

Про внесення змін до протоколу «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)».

Вибрані положення

Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 17.05.2023 № 913

II. Загальна частина

Протокол «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)» (далі – Протокол) розроблено відповідно до Закону України від 30 березня 2020 року № 539-IX «Про внесення змін до деяких законів України щодо забезпечення лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)» та Порядку призначення та застосування лікарських засобів для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19), затвердженого наказом Міністерства охорони здоров'я України від 30 червня 2020 року № 1482, зареєстрованого в Міністерстві юстиції України 08 липня 2020 року за № 641/34924 (далі – Порядок).

Цей Протокол є частиною нормативно-правових актів МОЗ, розроблених з метою забезпечення протистояння коронавірусній хворобі (COVID-19).

Організаційні заходи, більшість клінічних аспектів, зокрема визначення випадку, госпіталізації за клінічними критеріями, групи ризику розвитку ускладнень захворювання, надання неспецифічного лікування тощо врегульовані стандартами медичної та фармацевтичної допомоги, затвердженими МОЗ (<https://www.dec.gov.ua/mtd/koronavirusna-hvoroba-2019-covid-19/>), та впроваджуються в закладах охорони здоров'я шляхом розробки клінічних маршрутів пацієнтів.

Протокол оновлюється відповідно до накопичення нових даних. Дотепер тривають клінічні дослідження медичних технологій для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19), і на момент актуалізації Протоколу в квітні 2023 року в світі продовжуються клінічні випробування.

Згідно з Порядком, Протокол застосовується після отримання інформованої згоди пацієнта (його законного представника) на медичну допомогу згідно із протоколом «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)», наведеною у додатку 1 до зазначеного Порядку.

Згідно з Порядком, з метою забезпечення моніторингу результатів надання медичної допомоги пацієнтам з коронавірусною хворобою (COVID-19) заповнюється та направляється у встановленому порядку Індивідуальна реєстраційна картка пацієнта, який отримував медичну допомогу згідно з Протоколом «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)» за формою, наведеною в додатку 2 до Порядку. Крім того, відсутність

ефективності або побічні реакції застосованих лікарських засобів підлягають інформуванню за формою № 137/о «Карта-повідомлення про побічну реакцію лікарського засобу, вакцини, туберкуліну, та/або відсутність ефективності лікарського засобу, та/або несприятливу подію після імунізації/туберкулінодіагностики (НППІ)», затвердженою наказом Міністерства охорони здоров'я України від 27 грудня 2006 року № 898 «Про затвердження Порядку здійснення фармаконагляду», зареєстрованим Міністерством юстиції України 29 січня 2007 року за № 73/13340.

Відповідно до накопичених даних у Протоколі наведено окремо для пацієнтів дитячого та дорослого віку інформацію стосовно призначення протівірусної/імуномодулюючої та підтримуючої терапії у дорослих та пацієнтів дитячого віку (пункт 1 частини III), моноклональних антитіл (пункт 2), антикоагулянтної терапії (пункт 3), ранньої підтримуючої терапії за наявності тяжкої гострої респіраторної інфекції (пункт 4), антибактеріальної терапії бактеріальної ко-інфекції у пацієнтів з COVID-19 (пункт 5), гострого респіраторного дистрес-синдрому і гіпоксемічної дихальної недостатності (пункт 6), сепсису та септичного шоку (пункт 7), використання реконвалесцентної плазми, яка містить нейтралізуючі антитіла класу IgG проти SARS-CoV-2 у високих титрах (пункт 8), мультисистемного запального синдрому при COVID-19 у дітей та підлітків (пункт 9).

III. Основна частина

1. Протівірусна/імуномодулююча та підтримуюча терапія у дорослих та пацієнтів дитячого віку із підозрою або підтвердженням COVID-19

При госпіталізації обстеження здійснюються для оцінки клінічного стану пацієнта та визначення можливості застосування зазначених у протоколі лікарських засобів з огляду на наявність протипоказань та взаємодію лікарських засобів.

Перелік обстежень при госпіталізації:

- ЕКГ;
- загальний клінічний аналіз крові з підрахунком формених елементів, гематокриту;
- загальний клінічний аналіз сечі;
- біохімічний аналіз крові;
- визначення рівня глюкози крові.

