации от 3 апреля 2020 г. № 441 «Об особенностях обращения лекарственных препаратов для медицинского применения, которые предназначены для применения в условиях угрозы возникновения, возникновения и ликвидации чрезвычайной ситуации и для организации оказания медицинской помощи лицам, пострадавшим в результате чрезвычайных ситуаций, предупреждения чрезвычайных ситуаций, профилактики и лечения заболеваний, представляющих опасность для окружающих, заболеваний и поражений, полученных в результате воздействия неблагоприятных химических, биологических, радиационных факторов»). Назначение данных лекарственных препаратов должно обязательно сопровождаться получением добровольного информированного согласия пациента (или его законного представителя).

1. ***Этиотропная терапия.***
	1. ***Противовирусная терапия:***
* этиотропная противовирусная терапия проводится согласно *Приложению 1;*
* потенциально опасные межлекарственные взаимодействия оцениваются согласно *Приложению* 2 или на сайте https://www.covid19- druginteractions.org/;
* назначение лечения должно сопровождаться получением добровольного информированного согласия пациента (или его законного представителя).
	1. **Клиническое использование плазмы антиковидной, патогенредуцированной.**

 Показания к клиническому использованию антиковидной плазмы:

Трансфузия антиковидной плазмы показана пациентам при отсутствии у них значимого собственного иммуного ответа (IgG к SARS-Cov2 менее 20 у невакцинированных пациентов или IgG к S1 домену Spike гликопротеина вируса SARS-CoV-2 менее 50 BAU/мл у вакцинированных пациентов).

Назначение антиковидной плазмы следует рассмотреть при отсутсвии возможности использования препарата специфического очищенного иммуноглобулина.

Суммарный объем трансфузии составляет 5-10 мл антиковидной плазмы/кг веса пациента, в среднем 400-600 мл. Для повышения клинической эффективности, рекомендуется использовать 2 трансфузии антиковидной плазмы с интервалом 12-24 ч. в объеме 200-325 мл, заготовленной от разных доноров. Антиковидная плазма также может быть использована для плазмозамещения при выполнении плазмафереза.

 Противопоказания к клиническому использованию антиковидной плазмы:

* Аллергические реакции на белки плазмы или цитрат натрия в анамнезе;
* Пациентам с аутоиммунными заболеваниями или селективным дефицитом IgА в анамнезе необходима тщательная оценка возможных побочных эффектов;
* Общие противопоказания для трансфузии свежезамороженной плазмы.
	1. **Применение иммуноглобулина человека против COVID-19**

*Показания к применению иммуноглобулина человека против COVID-19:*

Лечение инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2, в составе комплексной терапии. Рекомендуется для назначения пациентам с высоким риском тяжелого течения заболевания (возраст старше 65 лет, наличие сопутствующих заболеваний (сахарный диабет, ожирение, хронические заболевания сердечно-сосудистой системы).

*Противопоказания к применению иммуноглобулина человека против COVID-19:*

• повышенная чувствительность к иммуноглобулину человека, особенно в редко встречающихся случаях дефицита в крови иммуноглобулина класса A (IgA) и наличия антител против IgA;

• повышенная чувствительность к компонентам препарата;

• наличие в анамнезе аллергических реакций на препараты крови человека;

• возраст до 18 лет;

• беременность и период грудного вскармливания.

*Способ применения иммуноглобулина человека против COVID-19:*

Препарат вводится однократно без разведения внутривенно капельно в дозе 4 мл/кг массы тела. Начальная скорость введения – от 0,01 до 0,02 мл/кг массы тела в минуту в течение 30 минут. Если препарат хорошо переносится, скорость введения можно постепенно увеличивать максимально до 0,12 мл/кг массы тела в минуту.

Введение препарата должно осуществляться только в условиях стационара при соблюдении всех правил асептики. Перед началом введения температура раствора должна быть доведена до комнатной или температуры тела пациента. Раствор должен быть прозрачным или слегка опалесцирующим. Не пригоден к применению препарат во флаконах с нарушенной целостностью и/или маркировкой, в случае помутнения раствора, изменения цвета, присутствия в растворе осадка, при истекшем сроке годности, при несоблюдении условий хранения. Любое количество оставшегося после инфузии препарата должно быть уничтожено.

* 1. **Искусственные моноклональные антитела (МКА).**

Вируснейтрализующим действием в отношении SARS-CoV-2 обладают искусственные моноклональные антитела (МКА) - однокомпонентные (сотровимаб, регданвимаб) и комбинированные (бамланивимаб+этесевимаб; касиривимаб+имдевимаб).

Применение препаратов на основе МКА рекомендуется в стационарных условиях, а также в условиях дневного стационара в срок не позднее 7 дня от начала болезни.

К приоритетным группам 1-го уровня относятся:

1. Беременные и женщины в послеродовом периоде, имеющие хотя бы один фактор риска тяжелого течения COVID-19;

2. Пациенты в возрасте старше 12 лет: с первичными имунодефицитами; с вторичным и иммунодефицитами (получающие системную иммуносупрессивную терапию, после трансплантации органов, с онкогематологическими заболеваниями).

 К приоритетным группам 2-го уровня относятся:

1. Пациенты старше 12 лет, имеющие сопутствующие заболевания: сахарный диабет 1 и 2 типа тяжелого течения; хроническая болезнь почек (4 стадия, СКФ < 30, гемодиализ); муковисцидоз; ХОБЛ тяжелого и крайне тяжелого течения (ОФВ1≤50%); тяжелая бронхиальная астма (прием системных ГКС, биологических препаратов)

2. Пациенты в возрасте 65 лет и старше, имеющие сопутствующие заболевания: ожирение 2-3 степени (ИМТ ≥35); хроническая сердечная недостаточность 3-4 функционального класса (по NYHA).

Противовирусной активностью в отношении SARS-CoV-2 и других РНК- содержащих вирусов обладают препараты молнупиравир и нирматрелвир+ритонавир (в таблетках).

Данные препараты не зарегистрированы в Российской Федерации, в связи с чем их назначение возможно только при наличии решения врачебной комиссии и разрешения на временное обращение

1. ***Профилактика гиперкоагуляции и тромботических осложнений:***

- список возможных к назначению антикоагулянтов и алгоритм антикоагулянтной терапии приводится в *Приложении 3*;

- назначение НМГ/фондапаринукса натрия в профилактических дозах показано **всем пациентам**, не имеющим абсолютных противопоказаний (СКФ < 15-30 мл/мин 1,73 м2, тромбоцитопения <50/мм3, геморрагический инсульт в анамнезе, активное кровотечение) как минимум до выписки из стационара;

- при СКФ <15-30 мл/мин/1,73 м2 при отсутствии других абсолютных противопоказаний назначить НФГ;

- увеличение дозы НМГ/НФГ до промежуточной или лечебной может быть рассмотрено для больных с высоким уровнем Д-димера, при наличии дополнительных факторов риска тромботических осложнений, при тяжелых проявлениях COVID-19, лечении в ОРИТ;

- у больных с ожирением (индекс массы тела > 30 кг/м2 ) следует рассмотреть увеличение профилактической дозы на 50%;

- у пациентов с иммунной тромбоцитопенией, вызванной гепарином, а также при исходно низком количестве тромбоцитов, для профилактики и лечения венозных тромбоэмболических осложнений рекомендуется использовать фондапаринукс натрия;

- если антикоагулянты противопоказаны, следует использовать механические способы профилактики ТГВ нижних конечностей (предпочтительно перемежающуюся пневматическую компрессию);

- данных о применении прямых пероральных антикоагулянтов при COVID-19 нет, тем не менее, при отсутствии НМГ/НФГ можно рассмотреть вопрос о применении прямых пероральных антикоагулянтов (ривароксабан в дозе 10 мг 1 раз в сутки или апиксабан в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки);

- пациентам, получающим пероральные антикоагулянты по другим показаниям, при нетяжелых проявлениях COVID‑19 их прием можно продолжить; при неприемлемых лекарственных взаимодействиях с препаратами для лечения COVID‑19, а также при тяжелой форме COVID‑19 рекомендуется переход на лечебные дозы гепарина (предпочтительно НМГ);

- продленная профилактика у больных с COVID-19 после выписки может быть рассмотрена при сохраняющемся повышенном риске венозных тромбоэмболических осложнений и низком риске кровотечений в случаях, когда не требуются лечебные дозы антикоагулянта по другим показаниям;

- для оценки риска венозных тромбоэмболических осложнений у больных с COVID-19 после выписки из стационара целесообразно использовать модифицированную шкалу IMPROVE VTE с учетом уровня D-димера во время госпитализации (см. Временные методические рекомендации по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции COVID-19 Версия 14 от 27.12.2021 г.)