Таблиця 1. Лікування дорослих пацієнтів

Ступінь тяжкості	Лікування
<p>COVID-19: легкий ступінь тяжкості (відсутність утруднень дихання)</p>	<p>Амбулаторне лікування:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) надати пацієнту інформацію щодо повноцінного харчування та відповідної регідратації; 2) симптоматичне лікування із застосуванням жарознижуючих засобів (парацетамол, ібупрофен тощо) при лихоманці та болю. <i>Застереження:</i> парацетамол приймати не більше 1 г на прийом і не більше 3 г на добу. Уникати використання високих доз ібупрофену (≥ 2400 мг на добу) в пацієнтів із неконтрольованою артеріальною гіпертензією, застійною серцевою недостатністю (II – III функціональний клас за критеріями NYHA), діагностованою ішемічною хворобою серця, захворюванням периферичних артерій та/або цереброваскулярними захворюваннями, хронічною хворобою нирок III – V стадій. При застосуванні ібупрофену в низьких дозах (до 1200 мг на добу) не спостерігається збільшення ризику серцево-судинних тромботичних подій. 3) розгляньте при легкому та середньому перебігу захворювання призначення протівірусних препаратів прямої дії для груп ризику
<p>Середній ступінь тяжкості</p>	<p>Амбулаторне лікування:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) надати пацієнту інформацію щодо повноцінного харчування та відповідної регідратації; 2) симптоматичне лікування із застосуванням жарознижуючих засобів (парацетамол, ібупрофен тощо) при лихоманці та болю. <i>Застереження:</i> парацетамол приймати не більше 1 г на прийом і не більше 3 г на добу. Уникати використання високих доз ібупрофену (≥ 2400 мг на добу) у пацієнтів із неконтрольованою артеріальною гіпертензією, застійною серцевою недостатністю (II – III функціональний клас за критеріями NYHA), діагностованою ішемічною хворобою серця, захворюванням периферичних артерій та/або цереброваскулярними захворюваннями, хронічною хворобою нирок III – V стадій. При застосуванні ібупрофену в низьких дозах (до 1200 мг на добу) не спостерігається збільшення ризику серцево-судинних тромботичних подій; 3) не використовуйте кортикостероїди для лікування COVID-19 у пацієнтів, які не потребують кисневої підтримки; 4) антибактеріальні засоби протипоказані та призначаються виключно за наявності лабораторно підтвердженої супутньої бактеріальної інфекції або при обґрунтованій підозрі на неї; 5) при утрудненні дихання рекомендовано перебувати в положенні «лежачи на животі», оскільки це допомагає розкрити альвеоли, що спалися, та підвищити рівень кисню в крові. 6) розгляньте при легкому та середньому перебігу захворювання призначення протівірусних препаратів прямої дії для груп ризику. <p>Стационарне лікування:</p> <p>Призначення низькомолекулярних гепаринів (НМГ), якщо це не протипоказано (детальніше – див. пункт 3 частини III).</p> <p>Варіанти додаткової терапії (за клінічними показаннями):</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) розгляньте ремдесивір для пацієнтів, що належать до груп ризику прогресування до важкого або критичного перебігу захворювання та мають ознаки пневмонії. Ризик прогресування до важкого або критичного перебігу захворювання мають пацієнти, що належать до групи ризику: вік > 65 років та наявність тяжких супутніх патологій у стадії декомпенсації – декомпенсований цукровий діабет, тяжка хронічна патологія дихальної та серцево-судинної систем, імуносупресивні стани, ниркова недостатність. Ремдесивір найкраще призначати у перші 5 днів від появи перших симптомів захворювання, але можливо у будь-який термін за наявності клінічних показань. У перший день – навантажувальна доза 200 мг один раз на добу (в/в протягом 30 – 120 хв), з другого дня – підтримуюча доза 100 мг один раз на добу (в/в протягом 30 – 120 хв). Тривалість лікування 5 днів. <i>Застереження:</i> Рекомендовано ретельний моніторинг токсичності ремдесивіру або зменшеної ефективності супутнього препарату. Перед початком та щодня протягом застосування ремдесивіру у дорослих пацієнтів рекомендовано визначати розрахункову швидкість клубочкової фільтрації (eGFR). Ремдесивір не слід застосовувати пацієнтам із розрахунковою швидкістю клубочкової фільтрації (eGFR) < 30 мл/хв/ $1,73$ м². Перед початком та щодня протягом застосування ремдесивіру у дорослих пацієнтів рекомендовано визначати розрахункову швидкість клубочкової фільтрації (eGFR). До початку прийому ремдесивіру кожному пацієнту необхідно провести дослідження функціонального стану печінки та відстежувати його протягом всього періоду лікування. Ремдесивір слід застосовувати пацієнтам із порушеннями функцій печінки лише в тих випадках, коли потенційна користь перевищує потенційний ризик. Ремдесивір не слід застосовувати пацієнтам, у яких рівень аланінамінотрансферази (АЛТ) у крові більше, ніж у 5 разів перевищує верхню межу норми. Слід припинити застосування ремдесивіру пацієнтам, у яких: АЛТ більше, ніж у 5 разів перевищує верхню межу норми внаслідок лікування ремдесивіром. Прийом можна відновити, коли АЛТ менше, ніж у 5 разів перевищує верхню межу норми. АБО підвищення рівня АЛТ супроводжується ознаками або симптомами запалення печінки, або підвищенням кон'югованого білірубину, лужної фосфатази, або міжнародного нормалізованого відношення (МНВ). Не дозволено застосування ремдесивіру поза межами стаціонару
<p>Тяжкий перебіг захворювання ≥ 1 з наступного: частота дихання ≥ 30/хв (дорослі); ≥ 40/хв (діти < 5). Насичення киснем крові ≥ 93 %; співвідношення $PaO_2/FiO_2 < 300$. Інфільтрати в легенях > 50 % легеневого поля</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1) оптимальна підтримуюча терапія в лікарняній палаті (або відділенні/палаті інтенсивної терапії); 2) киснева підтримка; 3) системні кортикостероїди перорально або внутрішньовенно. Може застосовуватися дексаметазон або інші кортикостероїди, такі як гідрокортизон, метилпреднізолон. Доза дексаметазону 6 мг один раз/добу є еквівалентною (з точки зору глюкокортикоїдного ефекту) 32 мг метилпреднізолону (8 мг кожні 6 годин або 16 мг кожні 12 годин) або 150 мг гідрокортизону (50 мг кожні 8 годин). Тривалість лікування до 7 – 10 днів (або до виписування із закладу охорони здоров'я, якщо це відбудеться раніше). У разі прогресування дихальної недостатності та лабораторних ознак запалення можуть бути розглянуті вищі дози системних кортикостероїдів відповідно до інструкції для медичного застосування. <i>Застереження:</i> контролюйте рівень глюкози, незалежно від того, чи відомо, що у пацієнта цукровий діабет; 4) призначення низькомолекулярних гепаринів (НМГ), якщо це не протипоказано (детальніше - див. пункт 3 частини III); 5) за умови приєднання бактеріальної флори ретельно розгляньте застосування антибактеріальних або протигрибкових засобів відповідно до локальної епідеміології (детальніше – див. пункт 5 частини III). <p>Варіанти додаткової терапії (за клінічними показаннями):</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) розгляньте ремдесивір Ремдесивір найкраще призначати у перші 5 днів від появи перших симптомів захворювання, але можливо у будь-який термін за наявності клінічних показань. У перший день – навантажувальна доза 200 мг один раз на добу (в/в протягом 30 – 120 хв), з другого дня – підтримуюча доза 100 мг один раз на добу (в/в протягом 30 – 120 хв).

Ступінь тяжкості	Лікування
	<p>Тривалість лікування: 5 днів для пацієнтів, які не потребують штучної вентиляції легень (ШВЛ) або екстракорпоральної мембранної оксигенації (ЕКМО).</p> <p>При відсутності ефекту, або якщо пацієнт перебуває на штучній вентиляції легень (ШВЛ), або екстракорпоральній мембранній оксигенації (ЕКМО) – курс лікування складає 10 днів.</p> <p>Застереження: рекомендовано ретельний моніторинг токсичності ремдесівіру або зменшеної ефективності супутнього препарату.</p> <p>Перед початком та щодня протягом застосування ремдесівіру у дорослих пацієнтів рекомендовано визначати розрахункову швидкість клубочкової фільтрації (eGFR). Ремдесівір не слід застосовувати пацієнтам із розрахунковою швидкістю клубочкової фільтрації (eGFR) <30 мл/хв/1,73 м².</p> <p>До початку прийому ремдесівіру кожному пацієнту необхідно провести дослідження функціонального стану печінки та відстежувати його протягом всього періоду лікування. Ремдесівір слід застосовувати пацієнтам із порушеннями функцій печінки лише в тих випадках, коли потенційна користь перевищує потенційний ризик.</p> <p>Ремдесівір не слід застосовувати пацієнтам, у яких рівень аланінамінотрансферази (АЛТ) у крові більше, ніж у 5 разів перевищує верхню межу норми.</p> <p>Слід припинити застосування ремдесівіру пацієнтам, у яких:</p> <p>АЛТ більше, ніж у 5 разів перевищує верхню межу норми внаслідок лікування ремдесівіром. Прийом можна відновити, коли АЛТ менше, ніж у 5 разів перевищує верхню межу норми.</p> <p>АБО</p> <p>підвищення рівня АЛТ супроводжується ознаками або симптомами запалення печінки, або підвищенням кон'югованого білірубіну, лужної фосфатази, або міжнародного нормалізованого відношення (МНВ).</p> <p>2) розгляньте 10 % імуноглобулін людини нормальний для внутрішньовенного введення у складі комплексної терапії дорослих пацієнтів з тяжкою пневмонією, яка викликана коронавірусною інфекцією SARS-CoV-2/COVID-19.</p> <p>У хворих з тяжким перебігом захворювання, що супроводжується наростаючими явищами інтоксикаційного синдрому та дихальної недостатності, негативною лабораторною динамікою, а саме: прогресуючим підвищенням рівня С-реактивного білка понад 50 Од, прогресуючою абсолютною лімфопенією, підвищенням рівня феритину та ІЛ-6 (якщо доступне визначення) розглянути можливість застосування 10 % імуноглобуліну людини нормального для внутрішньовенного введення в дозі 0,8 – 1,0 г/кг один раз на добу протягом 2 діб від початку погіршення стану (курсова доза 1,6 – 2,0 г/кг ідеальної маси тіла).</p> <p>Кратність інфузій та швидкість введення визначаються лікарем залежно від стану пацієнта. Добова доза може бути скоригована з міркувань неперевикнення максимального добового об'єму інфузійної терапії.</p> <p>Обов'язковим є контроль стану системи згортання крові та діурезу, особливо у пацієнтів з надлишковою масою тіла.</p> <p>Застереження: внаслідок лікування препаратами імуноглобуліну може виникнути тромбоз. Фактори ризику: ожиріння, атеросклероз в анамнезі, порушення серцевого викиду, артеріальна гіпертензія, цукровий діабет з наявністю в анамнезі захворювання судин і випадків тромбозу, пацієнти з набутотою або спадковою тромбофілією, пацієнти з тяжкою гіповолемією, пацієнти із захворюваннями, які підвищують в'язкість крові, літній вік, тривала іммобілізація, стани гіперкоагуляції, венозний або артеріальний тромбоз в анамнезі, застосування естрогенів, використання постійних центральних катетерів у судинах, підвищена в'язкість крові та ризик серцево-судинних захворювань. Тромбоз також може виникнути навіть у разі відсутності відомих факторів ризику.</p> <p>Слід здійснити загальну оцінку в'язкості крові у пацієнтів з ризиком підвищеної в'язкості, включаючи пов'язану з криоглобулінами, хіломікронемією голодування / помітно високим рівнем тригліцеролів (тригліцеридів) або моноклональною гамопатією.</p> <p>Для пацієнтів з ризиком виникнення тромбозу практикується введення препаратів імуноглобуліну у мінімальних дозах та з мінімальною швидкістю інфузії. Перед застосуванням препарату слід переконатися у належному рівні гідратації пацієнта.</p> <p>У пацієнтів з ризиком виникнення підвищеної в'язкості слід здійснювати контроль симптомів тромбозу та оцінку в'язкості крові;</p> <p>3) розгляньте тоцилізумаб</p> <p>Показання до призначення тоцилізумабу:</p> <p>інтерстиціальна пневмонія з гострою дихальною недостатністю, прогресуюча дихальна недостатність, потреба підключення до неінвазивної або інвазивної вентиляції, наявність позалегеневих уражень органів.</p> <p>Підвищення рівня С-реактивного білка, D-димера та феритину корелює з підвищенням рівня ІЛ-6 та поганим результатом у пацієнтів з тяжкою інфекцією COVID-19.</p> <p>Якщо визначити рівні ІЛ-6 неможливо, розглянути введення тоцилізумабу у хворих із прогресуючим тяжким перебігом захворювання та зростаючими показниками С-реактивного білка.</p> <p>Тоцилізумаб рекомендовано застосовувати як додаток до терапії кортикостероїдами у пацієнтів, у яких спостерігається швидка декомпенсація дихання: пацієнти, що перебувають на інвазивній механічній вентиляції легень протягом не більше 24 годин; пацієнти із швидко зростаючими потребами в кисні, що потребують неінвазивної механічної вентиляції легень або кисню через носові канюлі з високим потоком, та у яких підвищений рівень С-реактивного білка в 5 разів вищий від верхнього референтного значення.</p> <p>При прогресуванні захворювання тоцилізумаб призначають не раніше 7-го дня від початку клінічних симптомів або з урахуванням рентгенологічних змін (у деяких хворих клінічні ознаки початкового періоду відсутні).</p> <p>Рекомендована доза тоцилізумабу становить 8 мг/кг для внутрішньовенної інфузії однократно. Загальна доза не повинна перевищувати 800 мг. Тоцилізумаб слід розводити у 100 мл 0,9 % натрію хлориду і вводити впродовж 1 години. Друга доза не повинна розглядатися, враховуючи невизначеність щодо доказів додаткової користі.</p> <p>Оскільки тоцилізумаб пригнічує вироблення С-реактивного білка, зменшення його рівня не слід використовувати як ознаку клінічного поліпшення.</p> <p>Противпоказання до призначення тоцилізумабу:</p> <p>АСТ/АЛТ >5 разів вище норми;</p> <p>кількість нейтрофілів < 500</p> <p>кількість тромбоцитів < 50000;</p> <p>сепсис не спричинений SARS-CoV-2;</p> <p>підвищений рівень прокальцитоніну більш, ніж в 2 рази;</p> <p>наявність коморбідних станів, що можуть призвести до негативного прогнозу, ускладнений дивертикуліт, піодерміт, негативна відповідь на імуносупресивну терапію.</p> <p>Не дозволено застосування тоцилізумабу поза межами стаціонару.</p> <p>4) розгляньте тофацитиніб</p> <p>У хворих з прогресуючим перебігом захворювання і неефективністю ГКС, розглянути можливість додатково призначення інгібітора янус-кіназ Тофацитинібу – 10 мг двічі на день протягом 14 днів з продовженням терапії ГКС.</p> <p>Застереження: даних щодо застосування тофацитинібу під час вагітності недостатньо. Препарат може проходити через плаценту, і тому не можна виключати ризик для плода. Рішення щодо введення тофацитинібу повинно враховувати потенційну користь для матері та ризику для плода</p>