- продленная профилактика ТГВ (вплоть до 45 дней после выписки) может назначаться пациентам при наличии одного из следующих признаков: возраст старше 60 лет, госпитализация в ОРИТ, активное злокачественное новообразование, ТГВ/ТЭЛА в анамнезе, сохраняющееся выраженное ограничение подвижности, концентрация D-димера в крови, в 2 и более раза превышающая верхнюю границу нормы;

- в качестве антикоагулянтов для продленной профилактики венозных тромбоэмболических осложнений имеется доказательная база для профилактических доз эноксапарина (40 мг 1 раз в сутки) и ривароксабана в дозе 10 мг 1 раз в сутки;

- при тромботических осложнениях следует использовать лечебные дозы НМГ/НФГ; применение лечебных доз НМГ/НФГ может рассматриваться также у больных с клиническим подозрением на тромботические осложнения, когда нет возможности верифицировать диагноз;

- лечение ТГВ/ТЭЛА, ассоциированных с COVID-19, антикоагулянтами следует продолжать не менее 3 месяцев; после выписки предпочтительно использовать прямые пероральные антикоагулянты, если к ним нет противопоказаний;

- необходимость и схемы перевода пациентов с антикоагулянтов/антиагрегантов, принимавшихся до госпитализации, на низкомолекулярный гепарин, тактика антитромбоцитарной терапии - по согласованию с кардиологом;

- у пациентов с очень низкой или высокой массой тела, выраженным нарушением функции почек, высоким риском кровотечений, а также при беременности подбор дозы гепарина целесообразно осуществлять под контролем анти-Ха активности в крови.

1. ***Упреждающая противовоспалительная терапия глюкокортикостероидами:***

- глюкокортикостероиды (ГКС) являются препаратами первого выбора для лечения больных с первичным гемафагоцитарным лимфогистиоцитозом (ГЛГ) и вторичным синдромом активации макрофагов (САМ)/ГЛГ;

- не рекомендуется использовать ГКС для лечения легкой и умеренной степени тяжести течения COVID-19, в том числе в амбулаторных условиях;

- схемы применения ГКС в соответствии с *Приложением 1*;

- максимальная доза ГКС применяется в течение 3-4 суток; доза ГКС снижается при стабилизации состояния (купирование лихорадки, стабильное снижение уровня СРБ, ферритина, АЛТ, АСТ, ЛДГ сыворотки крови);

- поддерживающая доза метилпреднизолона и длительность терапии зависят от клинической ситуации;

- при наличии признаков надпочечниковой недостаточности внутривенно вводится гидрокортизон в дозе 50-100 мг, с последующим медленным внутривенным введением препарата в течение 1 ч в дозе 200 мг в сутки;

- применение системных ГКС должно быть в сочетании с антикоагулянтной терапией;

- необходимо осуществлять мониторинг побочных эффектов системных ГКС, прежде всего, таких как гипергликемия, артериальная гипертензия, эрозивно-язвенное поражение верхних отделов ЖКТ и повышенный риск инфекций;

- системные ГКС необходимо применять с осторожностью при сахарном диабете, гипертонической болезни, язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки, ожирении, признаках активной бактериальной инфекции, тромботических нарушениях.

***4. Упреждающая противовоспалительная терапия генно-инженерными биологическими препаратами:***

 - таргетную терапию ингибиторами ИЛ-6, ИЛ-1β или янус-киназ рекомендуется инициировать до развития тяжелого поражения легких с целью подавления цитокинового шторма и предотвращения развития полиорганной недостаточности;

 - рекомендованные схемы применения ингибиторов ИЛ-6, ИЛ-1β или янус-киназ приведены в *Приложении 1*.

- назначение ингибиторов янус-киназ (тофацитиниба или барицитиниба) или ингибитора ИЛ-17 (нетакимаб) или антогониста рецептора ИЛ-6 левилимаба (подкожно/внутривенно), или блокатора ИЛ-6 олокизумаба (подкожно/внутривенно) или антагониста рецептора ИЛ1α/ИЛ1β – анакинры рекомендовано при наличии патологических изменений в легких, соответствующих КТ1-2 или пневмонии среднетяжелой степени по данным рентгенологического обследования (неоднородные затемнения округлой формы и различной протяженности, вовлечение паренхимы легкого ≤ 50%) в сочетании с двумя и более нижеуказанными признаками:

• SpO2 - 97 и выше, без признаков одышки

• 3N ≤ Уровень СРБ < 6N

• Температура тела 37,5-37,9 °C в течение 3-5 дней

• Число лейкоцитов - 3,5-4,0×109 /л

• Абсолютное число лимфоцитов - 1,5-2,0×109 /л

- внутривенное назначение антагонистов рецептора ИЛ-6 – тоцилизумаба или сарилумаба, или левилимаба, или блокатора ИЛ-6 олокизумаба или антагониста рецептора ИЛ1α/ИЛ1β – анакинры рекомендуется при наличии патологических изменений в легких, соответствующих КТ1-2, или пневмонии среднетяжелой степени по данным рентгенологического обследования (неоднородные затемнения округлой формы и различной протяженности, вовлечение паренхимы легкого ≤ 50%) в сочетании с двумя и более нижеуказанными признаками:

• SpO2 94-97, одышка при физической нагрузке;

• 6N ≤ СРБ > 9N;

• Лихорадка ≥ 38 °C в течение 3-5 дней;

• Число лейкоцитов 3,0-3,5х109 /л;

• Абсолютное число лимфоцитов 1,0-1,5х109 /л

- назначение антагонистов рецепторов ИЛ-6 (тоцилизумаба, сарилумаба, левилимаба), блокаторов ИЛ-1 (канакинумаба, анакинры) или блокатора ИЛ- 6 (олокизумаба) внутривенно рекомендуется при наличии патологических изменений в легких, соответствующих КТ1-4, или пневмонии среднетяжелой/тяжелой степени по данным рентгенологического обследования (сливные затемнения по типу инфильтрации (симптом «белых легких») вовлечение паренхимы легкого ≥ 50%)) в сочетании с двумя и более нижеуказанными признаками:

• SpO2 ≤ 93, одышка в покое/прогрессирующая одышка в течение первых 2-3 дней;

• Лихорадка > 38 °C в течение 2-3;

• Уровень СРБ ≥ 9N или рост уровня СРБ в 3 раза на 3-5 дни заболевания

• Число лейкоцитов < 3,0×109 /л

• Абсолютное число лимфоцитов крови < 1,0×109 /л

• Уровень ферритина\* сыворотки крови ≥ 2 норм на 3-5 дни заболевания

• Уровень ЛДГ сыворотки крови≥ 1,5 норм на 3-5 дни заболевания

• Уровень ИЛ-6\* > 40 пк/мл.

\* Уровень ферритина и ИЛ-6 сыворотки крови определяется при доступности исследований

- При неэффективности монотерапии антагонистами рецептора ИЛ- 6 (тоцилизумабом, сарилумабом, левилимабом) или блокатором ИЛ-6 (олокизумабом) через 24-48 часов возможно переключение на ингибитор ИЛ-1 анакинру или канакинумаб в рекомендуемых дозах.

- Канакинумаб назначается в дозе 4 мг/кг (не больше 300 мг) внутривенно при невозможности использования или неэффективности тоцилизумаба или сарилумаба

- Анакинра

При среднетяжелой форме COVID-19 назначается в дозе 100 мг/сутки подкожно в течение 7-10 дней. мг/сут.

При тяжелой, критической форме COVID-19 анакинра назначается в дозе 200 мг каждые 12 часов (суммарная доза 400 мг/сутки) – внутривенно в 1-3дня,далее 100 мг каждые 12 часов на 4 день (суммарная доза 200 мг/сутки), 100 мг однократно на 5 день.

При достижении критериев гемофагоцитарного синдрома (некупирующаяся лихорадка, одно-трехростковая цитопения, гипофебриногенемия, гипертриглицеридемия, гепато и/или спленомегалия, повышение ферритина, АСТ) –в дозе 200 мг каждые 8 часов (суммарная доза 600 мг/сутки) – внутривенно в течение 7 дней

- лекарственные препараты барицитиниб и тофацитиниб в случае отсутствия могут быть заменены на упадацитиниб;

- Антагонисты рецептора ИЛ-6 (тоцилизумаб, сарилумаб, левилимаб), блокаторы ИЛ-6 (олокизумаб) и ИЛ-1 (канакинумаб, анакинра) у пациентов с среднетяжелым, тяжелым и критическим течением COVID-19 назначаются в сочетании с ГКС;

- необходимо помнить, что при назначении вышеперечисленных генно-инженерных биологических препаратов повышается риск развития вторичной бактериальной инфекции

*Противопоказания для назначения генно-инженерных биологических препаратов:*

• Сепсис, подтвержденный патогенами, отличными от COVID‑19;

• Гиперчувствительность к любому компоненту препарата;

• Вирусный гепатит В;

• Сопутствующие заболевания, связанные, согласно клиническому решению, с неблагоприятным прогнозом;

• Иммуносупрессивная терапия при трансплантации органов;

• Нейтропения < 0,5×109/л;

• Повышение активности АСТ или АЛТ более чем в 5 норм;

• Тромбоцитопения < 50×109/л.

На фоне терапии блокаторами ИЛ‑6 следует помнить о возникновении серьезных нежелательных явлений:

• Инфекционные заболевания: бактериальная пневмония, флегмона, инфекции, вызванные Herpes zoster, и др.;

• Повышение активности печеночных трансаминаз.

• Сыпь, зуд, крапивница;

• Повышение артериального давления;

• Лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения;

• Повышение показателей липидного обмена (общего холестерина,

триглицеридов, ЛПВП, ЛПНП), а также противопоказания, указанные в инструкции по медицинскому применению препарата.

Пациентам на иммуносупрессивной терапии при трансплантации органов необходима коррекция исходной базовой иммуносупрессивной терапии в виде снижения дозы ингибиторов кальциневрина, концентрации циклоспорина 40-50 нг\мл, такролимуса до 1,5-3 нг\мл, отмена цитостатика, увеличение дозы ГКС в 2 раза, контроль оппортунистической инфекции.

Из группы генно-инженерных биологических препаратов для упреждающей противовоспалительной терапии ***препаратами, назначаемыми off-label,*** являются:тофацитиниб, упадацитиниб, нетакимаб, тоцилизумаб, сарилумаб, канакинумаб, анакинра. Назначение этих препаратов должно проводиться по решению врачебной комиссии и сопровождаться получением информированного согласия пациента.

На фоне терапии ГКС, особенно в сочетании с ГИБП (блокаторами рецептора ИЛ-6, или ИЛ-6, или ИЛ-1) повышается риск развития инфекционных осложнений, в том числе вызванных оппуртонистической инфекцией (бактериальной, пневмоцистной, грибковой, вирусной пневмонии), инвазивного микоза, гнойных осложнений, сепсиса, активации вирусов герпетической группы. Инфекционные осложнения (бактериальные, грибковые), как правило сопровождаются классическими признаками воспаления: лихорадкой, повышением острофазовых показателей воспаления - СОЭ, числа лейкоцитов крови, уровня СРБ сыворотки крови, прокальцитонина крови). Однако, необходимо помнить об особенностях течения инфекционных осложнений, развивающихся в условиях лечения генно-инженерными биологическими препаратами. Они включают: отсутствие лихорадки или низкий субфебрилитет; низкий уровень СРБ сыворотки крови; низкий уровень прокальцитонина или незначительное его повышение; низкое число лейкоцитов или незначительное его повышение; нейтропению.

При нарастании признаков дыхательной недостаточности, появлении субфебрильной/фебрильной лихорадки при нормальных/умеренно повышенных/значительно повышенных маркерах воспаления (СОЭ, показатели СРБ, прокальцитонина и лейкоцитов крови) необходимо заподозрить развитие инфекционных осложнений, в том числе грибковой и/или оппортунистической инфекции и провести:

- контрольную КТ органов грудной клетки для подтверждения/исключения развития пневмонии;

- микробиологическое (культуральное) исследование бронхоальвеолярной лаважной жидкости, мокроты или эндотрахеального аспирата на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы, дрожжевые, мецелиальные, плесневые грибы;

- микробиологическое (культуральное) исследование бронхоальвеолярной лаважной жидкости на цисты пневмоцист (Pneumocystis jirovecii);

- определение маннана, галактоманнана в лаважной жидкости, в крови;

- определение ДНК Pneumocystis jirovecii, грибов рода аспергиллы (Aspergillus spp.), Mycoplasma pneumoniae, цитомегаловируcа (Cytomegalovirus) в мокроте, бронхоальвеолярной лаважной жидкости, в крови;

- определение ДНК вирусов Эпштейна-Барр (Epstein-Barr virus), цитомегаловируcа (Cytomegalovirus), вируса простого герпеса 1 и 2 типов (Herpes simplex virus types 1, 2) методом ПЦР в периферической крови (количественное исследование), слюне и моче;

- исследование крови на антитела класса А и M (IgА, IgM) к грибам рода аспергиллы (Aspergillus spp.)

9. При ОРДС, ассоциированном с COVID-19, при SpO2 ≤ 92% у неинтубированных пациентов рекомендовано применение препарата Сурфактант-БЛ с помощью небулайзера (преимущество имеют меш-небулайзеры) в дозе 75-150 мг 2 раза в сутки в течение 3-5 суток.

11. ***Для понижения температуры тела*** использовать в качестве препарата выбора парацетамол. При непереносимости парацетамола или развитии других побочных эффектов при его применении, возможно применение препаратов группы НПВП.

12. ***Бронхолитики*** (ипратропия бромид/фенотерол, сальбутамол) применять при бронхообструктивном синдроме (у пациента на самостоятельном дыхании использовать дозированный ингалятор для предотвращения инфицирования персонала).

13. ***При продуктивном кашле*** - мукоактивные препараты (амброксол, ацетилцистеин, карбацистеин): ацетилцистеин в дозе по 600 мг внутрь 2 раза в день (в том числе при отсутствии кашля как антиоксидант), при развитии ОРДС - внутривенно 100 мг/кг массы тела (6-10 г/сутки); амброксол по 30 мг внутрь 2-3 раза в день.

 ***При непродуктивном (сухом) кашле*** с целью купирования кашля используются противокашлевые препараты: бутамират по 15 мл внутрь 3 раза в день, леводропропризин 60 мг 1–3 раза в сутки с интервалами не менее 6 ч, ренгалин по 1-2 табл. под язык до полного рассасывания 3 раза в день.

14. Для местного лечения ринита, фарингита, при заложенности и/или выделениях из носа солевые средства для местного применения на основе морской воды (изотонические, а при заложенности – гипертонические), назальные деконгенстанты.

15. **Антибактериальная терапия.**

- Подавляющее большинство пациентов с COVID-19, особенно при легком и среднетяжелом течении, НЕ НУЖДАЮТСЯ в назначении антибактериальной терапии. При коронавирусной инфекции легкого течения и средне-тяжелого течения у пациентов до 60 лет без сопутствующих хронических заболеваний целесообразно назначение стартовой терапии без антибактериальных препаратов.

- Антибактериальная терапия назначается при наличии убедительных признаков присоединения бактериальной инфекции (повышение прокальцитонина > 0,5 нг/мл, лейкоцитоз > 12х109/л при отсутствии предшествующего применения ГКС, палочкоядерный сдвиг > 10%, появление гнойной мокроты).

- Выбор антибактериальных препаратов осуществляется на основании тяжести состояния пациента, анализе факторов риска инфекции, вызванной госпитальными и/или резистентными микроорганизмами, результатов микробиологической диагностики.

- Необходимо учитывать рост числа пациентов с коморбидной патологией с высокой вероятностью бактериальной суперинфекции на фоне COVID-19.

- Необходимо учитывать потенциальные риски межлекарственных взаимодействий и нежелательных явлений при комбинировании антибактериальных препаратов. Нерациональными в большинстве случаев являются комбинации двух и более препаратов, относящихся к одной группе по химическому строению, антибактериальных препаратов с идентичным спектром антимикробной активности. Потенциально опасными являются комбинации антибактериальных препаратов, повышающие риски неблагоприятных побочных реакций, такие как комбинации макролидов с фторхинолонами, ванкомицина с аминогликозидами, ванкомицина с полимиксинами и др.

- При развитии бактериальной инфекции вне стационара или в первые 48 ч пребывания в стационаре антибактериальная терапия соответствует таковой при внебольничной пневмонии (ВП).

***Антибактериальная терапия нетяжелой ВП в стационаре (пациент не в ОРИТ):***

|  |  |
| --- | --- |
| Группа | Препараты |
| Нетяжелая ВП у пациентов без сопутствующих заболеваний\* , не принимавших за последние 3 мес АМП ≥2 дней и не имеющих других факторов риска\*\* | Препараты выбораАмоксициллин/клавуланат 1,2 г в/в каждые 6-8 чАльтернативные препаратыМоксифлоксацин 0,4 г в/в каждые 24 ч или Левофлоксацин 0,5 г в/в каждые 12-24 ч |
| Нетяжелая ВП у пациентов с сопутствующими заболеваниями\* и/или принимавшими за последние 3 мес АМП ≥2 дней и/или имеющих другие факторы риска\*\* | Амоксициллин/клавуланат 1,2 г в/в каждые 6-8 чилиЦефотаксим 1,0-2,0 г в/в, в/м каждые 8 ч или Цефтриаксон 1,0-2,0 г в/в, в/м каждые 12-24 чилиМоксифлоксацин 0,4 г в/в каждые 24 ч или Левофлоксацин 0,5 г в/в каждые 12-24 чилиЦефтаролина фосамил\*\*\* 600 мг каждые 12 ч в/вилиЭртапенем\*\*\*\* 1,0 в/в каждые 24 ч  |

\* ХОБЛ, СД, ХСН, ХБП, цирроз печени, алкоголизм, наркомания, истощение

\*\* пребывание в доме престарелых или других учреждениях длительного ухода, наличие госпитализаций по любому поводу в течение ≥ 2 суток в предшествующие 90 дней, в/в терапия, наличие сеансов диализа или лечение ран в домашних условиях в предшествующие 30 дней

\*\*\* предпочтителен при высокой распространенности полирезистентного пневмококка в регионе или наличии индивидуальных факторов риска инфицирования полирезистентным пневмококком