Ступінь тяжкості	Лікування
<p>Критичний перебіг захворювання ≥1 з наступного: гострий респіраторний дистрес-синдром; сепсис; змінені свідомість; поліорганна недостатність</p>	<p>1) оптимальна підтримуюча терапія у відділенні/палаті інтенсивної терапії; 2) механічна вентиляція легень; 3) призначення низькомолекулярних гепаринів (НМГ), якщо це не протипоказано (детальніше – див. пункт 3 частини III); 4) системні кортикостероїди внутрішньовенно. Може застосовуватися дексаметазон або інші кортикостероїди, такі як гідрокортизон, метилпреднізолон; Доза дексаметазону 6 мг один раз/добу є еквівалентною (з точки зору глюкокортикоїдного ефекту) 32 мг метилпреднізолону (8 мг кожні 6 годин або 16 мг кожні 12 годин) або 150 мг гідрокортизону (50 мг кожні 8 годин). Тривалість лікування до 7 – 10 днів. У разі прогресування дихальної недостатності та лабораторних ознак запалення можуть бути розглянуті вищі дози системних кортикостероїдів відповідно до інструкції для медичного застосування. Застереження: контролюйте рівень глюкози, незалежно від того, чи відомо, що у пацієнта цукровий діабет; 5) спеціальна профілактика та лікування гострого респіраторного дистрес-синдрому (детальніше – див. пункт 6 частини III); 6) запобігання подальшому фіброзу легень; 7) за умови приєднання бактеріальної флори ретельно розгляньте застосування антибактеріальних або протигрибкових засобів відповідно до локальної епідеміології (детальніше – див. пункт 5 частини III). Відстеження вторинних бактеріальних та опортуністичних інфекцій (<i>Aspergillus</i>). Варіанти додаткової терапії (за клінічними показаннями): 1) розгляньте тоцилізумаб Показання до призначення тоцилізумабу: інтерстиціальна пневмонія з гострою дихальною недостатністю, прогресуюча дихальна недостатність, потреба підключення до неінвазивної або інвазивної вентиляції, наявність позалегенових уражень органів. Підвищення рівня С-реактивного білка, D-димера та феритину корелює з підвищенням рівня ІЛ-6 та поганим результатом у пацієнтів з тяжкою інфекцією COVID-19. Якщо визначити рівні ІЛ-6 неможливо, розглянути введення тоцилізумабу у хворих із прогресуючим тяжким перебігом захворювання та зростаючими показниками С-реактивного білка. Тоцилізумаб рекомендовано застосовувати як додаток до терапії кортикостероїдами у пацієнтів, у яких спостерігається швидка декомпенсація дихання: пацієнти, що перебувають на інвазивній механічній вентиляції легень протягом не більше 24 годин; пацієнти із швидко зростаючими потребами в кисні, що потребують неінвазивної механічної вентиляції легень або кисню через носові канюлі з високим потоком, та у яких підвищений рівень С-реактивного білка в 5 разів вище від верхнього референтного значення. При прогресуванні захворювання тоцилізумаб призначають не раніше 7-го дня від початку клінічних симптомів або з урахуванням рентгенологічних змін (у деяких хворих клінічні ознаки початкового періоду відсутні). Рекомендована доза тоцилізумабу становить 8 мг/кг для внутрішньовенної інфузії однократно. Загальна доза не повинна перевищувати 800 мг. Тоцилізумаб слід розводити у 100 мл 0,9 % натрію хлориду і вводити впродовж 1 години. Друга доза не повинна розглядатися, враховуючи невизначеність щодо доказів додаткової користі. Оскільки тоцилізумаб пригнічує вироблення С-реактивного білка, зменшення його рівня не слід використовувати як ознаку клінічного поліпшення. Протипоказання до призначення тоцилізумабу: АСТ/АЛТ >5 разів вище норми; кількість нейтрофілів <500 кількість тромбоцитів <50000; сепсис не спричинений SARS-CoV-2; підвищений рівень прокальцитоніну більш, ніж в 2 рази; наявність коморбідних станів, що можуть призвести до негативного прогнозу, ускладнений дивертикуліт, піодерміт, негативна відповідь на імуносупресивну терапію. Не дозволено застосування тоцилізумабу поза межами стаціонару. 2) Розгляньте 10 % імуноглобулін людини нормальний для внутрішньовенного введення у складі комплексної терапії дорослих пацієнтів з тяжкою пневмонією, яка викликана коронавірусною інфекцією SARS-CoV-2/COVID-19. У хворих з критичним перебігом захворювання, що супроводжується наростаючими явищами інтоксикаційного синдрому та дихальної недостатності, негативною лабораторною динамікою, а саме: прогресуючим підвищенням рівня С-реактивного білка понад 50 Од, прогресуючою абсолютною лімфопенією, підвищенням рівня феритину та ІЛ-6 (якщо доступне визначення) розглянути можливість застосування 10 % імуноглобуліну людини нормального для внутрішньовенного введення в дозі 0,8 – 1,0 г/кг один раз на добу протягом 2 діб від початку погіршення стану (курсдова доза 1,6 – 2,0 г/кг ідеальної маси тіла). Кратність інфузій та швидкість введення визначаються лікарем залежно від стану пацієнта. Добова доза може бути скоригована з міркувань неперевикнення максимального добового об'єму інфузійної терапії. Обов'язковим є контроль стану системи згортання крові та діурезу, особливо у пацієнтів з надлишковою масою тіла. Застереження: Внаслідок лікування препаратами імуноглобуліну може виникнути тромбоз. Фактори ризику: ожиріння, атеросклероз в анамнезі, порушення серцевого викиду, артеріальна гіпертензія, цукровий діабет з наявністю в анамнезі захворювання судин і випадків тромбозу, пацієнти з набутою або спадковою тромбофілією, пацієнти з тяжкою гіповолемією, пацієнти із захворюваннями, які підвищують в'язкість крові, літній вік, тривала іммобілізація, стани гіперкоагуляції, венозний або артеріальний тромбоз в анамнезі, застосування естрогенів, використання постійних центральних катетерів у судинах, підвищена в'язкість крові та ризик серцево-судинних захворювань. Тромбоз також може виникнути навіть у разі відсутності відомих факторів ризику. Слід здійснити загальну оцінку в'язкості крові у пацієнтів з ризиком підвищеної в'язкості, включаючи пов'язану з криоглобулінами, хіломікронемією голодування / помітно високим рівнем тригліцеролів (тригліцеридів) або моноклональною гамопатією. Для пацієнтів з ризиком виникнення тромбозу практикується введення препаратів імуноглобуліну в мінімальних дозах та з мінімальною швидкістю інфузії. Перед застосуванням препарату слід переконатися у належному рівні гідратації пацієнта. У пацієнтів з ризиком виникнення підвищеної в'язкості слід здійснювати контроль симптомів тромбозу та оцінку в'язкості крові</p>