\*\*\*\* использовать по ограниченным показаниям – пациенты из учреждений длительного ухода, наличие факторов риска аспирации, пожилой и старческий возраст с множественной сопутствующей патологией

***Антибактериальная терапия тяжелой (пациент госпитализирован в ОРИТ) ВП***

Пациенты без дополнительных факторов риска

Рекомендованный режим:

Амоксициллин/клавуланат 1,2 г в/в каждые 6-8 ч или Цефотаксим 1,0-2,0 г в/в, в/м каждые 8 ч или Цефтриаксон 1,0-2,0 г в/в, в/м каждые 12-24 ч или Цефтаролина фосамил 600 мг каждые 12 ч в/в **+** Азитромицин 500 мг в/в каждые 24 ч или Кларитромицин 500 мг в/в каждые 12 ч

Альтернативный режим:

Амоксициллин/клавуланат 1,2 г в/в каждые 6-8 ч или Цефотакисим 1,0-2,0 г в/в, в/м каждые 8 ч или Цефтриаксон 1,0-2,0 г в/в, в/м каждые 12-24 ч или Цефтаролина фосамил 600 мг каждые 12 ч в/в **+** Моксифлоксацин 0,4 г в/в каждые 24 ч или Левофлоксацин 0,5 г в/в каждые 12-24 ч

Пациенты с факторами риска инфицирования полирезистентным пневмококком

Рекомендованный режим:

Цефотаксим 2,0 г в/в каждые 8 ч или Цефтриаксон 2,0 г в/в каждые 12 ч или Цефтаролина фосамил 600 мг каждые 12 ч в/в **+** Азитромицин 500 мг в/в каждые 24 ч или Кларитромицин 500 мг в/в каждые 12 ч

Альтернативный режим:

Цефотаксим 2,0 г в/в каждые 8 ч или Цефтриаксон 2,0 г в/в каждые 12 ч или Цефтаролина фосамил 600 мг в/в каждые 12 ч **+** Моксифлоксацин 0,4 г в/в каждые 24 ч или Левофлоксацин 0,5 г в/в каждые 12-24 ч

Пациенты с факторами риска инфицирования P. аeruginosa (длительная терапия системными ГК, ХОБЛ и др. сопутствующие хронические заболевания, муковисцидоз, вторичные бронхоэктазы, недавний прием системных антибиотиков и др.)

Рекомендованный режим:

Цефепим 2,0 г в/в каждые 8-12 ч или Меропенем 1-2 г в/в каждые 8 ч (возможна 3-х часовая инфузия) или Имипенем/циластатин 1 г в/в каждые 6-8 ч + Ципрофлоксацин 200-400 мг в/в каждые 12 ч или Левофлоксацин 500 мг в/в каждые 12 ч

Альтернативный режим:

Цефепим 2,0 г в/в каждые 8-12 ч или Меропенем 1-2 г в/в каждые 8 ч (возможна 3-х часовая инфузия) или Имипенем/циластатин 1 г в/в каждые 6-8 ч + Азитромицин 500 мг в/в каждые 24 ч или Кларитромицин 500 мг в/в каждые 12 ч ± Амикацин

Пациенты с факторами риска инфицирования MRSA (недавно перенесенные оперативные вмешательства, госпитализации или пребывание в доме престарелых, наличие постоянного внутривенного катетера, диализ и др.)

Рекомендованный режим:

Амоксициллин/клавуланат 1,2 г в/в каждые 6-8 ч или Цефотаксим 2,0 г в/в каждые 8 ч или Цефтриаксон 2,0 г в/в каждые 12 ч **+** Азитромицин 500 мг в/в каждые 24 ч или Кларитромицин 500 мг в/в каждые 12 ч + Линезолид 600 мг в/в каждые 12 ч или Ванкомицин 500 мг в/в каждые 6 ч или по 1 г в/в каждые 12 ч

Цефтаролина фосамил 600 мг каждые 12 ч в/в **+** Азитромицин 500 мг в/в каждые 24 ч или Кларитромицин 500 мг в/в каждые 12 ч

Альтернативный режим:

Амоксициллин/клавуланат 1,2 г в/в каждые 6-8 ч или Цефотаксим 2,0 г в/в каждые 8 ч или Цефтриаксон 2,0 г в/в каждые 12 ч **+** Моксифлоксацин 0,4 г в/в каждые 24 ч или Левофлоксацин 0,5 г в/в каждые 12-24 ч + Линезолид 600 мг в/в каждые 12 ч или Ванкомицин 500 мг в/в каждые 6 ч или по 1 г в/в каждые 12 ч

или

Цефтаролина фосамил 600 мг каждые 12 ч в/в **+** Моксифлоксацин 0,4 г в/в каждые 24 ч или Левофлоксацин 0,5 г в/в каждые 12-24 ч

Пациенты с факторами риска инфицирования энтеробактериями, БЛРС (+)

Рекомендованный режим:

Меропенем 1-2 г в/в каждые 8 ч или Имипенем/циластатин 1 г в/в каждые 6-8 ч или Эртапенем 1,0 в/в каждые 12 ч + Азитромицин 500 мг в/в каждые 24 ч или Кларитромицин 500 мг в/в каждые 12 ч

Альтернативный режим:

Меропенем 1-2 г в/в каждые 8 ч или Имипенем/циластатин 1 г в/в каждые 6-8 ч или Эртапенем 1,0 в/в каждые 12 ч + Моксифлоксацин 0,4 г в/в каждые 24 ч или Левофлоксацин 0,5 г в/в каждые 12-24 ч

Пациенты с подтвержденной/предполагаемой аспирацией

Рекомендованный режим:

Амоксициллин/клавуланат 1,2 г в/в каждые 6-8 ч или Эртапенем 1,0 в/в каждые 12 ч + Азитромицин 500 мг в/в каждые 24 ч или Кларитромицин 500 мг в/в каждые 12 ч

Альтернативный режим:

Амоксициллин/клавуланат 1,2 г в/в каждые 6-8 ч или Эртапенем 1,0 в/в каждые 12 ч + Моксифлоксацин 0,4 г в/в каждые 24 ч или Левофлоксацин 0,5 г в/в каждые 12-24 ч

- При наличии аллергических реакций немедленного типа на любой бета-лактам предпочтение нужно отдавать АБП с другой химической структурой (например, может назначаться респираторный фторхинолон в комбинации с линезолидом или ванкомицином).

- В случае клинической неэффективности, нозокомиальных осложнений выбор антибактериальной терапии основывается на оценке факторов риска резистентных возбудителей, анализа предшествующей терапии, результатах микробиологической диагностики. Могут использоваться следующие антибактериальные препараты: азтреонам (в комбинации с цефтазидимом/авибактамом), имипенем/циластатин, линезолид, меропенем, пиперациллин/тазобактам, полимиксин В (только в комбинации), телаванцин, тигециклин, фосфомицин (только в комбинации), цефтазидим/авибактам, цефтолозан/тазобактам, цефепим/сульбактам и др.

- В случаях, если пациент на догоспитальном этапе получал антибактериальную терапию, а также при неэффективности проводимой терапии, нозокомиальной инфекции, необходимости использования препаратов резерва, назначение антимикробной терапии согласовывать с врачом-клиническим фармакологом.

16. Антимикотическая терапия.

16.1. Препараты выбора для лечения инвазивного аспергиллеза – вориконазол (в/в 2x6 мг/кг в 1-е сутки, затем 2x4 мг/кг/с) и изавуконазол (в/в 3х200 мг в 1-2-е сутки, затем 200 мг/с). После стабилизации состояния пациента возможно п/о применение этих ЛС. Альтернативные ЛС (липосомальный АмВ в/в 3 мг/кг/с, липидный комплекс АмВ в/в 5 мг/кг/с и каспофунгин в/в 70 мг в день 1, затем 50 мг/с) назначают при невозможности применения вориконазола или изавуконазола. Продолжительность противогрибковой терапии – 4-6 недель.

Риск развития инвазивного кандидоза у больных в ОРИТ без специфических факторов риска (например, выраженной нейтропении) невысок, поэтому рутинная первичная антифунгальная профилактика не рекомендуется. Показанием для эмпирической терапии инвазивного кандидоза у больных в ОРИТ является резистентная к адекватной терапии антибактериальными ЛС лихорадка продолжительностью более 4 суток, в сочетании с наличием ≥2 факторов риска (длительное применение ЦВК, полное парентеральное питание, применение ГКС или иммуносупрессоров). При наличии факторов риска COVID-ИК и клинических признаков септического шока эмпирическую терапию следует начинать немедленно. Препараты выбора для эмпирической терапии инвазивного кандидоза – анидулафунгин (в/в 200 мг в день 1, затем 100 мг/с), каспофунгин (в/в 70 мг в день 1, затем 50 мг/с) и микафунгин (в/в 100 мг/с). Триазольные ЛС (вориконазол в/в или п/о 6 мг/кг 2 раза в 1-е сутки, затем по 4 мг/кг 2 раза в сутки, флуконазол в/в или п/о 12 мг/кг в 1-е сутки, затем по 6 мг/кг/с) можно назначать только в случае выделении чувствительного к препарату возбудителя кандидоза при стабильном состоянии пациента, а также для лечения кандидозного менингита и эндофтальмита. Кроме того, вориконазол и флуконазол используют для де-эскалационной терапии после стабилизации больного на фоне применения эхинокандина. Липосомальный АмВ (в/в 3 мг/кг/с,) и липидный комплекс АмВ (в/в 5 мг/кг/с,) применяют при неэффективности, токсичности или недоступности эхинокандинов.

Для стартового лечения мукоромикоза используют липосомальный АмВ (в/в 5-10 мг/кг/с) или липидный комплекс АмВ (5 мг/кг/с). Амфотерицин В деоксихолат (1,0-1,5 мг/кг/с) менее эффективен и более токсичен, его применение возможно только при отсутствии липидных форм АмВ. Изавуконазол или позаконазол назначают при невозможности (почечная недостаточность и пр.) или неэффективности применения указанных форм АмВ, а также после стабилизации состояния пациента. Важные условия успешного лечения – хирургическое удаление пораженных тканей, стабилизации фоновых заболеваний и уменьшение степени иммуносупрессии (отмена или снижение дозы ГКС и пр.).

17. Оксигенотерапия проводится в строгом соответствии с Временными методическими рекомендациям «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции COVID-19» Минздрава РФ, Версия 14 от 27.12.2021 г.).

18. Инфузионная терапия проводится в соответствии с Временными методическими рекомендациям «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции COVID-19» Минздрава РФ, Версия 14 от 27.12.2021 г.).

19. Ведение пациентов пожилого и старческого возраста, особых групп пациентов с сопутствующими заболеваниями (артериальная гипертензия, гиперлипидемия, ОКС, сахарный диабет, ХОБЛ, бронхиальная астма, туберкулез, интерстициальные, редкие и генетически детерминированные заболевания легких, иммуновоспалительные ревматические заболевания, онкологические заболевания, хроническая болезнь почек, терминальная стадия ХПН), ведение пациентов в ОРИТ осуществляется в полном соответствии с Временными методическими рекомендациями «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции COVID-19» Минздрава России, Версия 14 от 27.12.2021 г.

20. Лечение сопутствующих заболеваний и осложнений осуществляется в соответствии с клиническими рекомендациями, стандартами медицинской помощи по данным заболеваниям.