Таблиця 2. Рекомендації для лікування пацієнтів дитячого віку з підозрою або лабораторно підтвердженим COVID-19, госпіталізованих із тяжким перебігом захворювання

Лікарський засіб	Особливості застосування
<p>Ремдесівір для лікування дітей з підозрюваним або лабораторно підтвердженим COVID-19, госпіталізованих із тяжким перебігом захворювання. Тяжке захворювання визначається, якщо $SpO_2 \leq 94\%$, виникає потреба у додатковому кисні, ШВЛ або ЕКМО.</p> <p>Ремдесівір можна розглянути для дітей із середнім ступенем тяжкості захворювання, що належать до груп ризику прогресування до тяжкого або критичного перебігу захворювання та мають ознаки пневмонії. Ремдесівір не рекомендується для лікування легкої форми COVID-19</p>	<p>Ремдесівір найкраще призначати у перші 5 днів від появи перших симптомів захворювання, але можливо у будь-який термін за наявності клінічних показань.</p> <p>Діти з масою тіла $\geq 3,5$ кг до <40 кг: у перший день – навантажувальна доза 5 мг/кг один раз на добу (в/в протягом 30 – 120 хв), з другого дня – підтримуюча доза 2,5 мг/кг один раз на добу (в/в протягом 30 – 120 хв). Для дітей вагою від 3,5 до 40 кг застосовують ремдесівір лише у вигляді ліофілізованого порошку. У складі лікарських форм для парентерального введення ремдесівіру є допоміжна речовина – натрієва сіль сульфобутилового ефіру-в-циклодекстрину (SBECD). SBECD виводиться нирками і може затримуватися у пацієнтів з порушеною функцією нирок. Ліофілізований порошок ремдесівіру містить 3 г SBECD на 100 мг ремдесівіру, тоді як розчин для ін'єкцій 5 мг/мл містить 6 г SBECD на 100 мг ремдесівіру. Виходячи з більш низького вмісту SBECD, виробник рекомендує застосовувати у педіатричних пацієнтів з масою тіла <40 кг тільки ліофілізований порошок.</p> <p>Діти з масою тіла ≥ 40 кг: у перший день – навантажувальна доза 200 мг один раз на добу (в/в протягом 30 – 120 хв), з другого дня – підтримуюча доза 100 мг один раз на добу (в/в протягом 30 – 120 хв). Тривалість лікування: 5 днів для пацієнтів, які не потребують ШВЛ або ЕКМО. При відсутності ефекту або якщо пацієнт перебуває на ШВЛ або ЕКМО – курс лікування складає 10 днів. Безпека та ефективність ремдесівіру у дітей віком до 12 років та вагою <40 кг не встановлені. Запропонована схема лікування для дітей до 12 років може бути оновлена, коли дані клінічних досліджень стануть доступними. Перед початком та щодня протягом застосування ремдесівіру у дорослих пацієнтів та дітей старше 28 днів рекомендовано визначати розрахункову швидкість клубочкової фільтрації (eGFR), а новонародженим (від 7 днів до 28 днів включно) рекомендовано визначати креатинін сироватки крові. Ремдесівір не слід застосовувати пацієнтам із розрахунковою швидкістю клубочкової фільтрації (eGFR) <30 мл/хв/1,73 м². Розгляньте ремдесівір для пацієнтів дитячого віку, госпіталізованих із середньотяжким перебігом захворювання, що належать до груп ризику прогресування до тяжкого або критичного перебігу захворювання та мають ознаки пневмонії. Ризик прогресування до тяжкого або критичного перебігу захворювання мають діти, що належать до групи ризику: 1) довгострокові захворювання органів дихання: а) хронічні захворювання легень, що потребують кисневої підтримки; б) муковісцидоз зі значним респіраторним дефіцитом; в) інтерстиціальні хвороби легень у дітей; г) астма тяжкого ступеня; д) нейрогенні респіраторні ускладнення. 2) імунокомпроментовані стани (захворювання або лікування): а) лікування злоякісного новоутворення; б) первинний імунодефіцит*; в) прийом імуносупресивних препаратів, включаючи тривалий (>28 днів поспіль) щоденний прийом системних кортикостероїдів**; г) пацієнти після трансплантації (органів або стовбурових клітин)***; д) аспленія (функціональна або хірургічна, включає серпоподібноклітинні захворювання); 3) гемодинамічно значущі вади та/або вади серця за ціанотичним типом; 4) діти до 1 року життя.</p> <p>* Первинний імунодефіцит, комбінований імунодефіцит; CD4-лімпopenія (кількість CD4 $< 200 \times 10^6$/л) в контексті будь-якого іншого імунодефіциту, включаючи ВІЛ; будь-який первинний імунодефіцит, що потребує лікування профілактичними антибіотиками або імуноглобуліном, та прийом імунодепресивних препаратів. ** До імуносупресивних препаратів належать азатиоприн, лефлуномід, метотрексат, мікофенолат (мікофенолат мофетил або мікофенолова кислота), циклоспорин, циклофосфамід, такролімус, сиролімус. Вони НЕ включають гідроксихлорохін або сульфасалазин окремо або в комбінації. Біологічні/моноклональні препарати включають ритуксимаб протягом останніх 12 місяців; інгібітори фактора некрозу пухлин (етанерцепт, адалімумаб, інфліксимаб, голімумаб, цертолізумаб та біосиміляри зазначених засобів); тоцилізумаб; абатацепт; бєлімумаб; анакінра; сейкінумаб; іксекізумаб; устекінумаб; сарилумумаб; канакінумаб; інгібітори кінazi Януса (JAK) (барацитиніб, тофацитиніб). *** Для пацієнтів, що перенесли трансплантацію: менше ніж 1 рік після пересадки; які досі приймають препарати, що пригнічують імунітет; які знаходяться на замісній терапії імуноглобуліном; мають тяжкі захворювання легень; мають реакцію «трансплантат проти господаря»</p>
<p>Системні кортикостероїди для лікування дітей з підозрюваним або лабораторно підтвердженим COVID-19, що потребують додаткового кисню, госпіталізованих із тяжким або критичним перебігом захворювання</p>	<p>Дексаметазон 0,15 мг/кг перорально, або внутрішньовенно один раз на добу (максимальна доза 6 мг); преднізолон 1 мг/кг перорально, або через назогастральний зонд один раз на добу (максимальна доза 40 мг); метилпреднізолон 0,8 мг/кг внутрішньовенно один раз на добу (максимальна доза 32 мг). Тривалість лікування до 7 – 10 днів. Моніторинг: контролюйте рівень глюкози, незалежно від того, чи відомо, що у пацієнта цукровий діабет</p>
При ко-інфекції вірусу грипу	
<p>Озельтамівір</p>	<p>Озельтамівір ефективний тільки проти захворювань, спричинених вірусами грипу. Даних щодо ефективності озельтамівіру при будь-яких захворюваннях, спричинених іншими збудниками, крім вірусів грипу, немає. Озельтамівір не можна призначати пацієнтам з COVID-19 за відсутності встановленої супутньої інфекції вірусу грипу. У сезон грипу озельтамівір призначають при підозрі на ко-інфекцію до виключення діагнозу грипу (2 – 3 дні). Схема дозування для дітей: Вік 0 – 12 місяців – 3 мг/кг двічі на добу Від 10 кг до 15 кг – 30 мг 2 рази на добу > 15 кг до 23 кг – 45 мг 2 рази на добу > 23 кг до 40 кг – 60 мг 2 рази на добу > 40 кг – 75 мг 2 рази на добу Тривалість лікування 5 днів</p>