***Приложение 1***

**АЛГОРИТМ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ С НОВОЙ КОРОНОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ (ВЗРОСЛЫЕ), ПОЛУЧАЮЩИХ ЛЕЧЕНИЕ В УСЛОВИЯХ СТАЦИОНАРА**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **№№** | **Степень тяжести коронавирусной инфекции** | **Препарат, режим дозирования** |
| 1 | Легкое течение (пациенты с высоким индексом коморбидности) | ***Схема 1.*** ***1.* Этиотропная терапия** (целесообразно начинать в ранние сроки, не позднее 7-8 дня от начала болезни или при положительном результате лабораторного обследования на РНК SARS-CoV-2 МАНК)**Фавипиравир** Для пациентов с массой тела ˂ 75 кг:по 1600 мг 2 р/сут в 1-й день и далее по 600 мг 2 р/сут со 2 по 10 день.Для пациентов с массой тела 75 кг и более:по 1800 мг 2 раза/сут в 1-й день, далее по 800 мг 2 раза/сут со 2 по 10 деньили в соответствии с инструкцией по медицинскому применению препарата**или****Ремдесивир3** 1-й день: 200 мг (в 0,9 % растворе натрия хлорида) однократно в/в. Со 2-го дня: 100 мг в/в 1 р/сут. Общий курс не более 10 дней **или** **Иммуноглобулин человека против COVID-19** 1 мл на кг массы тела однократно внутривенно капельно без разведения**или** **Синтетическая малая интерферирующая рибонуклеиновая кислота (миРНК) [двуцепочечная]**Два приема с перерывом 7-8 часов. Разовая доза составляет 1,85 мг, суточная – 3,7 мг. Курс лечения – 14 дней (28 ингаляций).***2.* Антикоагулянтный препарат** для парентерального введения в профилактической дозе (см. Приложение 3)***3.* Генно-инженерные биологические препараты и иммунодепрессанты****Барицитиниб**4 мг внутрь 1 раз в сутки 7-14 дней***или*** **Тофацитиниб** 10 мг внутрь 2 раза в сутки 7-14 дней***или*****Нетакимаб** 120 мг в виде двух подкожных инъекций по 1 мл (60 мг) препарата каждая. ***или*****Олокизумаб** 160 мг/мл – 0,4 мл подкожно однократно. При недостаточном эффекте повторить введение внутривенно через 24 часа. Суммарно вводить не более 256 мг***или*** **Левилимаб** 324 мг (два преднаполненных шприца по 162 мг/0,9 мл) подкожно/внутривенно однократно. При недостаточном эффекте повторить введение подкожно/внутривенно через 24 часа. |
| 2 | Среднетяжелое течение  | ***Схема 1.*** ***1.* Этиотропная терапия** (целесообразно начинать в ранние сроки, не позднее 7-8 дня от начала болезни или при положительном результате лабораторного обследования на РНК SARS-CoV-2 МАНК)**Фавипиравир** Для пациентов с массой тела ˂ 75 кг:по 1600 мг 2 р/сут в 1-й день и далее по 600 мг 2 р/сут со 2 по 10 день.Для пациентов с массой тела 75 кг и более:по 1800 мг 2 раза/сут в 1-й день, далее по 800 мг 2 раза/сут со 2 по 10 деньили в соответствии с инструкцией по медицинскому применению препарата**или****Ремдесивир3** 1-й день: 200 мг (в 0,9 % растворе натрия хлорида) однократно в/в. Со 2-го дня: 100 мг в/в 1 р/сут. Общий курс не более 10 дней **или** **Иммуноглобулин человека против COVID-19** 1 мл на кг массы тела однократно внутривенно капельно без разведения**или** **Синтетическая малая интерферирующая рибонуклеиновая кислота (миРНК) [двуцепочечная]**Два приема с перерывом 7-8 часов. Разовая доза составляет 1,85 мг, суточная – 3,7 мг. Курс лечения – 14 дней (28 ингаляций).***2.* Антикоагулянтный препарат** для парентерального введения (см. Приложение 3)***3.* Генно-инженерные биологические препараты****Олокизумаб** 64-128 мг/мл (1 или 2 флакона по 160 мг/мл, 0,4 мл) разводят в 100 мл 0,9% раствора NaCl, вввводят внутривенно капельно в течение 60 минут) При недостаточном эффекте повторить введение через 12 ч. Суммарно вводить не более 256 мг***или*** **Левилимаб** 324 мг (два преднаполненных шприца по 162 мг/0,9 мл) внутривенно однократно, разводя в 100 мл 0,9% раствора NaCl, вводят внутривенно капельно в течение 60 минут). При недостаточном эффекте повторить введение через 12 ч***или*** **Тоцилизумаб** 4 мг/кг массы тела внутривенно капельно***или*** **Сарилумаб** 200 мг развести в 100 мл 0,9% раствора NaCl, вводить в/в, при недостаточном эффекте повторить введение через 12 ч***или*** **Анакинра** 100 мг/сут подкожно 7 дней (при выраженном болевом синдроме, возможен перевод на вв введение)***4. Глюкокортикостероиды2******Дексаметазон*** 6-20 мг/сутки внутривенно в зависимости от тяжести состояния пациента за 2 введения. Максимальная доза применяется в течение 3-4 суток. Доза ГКС снижается на 20-25% на введение каждые 1-2 суток, далее на 50% каждые 1-2 суток до полной отмены***или*** **Метилпреднизолон** 60 мг/введение/внутривенно каждые 8 ч. Максимальная доза применяется в течение 3-4 суток. Доза ГКС снижается на 20-25% на введение каждые 1-2 суток, далее на 50% каждые 1-2 суток до полной отмены.***Схема 2.1******1.* Этиотропная терапия** (целесообразно начинать в ранние сроки, не позднее 7-8 дня от начала болезни или при положительном результате лабораторного обследования на РНК SARS-CoV-2 МАНК)**Фавипиравир** Для пациентов с массой тела ˂ 75 кг:по 1600 мг 2 р/сут в 1-й день и далее по 600 мг 2 р/сут со 2 по 10 день.Для пациентов с массой тела 75 кг и более:по 1800 мг 2 раза/сут в 1-й день, далее по 800 мг 2 раза/сут со 2 по 10 деньили в соответствии с инструкцией по медицинскому применению препарата**или****Ремдесивир3** 1-й день: 200 мг (в 0,9 % растворе натрия хлорида) однократно в/в. Со 2-го дня: 100 мг в/в 1 р/сут. Общий курс не более 10 дней **или** **Иммуноглобулин человека против COVID-19** 1 мл на кг массы тела однократно внутривенно капельно без разведения**или** **Синтетическая малая интерферирующая рибонуклеиновая кислота (миРНК) [двуцепочечная]**Два приема с перерывом 7-8 часов. Разовая доза составляет 1,85 мг, суточная – 3,7 мг. Курс лечения – 14 дней (28 ингаляций).***2.* Антикоагулянтный препарат** для парентерального введения (см. Приложение 3)***3. Глюкокортикостероиды******Дексаметазон*** 6-20 мг/сутки внутривенно в зависимости от тяжести состояния пациента за 2 введения. Максимальная доза применяется в течение 3-4 суток. Доза ГКС снижается на 20-25% на введение каждые 1-2 суток, далее на 50% каждые 1-2 суток до полной отмены.***или*** **Метилпреднизолон** 125 мг/введение/внутривенно каждые 12 ч. Максимальная доза применяется в течение 3-4 суток. Доза ГКС снижается на 20-25% на введение каждые 1-2 суток, далее на 50% каждые 1-2 суток до полной отмены. или 250 мг/введение/в/в один раз в сутки в течение 3-х суток, с постепенным снижением дозы на 20-25% на введение каждые 1-2 суток в течение 3-4 суток, далее на 50% каждые 1-2 суток до полной отмены.***5.* Антибактериальная терапия**При лихорадке (t > 38,0 °С) более 3 дней при среднетяжелом течении в схемах 1-2 назначается антимикробная терапия по показаниям в соответствии с п.15 |
| 3 | Тяжелое и крайне тяжелое течение (пневмония с дыхательной недостаточностью, ОРДС) | **Схема 1.*****1.* Этиотропная терапия** (целесообразно начинать в ранние сроки, не позднее 7-8 дня от начала болезни или при положительном результате лабораторного обследования на РНК SARS-CoV-2 МАНК)**Ремдесивир** 1-й день: 200 мг (в 0,9 % растворе натрия хлорида) однократно в/в. Со 2-го дня: 100 мг в/в 1 р/сут. Общий курс не более 10 дней **или** **Иммуноглобулин человека против COVID-19** 1 мл на кг массы тела однократно внутривенно капельно без разведения***2.* Антикоагулянтный препарат** для парентерального введения (см. Приложение 3)***3.* Генно-инженерные биологические препараты****Тоцилизумаб** 4-8 мг/кг массы тела внутривенно капельно. 400 мг разводят в 100 мл 0,9% раствора NaCl, вводят в/в капельно . Вводить не более 800 мг. При недостаточном эффекте (не купировалась фебрильная лихорадка) повторить введение через 12 ч.***или*** **Сарилумаб** 400 мг развести в 100 мл 0,9% раствора NaCl, вводить в/в, при недостаточном эффекте повторить введение через 12 ч***4. Глюкокортикостероиды******Дексаметазон*** 6-20 мг/сутки внутривенно в зависимости от тяжести состояния пациента за 2 введения. Максимальная доза применяется в течение 3-4 суток. Доза ГКС снижается на 20-25% на введение каждые 1-2 суток, далее на 50% каждые 1-2 суток до полной отмены***или*** **Метилпреднизолон** 60 мг/введение/внутривенно каждые 8 ч. Максимальная доза применяется в течение 3-4 суток. Доза ГКС снижается на 20-25% на введение каждые 1-2 суток, далее на 50% каждые 1-2 суток до полной отмены.***5.* Антибактериальная терапия**При лихорадке (t > 38,0 °С) более 3 дней назначается антимикробная терапия по показаниям в соответствии с п. 15.***Схема 2.******1.* Этиотропная терапия** (целесообразно начинать в ранние сроки, не позднее 7-8 дня от начала болезни или при положительном результате лабораторного обследования на РНК SARS-CoV-2 МАНК)**Ремдесивир** 1-й день: 200 мг (в 0,9 % растворе натрия хлорида) однократно в/в. Со 2-го дня: 100 мг в/в 1 р/сут. Общий курс не более 10 дней **или** **Иммуноглобулин человека против COVID-19** 1 мл на кг массы тела однократно внутривенно капельно без разведения***2.* Антикоагулянтный препарат** для парентерального введения (см. Приложение 3)***3.* Генно-инженерные биологические препараты*****Канакинумаб*** 4-8 мг/кг/введение 150 мг - 1 мл воды для инъекций, концентрат растворить в 250 мл 5% глюкозы. Не встряхивать, вводить в/в капельно в течение 60 минут**или****Анакинра** 200 – 400 мг/сут, в течение 10 дней внутривенно капельно***4. Глюкокортикостероиды******Дексаметазон*** 6-20 мг/сутки внутривенно в зависимости от тяжести состояния пациента за 2 введения. Максимальная доза применяется в течение 3-4 суток. Доза ГКС снижается на 20-25% на введение каждые 1-2 суток, далее на 50% каждые 1-2 суток до полной отмены***или*** **Метилпреднизолон** 60 мг/введение/внутривенно каждые 8 ч. Максимальная доза применяется в течение 3-4 суток. Доза ГКС снижается на 20-25% на введение каждые 1-2 суток, далее на 50% каждые 1-2 суток до полной отмены.***5.* Антибактериальная терапия**При лихорадке (t > 38,0 °С) более 3 дней в схему 1 и 2 назначается антибактериальная терапия по показаниям в соответствии с п. 15.**Схема 31.*****1.* Этиотропная терапия** (целесообразно начинать в ранние сроки, не позднее 7-8 дня от начала болезни или при положительном результате лабораторного обследования на РНК SARS-CoV-2 МАНК)**Ремдесивир** 1-й день: 200 мг (в 0,9 % растворе натрия хлорида) однократно в/в. Со 2-го дня: 100 мг в/в 1 р/сут. Общий курс не более 10 дней **или** **Иммуноглобулин человека против COVID-19** 1 мл на кг массы тела однократно внутривенно капельно без разведения***2.* Антикоагулянтный препарат** для парентерального введения (см. Приложение 3)***3.* Глюкокортикостероиды*****Дексаметазон*** 6-20 мг/сутки внутривенно в зависимости от тяжести состояния пациента за 2 введения. Максимальная доза применяется в течение 3-4 суток. Доза ГКС снижается на 20-25% на введение каждые 1-2 суток, далее на 50% каждые 1-2 суток до полной отмены***или*** **Метилпреднизолон** 125 мг/введение/внутривенно каждые 6-8 ч. Максимальная доза применяется в течение 3-4 суток. Доза ГКС снижается на 20-25% на введение каждые 1-2 суток, далее на 50% каждые 1-2 суток до полной отмены. или 250 мг/введение/в/в один раз в сутки в течение 3—4-х суток, с постепенным снижением дозы на 20-25% на введение каждые 1-2 суток, далее на 50% каждые 1-2 суток до полной отмены***4.* Антибактериальная терапия**При лихорадке (t > 38,0 °С) более 3 дней назначается антимикробная терапия по показаниям в соответствии с п. 15-16.**Схема 4.*****1.* Этиотропная терапия** (целесообразно начинать в ранние сроки, не позднее 7-8 дня от начала болезни или при положительном результате лабораторного обследования на РНК SARS-CoV-2 МАНК)**Ремдесивир** 1-й день: 200 мг (в 0,9 % растворе натрия хлорида) однократно в/в. Со 2-го дня: 100 мг в/в 1 р/сут. Общий курс не более 10 дней **или** **Иммуноглобулин человека против COVID-19** 1 мл на кг массы тела однократно внутривенно капельно без разведения***2.* Антикоагулянтный препарат** для парентерального введения (см. Приложение 3)***3.* Глюкокортикостероиды*****Дексаметазон*** 16-24 мг/сутки внутривенно в зависимости от тяжести состояния пациента за 2 введения. Максимальная доза применяется в течение 3-4 суток. Доза ГКС снижается на 20-25% на введение каждые 1-2 суток, далее на 50% каждые 1-2 суток до полной отмены***или*** **Метилпреднизолон** 60 мг/введение/внутривенно каждые 8 ч. Максимальная доза применяется в течение 3-4 суток. Доза ГКС снижается на 20-25% на введение каждые 1-2 суток, далее на 50% каждые 1-2 суток до полной отмены.***4.* Генно-инженерные биологические препараты****Олокизумаб** 256 мг внутривенно (4 флакона по 160 мг/мл, 0,4 мл). 256 мг разводят в 100 мл 0,9% раствора NaCl, вводят в/в капельно в течение 60 минут, однократно***или*** **Левилимаб** 162 мг×4 однократно внутривенно капельно в течение 60 минут, разводя в 100 мл 0,9% раствора NaCl. При недостаточном эффекте повторить введение через 12 ч.***5.* Антибактериальная терапия**При лихорадке (t > 38,0 °С) более 3 дней в схему 1 и 2 назначается антибактериальная терапия по показаниям в соответствии с п. 15-16. |

1 – при наличии противопоказаний к применению и/или возможности применения генно-инженерных биологических препаратов

2 – при наличии дыхательной недостаточности

3 - препарат выбора для пациентов с повышенной активностью трансаминаз на начало лечения и для больных, имеющих высокий риск тяжелого течения заболевания: пациенты старше 65 лет, пациенты с сопутствующими заболеваниями (сахарный диабет, ожирение, хронические заболевания сердечно-сосудистой системы).

**Приложение 2**

**РЕКОМЕНДАЦИИ ПО МОНИТОРИНГУ БЕЗОПАСНОСТИ ЭТИОТРОПНОЙ ТЕРАПИИ**

***ФАВИПИРАВИР***

***Противопоказания***

•Повышенная чувствительность к фавипиравиру

•Тяжелая печеночная недостаточность (класс С по классификации Чайлд-Пью)

• почечная недостаточность тяжелой степени и терминальная стадия почечной недостаточности (СКФ < 30 мл/мин)

•Беременность или планирование беременности во время приема препарата и в течение 7 дней после его окончания (женщинам и мужчинам необходимо использовать наиболее эффективные методы контрацепции при половых контактах, например, презерватив со спермицидом)

•Период грудного вскармливания

•Детский возраст до 18 лет.

**С осторожностью:** У пациентов с подагрой и гиперурикемией в анамнезе, у пожилых пациентов, пациентов с печеночной недостаточностью легкой и средней степени тяжести, пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести (СКФ < 60 мл/мин и ≥ 30 мл/мин).

***РЕМДЕСИВИР***

***Противопоказания***

•Повышенная чувствительность к ремдесивиру или любому компоненту препарата

•Детский возраст до 18 лет.

• Расчетная скорость клубочковой фильтрации < 30 мл/мин/1,73 м2

•Уровень АЛТ ≥ 5 верхних границ нормы

•Беременность

•Период грудного вскармливания

С осторожностью: пациенты старше 65 лет

**Приложение 2**

**ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Фавипиравир** | **Тоцилизумаб, сарилумаб** | **Барицитиниб** | **Дексаметазон** |
| III класс: Амиодарон (допускается в/в для купирования пароксизма ФП!) |  |  |  |  |
| IA класс: Дизопирамид (Хинидин, Новокаинамид) |  |  |  |  |
| IC класс: Флекаинид |  |  |  |  |
| II класс: Лидокаин |  |  |  |  |
| IC: Пропафенон (ритмонорм, пропанорм) |  |  |  |  |
| Фуросемид, торасемид |  |  |  |  |
| Гидрохлортиазид |  |  |  |  |
| Статины |  |  |  |  |
| Эзетимиб |  |  |  |  |
| Гемфиброзил |  |  |  |  |
| Фенофибрат |  |  |  |  |
| Эволокумаб |  |  |  |  |
| Ингибиторы АПФ |  |  |  |  |
| Сартаны |  |  |  |  |
| Сакубитрил/валсартан  |  |  |  |  |
| Дигидропиридины |  |  |  |  |
| Верапамил |  |  |  |  |
| Бета-адреноблокаторы |  |  |  |  |
| Ацетилсалициловая кислота | ↔ | ↔ | ↔ | ↔ |
| Клопидогрель | ↔ | ↓ | ↔ | ↔ |
| Тикагрелор | ↔ | ↓ | ↔ | ↔ |
| Прасугрел | ↔ | ↓ | ↔ | ↔ |
| Гепарин | ↔ | ↔ | ↔ | ↔ |
| НМГ | ↔ | ↔ | ↔ | ↔ |
| Варфарин | ↔ | ↓ | ↔ | ↓ |
| Дабигатран  | ↔ | ↔ | ↔ | ↓ |
| Ривароксабан  | ↔ | ↓ | ↔ | ↓ |
| Апиксабан | ↔ | ↓ | ↔ | ↓ |
| Стрептокиназа | ↔ | ↔ | ↔ | ↓ |
| Рифампицин |  |  |  | ↔ |
| Рифапентин |  |  |  |  |
| Карбамазепин |  |  |  |  |
| Фенобарбитал |  |  |  |  |
| Мидазолам |  |  |  |  |
| Домперидон |  |  |  |  |
| Ивабрадин |  |  |  |  |

↑ Повышает экспозицию антитромботического препарата

↓ Снижает экспозицию антитромботического препарата

←→ Не влияет на экспозицию антитромботического препарата

|  |  |
| --- | --- |
|  | Препараты не следует назначать одновременно  |
|  | Препараты могут потенциально взаимодействовать, может потребоваться коррекция дозы и мониторирование |
|  | Препараты не взаимодействуют |

**Приложение 3**

****

******

******

Приложение № 2 к приказу Министерства

 здравоохранения РСО-Алания

 от \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_2021 г. № \_\_\_\_\_\_\_\_\_о/д

**Клинический протокол лечения больных новой коронавирусной инфекцией COVID-19 или с подозрением на новую коронавирусную инфекцию, находящихся на амбулаторном лечении в медицинских организациях государственной системы здравоохранения РСО-Алания**

 Клинический протокол составлен в соответствии с временными методическими рекомендациями «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции COVID-19» Минздрава России, Версия 14 от 27.12.2021 г.

1. Рекомендованные схемы терапии согласно *Приложению 1.*
2. Алгоритм антикоагулянтной терапии в соответствии с *Приложением 2.*
3. Мониторинг безопасности этиотропной терапии проводится согласно *Приложению 3.*
4. Потенциально опасные межлекарственные взаимодействия оцениваются согласно *Приложению* 4 или на сайте https://www.covid19- druginteractions.org/.
5. Симптоматическая терапия.

- Для понижения температуры тела использовать в качестве препарата выбора парацетамол, при непереносимости парацетамола нестероидные противовоспалительные препараты (ибупрофен).

- При сухом кашле возможно применение противокашлевых препаратов (бутамират, леводропропизин).

- При бронхообструктивном синдроме рекомендовано применение бронхолитиков (ипратропия бромид/фенотерол, сальбутамол), предпочтительно использовать дозированный ингалятор.

- При продуктивном кашле – мукоактивные препараты (амброксол, ацетилцистеин и др.).

***Антибактериальная терапия.***

* При коронавирусной инфекции легкого течения и средне-тяжелого течения (пневмония без дыхательной недостаточности у пациентов младше 60 лет без сопутствующих хронических заболеваний) целесообразно назначение стартовой терапии без антибактериальных препаратов.
* Антибактериальная терапия назначается при наличии убедительных признаков присоединения бактериальной инфекции (лихорадка > 38 С более 3-х дней, лейкоцитоз > 12х109/л, палочкоядерный сдвиг > 10%, прокальцитонин > 0,5 нг/мл, появление гнойной мокроты).
* Выбор антибактериальных препаратов осуществляется на основании тяжести состояния пациента, анализе факторов риска инфекции, вызванной госпитальными и/или резистентными микроорганизмами, результатов микробиологической диагностики.
* Необходимо учитывать рост числа пациентов с коморбидной патологией с высокой вероятностью бактериальной суперинфекции на фоне COVID-19.
* Учитывать потенциальные риски межлекарственных взаимодействий и нежелательных явлений при комбинировании антибактериальных препаратов.

***Антибактериальная терапия ВП (пациент не нуждается в госпитализации):***

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Группа**  | **Препарат выбора** | **Альтернатива**  |
| Нетяжелая ВП у пациентов без сопутствующих заболеваний1 , не принимавших за последние 3 мес антибиотики ≥2 дней и не имеющих других факторов риска2 | Амоксициллин внутрь | Макролид внутрь3 |
| Нетяжелая ВП у пациентов с сопутствующими заболеваниями1 и/или принимавшими за последние 3 мес антибиотики ≥2 дней и/или имеющих другие факторы риска2 | Амоксициллин/клавуланат внутрь | Левофлоксацин или моксифлоксацин внутрь или ЦС III поколения внутрь4 |

1 ХОБЛ, СД, ХСН, ХБП, цирроз печени, алкоголизм, наркомания, истощение

2 К факторам риска инфицирования редкими и/или полирезистентными возбудителями относят пребывание в доме престарелых или других учреждениях длительного ухода, наличие госпитализаций по любому поводу в течение ≥ 2 суток в предшествующие 90 дней, в/в терапия, наличие сеансов диализа или лечение ран в домашних условиях в предшествующие 30 дней.

3 В районах с высоким (>25%) уровнем устойчивости S. pneumoniae к макролидам (определяется по эритромицину) следует рассмотреть возможность применения РХ. Следует отдавать предпочтение наиболее изученным при ВП макролидам с улучшенными фармакокинетическими свойствами (азитромицин, кларитромицин); при известной или предполагаемой микоплазменной этиологии в районах с высоким (>25%) уровнем устойчивости M. pneumoniae к макролидам следует рассмотреть возможность применения РХ или доксициклина.

4 Цефдиторен

**Лечение отдельных категорий пациентов –** лиц пожилого и старческого возраста, особых групп пациентов с сопутствующими заболеваниями (артериальная гипертензия, гиперлипидемия, ОКС, сахарный диабет, ХОБЛ, бронхиальная астма, туберкулез, интерстициальные, редкие и генетически детерминированные заболевания легких, иммуновоспалительные ревматические заболевания, онкологические заболевания, хроническая болезнь почек и др.) осуществляется в полном соответствии с Временными методическими рекомендациями «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции COVID-19» Минздрава России, Версия 14 от 27.12.2021 г.

**Госпитализация** больных с COVID-19 и подозрением на COVID-19 осуществляется согласноВременным методическим рекомендациям по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции COVID-19 МЗ РФ, версия 14 от 27.12.2021 г.