2. Терапія моноклональними антитілами у пацієнтів від 18 років з COVID-19

Терапія моноклональними антитілами проводиться в амбулаторному режимі в умовах ЗОЗ, які надають стаціонарну медичну допомогу хворим на гостру респіраторну хворобу COVID-19, за направленням лікаря загальної практики – сімейного лікаря та лікаря-терапевта.

Моноклональні антитіла можуть призначатися пацієнтам із COVID-19 з легким або середнім ступенем захворювання, але з високим ризиком прогресування до важкого захворювання.

1) Комбінація препаратів бамланівімаб та етесевімаб:

Показання для застосування:

Комбінацію препаратів бамланівімаб та етесевімаб слід вводити разом якомога швидше протягом до 5 днів від початку симптомів у пацієнтів, які мають високий ризик прогресування до важкого перебігу COVID-19.

Комбінація моноклональних антитіл бамланівімаб та етесевімаб не призначається пацієнтам, які потребують госпіталізації, або знаходяться на лікуванні у стаціонарі.

Медичні працівники повинні враховувати співвідношення «користь-ризик» для кожного окремого пацієнта.

Фактори підвищеного ризику прогресування до важкого COVID-19:

- старший вік (вік ≥ 65 років);
- надмірна вага (дорослі з $IMT > 25$ кг/м²);
- вагітність;
- хронічна хвороба нирок;
- цукровий діабет;
- вторинний імунодефіцит уточнений (імуносупресивна терапія); первинні імунодефіцити;
- серцево-судинні захворювання (включаючи вроджені вади серця) або гіпертонію;
- хронічні захворювання легень (наприклад, хронічна обструктивна хвороба легень, астма (від середньої до важкої), інтерстиціальна хвороба легень, муковісцидоз та легенева гіпертензія);
- серпоподібноклітинна анемія;
- стани, обумовлені порушенням розвитку нервової системи (наприклад, церебральний параліч) або інші стани, що вважаються складними (наприклад, генетичні або метаболічні синдроми та важкі вроджені аномалії);
- наявність медичної технологічної залежності (наприклад, трахеостомія, гастростомія або вентиляція з позитивним тиском (не пов'язана з COVID-19)).

Дозування

Доза бамланівімабу та етесевімабу для лікування легкого та помірною COVID-19 у дорослих становить:

- бамланівімаб 700 мг;
- етесевімаб 1400 мг.

Бамланівімаб та етесевімаб необхідно розводити та вводити разом у вигляді одноразової внутрішньовенної інфузії.

Корекція дози для специфічних груп населення

Вагітність або лактація:

Не рекомендується коригувати дозування для вагітних або годуючих жінок.

Геріатричне використання (використання у людей похилого віку):

Не рекомендується коригувати дозування для геріатричних пацієнтів (пацієнтів похилого віку).

Порушення функції нирок:

Пацієнтам з нирковою недостатністю не рекомендується коригувати дозу.

Печінкова недостатність:

Не рекомендується коригувати дозу пацієнтам з легкою печінковою недостатністю. Застосування бамланівімабу та етесевімабу не досліджувались у пацієнтів з помірною або важкою печінковою недостатністю.

Організація проведення і підготовка до проведення інфузії

Процедура введення бамланівімабу та етесевімабу повинна проводитись у спеціально обладнаному приміщенні. Розчин для інфузії бамланівімабу та етесевімабу повинен готувати кваліфікований медичний працівник, використовуючи асептичну техніку. Інфузія повинна проводитись згідно з інструкцією, з регламентованою швидкістю і часом (Див. Табл. 1, 2).

Таблиця 1. Рекомендовані інструкції з розведення та введення бамланівімабу та етесевімабу для внутрішньовенної інфузії у пацієнтів з масою тіла 50 кг або більше

Додайте 20 мл бамланівімабу (1 флакон) та 40 мл етесевімабу (2 флакони) загальною кількістю 60 мл у попередньо наповнений мішок для інфузії та введіть, як зазначено нижче		
Розмір мішка для інфузій, попередньо заповненого розчином натрію хлориду 0,9 %	Максимальна швидкість інфузії	Мінімальний час інфузії
50 мл	310 мл/год	21 хвилина
100 мл	310 мл/год	31 хвилина
150 мл	310 мл/год	41 хвилина
250 мл	310 мл/год	60 хвилин

Таблиця 2. Рекомендовані інструкції з розведення та введення бамланівімабу та етесевімабу для внутрішньовенної інфузії у пацієнтів з масою тіла менше 50 кг

Розмір мішка для інфузій, попередньо заповненого розчином натрію хлориду 0,9 %	Максимальна швидкість інфузії	Мінімальний час інфузії
50 мл	310 мл/год	21 хвилина
100 мл	310 мл/год	31 хвилина
150 мл	310 мл/год	41 хвилина
250 мл	266 мл/год	70 хвилин

Протипоказання для введення комбінації бамланівімабу та етесевімабу відсутні, але можливі реакції гіперчутливості, що можуть потребувати невідкладної допомоги.

Ці реакції можуть спостерігатися під час інфузії та до 24 годин після закінчення інфузії.

Ознаки та симптоми реакцій, пов'язаних з інфузією, можуть включати наступне: лихоманка, утруднене дихання, зниження насичення киснем, озноб, втома, аритмія (наприклад, фібриляція передсердь, синусова тахікардія, брадикардія), біль або

дискомфорт у грудях, слабкість, зміна психічного стану, нудота, головний біль, бронхоспазм, гіпотензія, гіпертонія, ангіо-невротичний набряк, подразнення горла, висип, включаючи кропив'янку, свербіж, міалгію, вазовагальні реакції (наприклад, пресинкопальний стан, непритомність), запаморочення та потовиділення.

Моніторинг пацієнтів

Необхідно клінічно слідкувати за пацієнтами під час введення препаратів та спостерігати за пацієнтами протягом щонайменше 1 години після завершення інфузії.

2) Комбінація препаратів казіривімаб та імдевімаб

Показання для застосування:

Комбінацію препаратів казіривімаб 600 мг та імдевімаб 600 мг слід вводити разом якомога швидше протягом до 5 – 7 днів від початку симптомів дорослим пацієнтам із легкою та середньою тяжкістю COVID-19, які мають високий ризик прогресування до важкого перебігу COVID-19, а також які госпіталізовані з причини, відмінної від COVID-19, якщо вони в іншому випадку відповідають критеріям для амбулаторного лікування.

Профілактика

Комбінація казіривімаб та імдевімаб також застосовується для постконтактної профілактики COVID-19 у дорослих:

- які мають високий ризик прогресування COVID-19 до важкого перебігу;
- які не повністю вакциновані або коли не очікується адекватної імунної відповіді;
- які мають частий контакт з інфікованими SARS-CoV-2 пацієнтами;

Не дозволено проводити попередню профілактику препаратами казіривімаб та імдевімаб для запобігання COVID-19 до контакту з вірусом SARS-CoV-2 – лише післяконтактне застосування.

Фактори підвищеного ризику прогресування до важкого COVID-19:

- старший вік (вік \geq 65 років);
- надмірна вага (дорослі з $IMT > 25$ кг/м²);
- вагітність;
- хронічна хвороба нирок;
- цукровий діабет;
- вторинний імунодефіцит уточнений (імуносупресивна терапія); первинні імунодефіцити;
- серцево-судинні захворювання (включаючи вроджені вади серця) або гіпертонію;
- хронічні захворювання легень (наприклад, хронічна обструктивна хвороба легень, астма (від середньої до важкої), інтерстиціальна хвороба легень, муковісцидоз та легенева гіпертензія);
- серпоподібноклітинна анемія;
- стани, обумовлені порушенням розвитку нервової системи (наприклад, церебральний параліч), або інші стани, що вважаються складними (наприклад, генетичні або метаболічні синдроми та важкі вроджені аномалії);
- наявність медичної технологічної залежності (наприклад, трахеостомія, гастростомія або вентиляція з позитивним

тиском (не пов'язана з COVID-19)).

Комбінацію препаратів казіривімаб та імдевімаб не слід використовувати для лікування хворих, які потребують кисневої терапії.

Рекомендовані дози становлять:

- 600 мг казіривімаб та 600 мг імдевімабу, або
- 300 мг казіривімаб та 300 мг імдевімабу

Казіривімаб та імдевімаб рекомендується вводити внутрішньовенно.

Якщо внутрішньовенна інфузія неможлива або призведе до затримки лікування, казіривімаб 600 мг та імдевімаб 600 мг можна вводити у вигляді 4-кратних ін'єкцій (по 2,5 мл на ін'єкцію).

Організація проведення і підготовка до проведення інфузії

Процедура введення комбінації казіривімаб та імдевімаб повинна проводитись у спеціально обладнаному приміщенні кваліфікованим медичним працівником, використовуючи асептичну техніку згідно з інструкцією.

Препарати казіривімаб та імдевімаб для внутрішньовенного введення постачаються в окремих однодозових флаконах і мають бути розведені перед введенням.

Інструкція:

Дістаньте флакони з холодильника і дайте їм нагрітись до кімнатної температури протягом ~ 20 хвилин перед приготуванням.

Не піддавати дії прямого тепла; не струшуйте флакони.

Огляньте наявність твердих частинок і знебарвлення; розчин повинен бути від прозорого до злегка опалесцентного та від безбарвного до блідо-жовтого.

Отримайте попередньо заповнений пакет для внутрішньовенних вливань, що містить 50 мл, 100 мл, 150 мл або 250 мл 0,9 % NaCl.

Спільний флакон

- доза 600 мг / 600 мг: додайте 10 мл до інфузійного пакета з 0,9 % розчином NaCl.
- доза 300 мг / 300 мг: додайте 5 мл до інфузійного пакета з 0,9 % розчином NaCl.