***Приложение 1***

**АЛГОРИТМ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ С НОВОЙ КОРОНОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ (ВЗРОСЛЫЕ), ПОЛУЧАЮЩИХ ЛЕЧЕНИЕ В АМБУЛАТОРНЫХ УСЛОВИЯХ**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **№№** | **Степень тяжести коронавирусной инфекции** |  |
| 1 | Легкое течение  | ***Схема 1*1, 3, 4 *(приоритетная).*** **Фавипиравир5** Для пациентов с массой тела ˂ 75 кг:по 1600 мг 2 р/сут в 1-й день и далее по 600 мг 2 р/сут со 2 по 10 день.Для пациентов с массой тела 75 кг и более:по 1800 мг 2 раза/сут в 1-й день, далее по 800 мг 2 раза/сут со 2 по 10 деньили в соответствии с инструкцией по медицинскому применению препарата**ИФН-альфа** интраназальные формы – в соответствии с инструкцией по применению препарата (спрей, капли, раствор, лиофилизат для приготовления раствора, гель или мазь)**Парацетамол** 1-2 табл. (500-1000 мг) 2-3 р/сут, не более 4 г/сут (при температуре тела > 38,0 ºС)***Схема 2*1, 3, 4*.*****Умифеновир5** 200 мг внутрь 4 раза в сутки (каждые 6 часов) в течение 5 суток **ИФН-альфа** интраназальные формы – в соответствии с инструкцией по применению препарата (спрей, капли, раствор, лиофилизат для приготовления раствора, гель или мазь)**Парацетамол** 1-2 табл. (500-1000 мг) 2-3 р/сут, не более 4 г/сут (при температуре тела > 38,0 ºС)***Схема 3*2, 3, 4*.*** **Фавипиравир5** Для пациентов с массой тела ˂ 75 кг:по 1600 мг 2 р/сут в 1-й день и далее по 600 мг 2 р/сут со 2 по 10 день.Для пациентов с массой тела 75 кг и более:по 1800 мг 2 раза/сут в 1-й день, далее по 800 мг 2 раза/сут со 2 по 10 деньили в соответствии с инструкцией по медицинскому применению препарата**ИФН-альфа** интраназальные формы – в соответствии с инструкцией по применению препарата (спрей, капли, раствор, лиофилизат для приготовления раствора, гель или мазь)**Будесонид** (порошок для ингаляций дозированный - по 800 мкг 2 раза в сутки до выздоровления, но не более 14 суток**Парацетамол** 1-2 табл. (500-1000 мг) 2-3 р/сут, не более 4 г/сут (при температуре тела > 38,0 ºС)***Схема 4* 2, 3, 4****Умифеновир5** 200 мг внутрь 4 раза в сутки (каждые 6 часов) в течение 5 суток **ИФН-альфа** интраназальные формы – в соответствии с инструкцией по применению препарата (спрей, капли, раствор, лиофилизат для приготовления раствора, гель или мазь)**Будесонид** (порошок для ингаляций дозированный - по 800 мкг 2 раза в сутки до выздоровления, но не более 14 суток**Парацетамол** 1-2 табл. (500-1000 мг) 2-3 р/сут, не более 4 г/сут (при температуре тела > 38,0 ºС) |
| 2 | Среднетяжелое течение  | ***Схема 1.*** **Фавипиравир** Для пациентов с массой тела ˂ 75 кг:по 1600 мг 2 р/сут в 1-й день и далее по 600 мг 2 р/сут со 2 по 10 день.Для пациентов с массой тела 75 кг и более:по 1800 мг 2 раза/сут в 1-й день, далее по 800 мг 2 раза/сут со 2 по 10 деньили в соответствии с инструкцией по медицинскому применению препарата**ИФН-альфа** интраназальные формы – в соответствии с инструкцией по применению препарата (спрей, капли, раствор, лиофилизат для приготовления раствора, гель или мазь)**Парацетамол** 1-2 табл. (500-1000 мг) 2-3 р/сут, не более 4 г/сут (при температуре тела > 38,0ºС)**Оральные антикоагулянты\*****Ривароксабан** 10 мг 1 р/сут в течение 30 дней или**Апиксабан** 2,5 мг 2 р/сут в течение 30 дней**Дабигатрана этексилат**6 110 мг 2 раза/сут; 75 мг 2 раза/сут у больных с клиренсом креатинина 30-49 мл/мин вплоть до 30 дней |

1 – схема назначается при повышении температуре тела <38°C в течение менее 3 дней;

2 – схема назначается при повышении температуры тела <38°C более 3 дней;

3 ─ при возможности организации лечения в дневном стационаре рассмотреть альтернативное этиотропное лечение вируснейтрализующими антителами или иммуноглобулином человека против COVID-19 для пациентов с высоким индексом коморбидности или беременным;

4 ─ при наличии факторов риска тромбообразования (пациентам с сильно ограниченной подвижностью, наличием ТГВ/ТЭЛА в анамнезе, активным злокачественным новообразованием, крупной операцией или травмой в предшествующий месяц, носителям ряда тромбофилий (дефициты антитромбина, протеинов С или S, антифиосфолипидный синдром, фактор V Лейден, мутация гена протромбина G-20210A), а также при сочетании дополнительных факторов риска ТГВ/ТЭЛА: возраст старше 70 лет, сердечная/дыхательная недостаточность, ожирение, системное заболевания соединительной ткани, гормональная заместительная терапия/приём оральных контрацептивов);

5 - в течение первых 7 дней болезни или при положительном результате лабораторного обследования на РНК SARS-CoV-2 МАНК

6 ─ эффективность дабигатрана этексилата в профилактике ТГВ/ТЭЛА изучена только при крупных ортопедических вмешательствах

***П*риложение 2**



**Приложение 3**

**РЕКОМЕНДАЦИИ ПО МОНИТОРИНГУ БЕЗОПАСНОСТИ ЭТИОТРОПНОЙ ТЕРАПИИ**

***ФАВИПИРАВИР***

***Противопоказания***

* печеночная недостаточность тяжелой степени тяжести (класс С по классификации Чайлд-Пью);
* почечная недостаточность тяжелой степени и терминальная стадия почечной недостаточности (СКФ <30 мл/мин);
* беременность или планирование беременности;
* период грудного вскармливания;
* детский и подростковый возраст до 18 лет;
* повышенная чувствительность к фавипиравиру или любому компоненту препарата.

*С осторожностью:* у пациентов с подагрой и гиперурикемией в анамнезе (возможно повышение концентрации мочевой кислоты в крови и обострение симптомов); у пациентов пожилого возраста; у пациентов с печеночной недостаточностью легкой и средней степени тяжести (класс А и В по классификации Чайлд-Пью); у пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести (СКФ <60 мл/мин и ≥30 мл/мин).

***БУДЕСОНИД (дозированный порошковый ингалятор)***

***ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ***

• Детский возраст до 6 лет;

• Повышенная чувствительность к будесониду.

С осторожностью: (требуется более тщательное наблюдение за больными) следует назначать препарат пациентам с активной формой туберкулеза легких, грибковыми, вирусными, бактериальными инфекциями органов дыхания, циррозом печени. При назначении следует принимать во внимание возможное проявление системного действия ГКС.

***Приложение 4***

**ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ**

|  |  |
| --- | --- |
|  | **Фавипиравир** |
| III класс: Амиодарон (допускается в/в для купирования пароксизма ФП!) |  |
| IA класс: Дизопирамид (Хинидин, Новокаинамид) |  |
| IC класс: Флекаинид |  |
| II класс: Лидокаин |  |
| IC: Пропафенон (ритмонорм, пропанорм) |  |
| Фуросемид, торасемид |  |
| Гидрохлортиазид |  |
| Статины |  |
| Эзетимиб |  |
| Гемфиброзил |  |
| Фенофибрат |  |
| Эволокумаб |  |
| Ингибиторы АПФ |  |
| Сартаны |  |
| Сакубитрил/валсартан  |  |
| Дигидропиридины |  |
| Верапамил |  |
| Бета-адреноблокаторы |  |
| Ацетилсалициловая кислота | ↔ |
| Клопидогрель | ↔ |
| Тикагрелор | ↔ |
| Прасугрел | ↔ |
| Гепарин | ↔ |
| НМГ | ↔ |
| Варфарин | ↔ |
| Дабигатран  | ↔ |
| Ривароксабан  | ↔ |
| Апиксабан | ↔ |
| Стрептокиназа | ↔ |
| Рифампицин |  |
| Рифапентин |  |
| Карбамазепин |  |
| Фенобарбитал |  |
| Мидазолам |  |
| Домперидон |  |
| Ивабрадин |  |

↑ Повышает экспозицию антитромботического препарата

↓ Снижает экспозицию антитромботического препарата

←→ Не влияет на экспозицию антитромботического препарата

|  |  |
| --- | --- |
|  | Препараты не следует назначать одновременно  |
|  | Препараты могут потенциально взаимодействовать, может потребоваться коррекция дозы и мониторирование |
|  | Препараты не взаимодействуют |