Окремі флакони

- доза 600 мг / 600 мг: додайте 5 мл казіривімабу та 5 мл імдевімабу з кожного відповідного флакона за допомогою окремих шприців та введіть усі 10 мл в інфузійний пакет з 0,9 % NaCl.
- доза 300 мг / 300 мг: додайте 2,5 мл казіривімабу та 2,5 мл імдевімабу з кожного відповідного флакона за допомогою окремих шприців та введіть усі 5 мл в інфузійний пакет з 0,9 % NaCl.

Не використовуйте продукт, що залишився у флаконі.

Обережно переверніть інфузійний пакет вручну ~ 10 разів, щоб перемішати; не струшувати.

Цей продукт не містить консервантів, тому розведений інфузійний розчин слід вводити негайно; якщо не вводять негайно, то зберігати в холодильнику.

Інфузія повинна проводитися з регламентованою швидкістю і часом (див. табл. 3)

Таблиця 3. Мінімальний час проведення інфузії препаратами казиривімаб та імдевімаб

Розмір попередньо заповненого 0,9 % хлориду натрію або 5 % інфузійного мішка декстрози	Мінімальний час інфузії 600 мг казиривімабу і 600 мг імдевімабу (1200 мг)	Мінімальний час інфузії 300 мг казиривімабу і 300 мг імдевімабу (600 мг)
50 мл	20 хв	20 хв
100 мл	20 хв	20 хв
150 мл	20 хв	20 хв
250 мл	30 хв	30 хв

Підшкірне введення

Дістаньте флакон(и) з холодильника і дайте йому врівноважитись до кімнатної температури протягом ~ 20 хвилин перед приготуванням.

Не піддавайте дії прямого тепла, не струшуйте флакони.

Спільний флакон

- доза 600 мг / 600 мг: набрати 2,5 мл розчину на шприц у 4 окремі шприци.
- доза 300 мг / 300 мг: набрати 2,5 мл розчину на шприц у 2 окремих шприци.

Окремі флакони

- доза 600 мг / 600 мг: набрати 2,5 мл казиривімабу на шприц у 2 окремих шприцах, а потім 2,5 мл імдевімабу на шприц ще у 2 окремих шприцах (всього 4 шприци).
- доза 300 мг / 300 мг: набрати 2,5 мл казиривімабу в 1 шприц, а потім 2,5 мл імдевімабу ще в 1 окремий шприц (всього 2 шприца).

Замініть голку для перенесення 21G на голку 25G або 27G для підшкірної ін'єкції, введіть 4 підготовлені підшкірні ін'єкції послідовно, кожну в різні місця ін'єкції, у стегно, задню частину плеча або живіт, за винятком 2 дюймів (5 см) навколо пупка; уникайте талії.

Використовуйте різні квадрати живота, верхню частину стегон або тильного боку плечей для введення кожної 2,5 мл підшкірної ін'єкції.

НЕ вводьте ін'єкцію в ніжну, пошкоджену, забиту або покриту шрамами шкіру.

Клінічно контролювати пацієнтів після ін'єкцій та спостерігати протягом не менше 1 години.

Спеціальні попередження та запобіжні заходи при використанні

Відстежуваність

Для поліпшення простежуваності біологічних лікарських препаратів слід чітко записувати назву та номер партії препарату, що вводиться.

Протипоказання

Реакції гіперчутливості, включаючи анафілаксію.

Повідомлялося про реакції гіперчутливості, включаючи анафілаксію, при застосуванні казиривімабу та імдевімабу. Якщо з'являються ознаки або симптоми клінічно значущої реакції гіперчутливості або анафілаксії, негайно припиніть введення та почніть прийом відповідних препаратів та/або підтримуючу терапію.

Інфузійні реакції

Реакції, пов'язані з інфузією казиривімабу та імдевімабу, можуть спостерігатися при внутрішньовенному введенні під час або протягом 24 годин після інфузії. Зазвичай сполучені ознаки та симптоми цих реакцій включали нудоту, озноб, запаморочення (або непритомність), висип, кропив'янку та припливи. Однак реакції, пов'язані з інфузією, можуть містити інші ознаки та симптоми.

Вагітність

Недостатньо даних для оцінки пов'язаного з прийомом комбінації препаратів ризику серйозних вроджених вад, викидня або несприятливих наслідків для матері або плода. Слід застосовувати під час вагітності, якщо потенційна користь перевищує потенційний ризик для матері та плода.

Лактація: немає доступних даних щодо наявності казиривімабу та/або імдевімабу в грудному молоці, впливу на дитину при грудному вигодовуванні або впливу препарату на вироблення молока.

3) Препарат регданвімаб**Показання для застосування:**

Регданвімаб може застосовуватися в умовах стаціонару на ранньому госпітальному етапі, у випадку якщо пацієнти госпіталізовані у перші 7 днів від початку симптомів та/або мають ознаки пневмонії, і які мають високий ризик прогресування до тяжкого перебігу COVID-19.

Медичні працівники повинні враховувати співвідношення «користь-ризик» для кожного окремого пацієнта.

Фактори підвищеного ризику прогресування до тяжкого COVID-19:

- старший вік (вік \geq 65 років);
- надмірна вага (дорослі з ІМТ >25 кг/м²);
- хронічна хвороба нирок; цукровий діабет;
- вторинний імунodefіцит уточнений (імуносупресивна терапія);
- первинні імунodefіцити;
- серцево-судинні захворювання (включаючи вроджені вади серця) або гіпертонію;
- хронічні захворювання легень (наприклад, хронічна обструктивна хвороба легень, астма (від середньої до тяжкої), інтерстиціальна хвороба легень, муковісцидоз та легенева гіпертензія);

Дозування

Доза регданвімабу для лікування легкого та помірного COVID-19 у дорослих становить 40 мг/кг.

Корекція дози для специфічних груп населення

Вагітність або лактація:

Регданвімаб слід застосовувати під час вагітності лише у випадку, якщо очікувана користь для матері виправдовує потенційний ризик для плода.

Невідомо, чи регданвімаб виділяється у грудне молоко або системно всмоктується після годування груддю. За наявності клінічних показань можна розглянути можливість застосування регданвімабу в період годування груддю.

Геріатричне використання (використання у людей похилого віку):

Не рекомендується коригувати дозування для геріатричних пацієнтів (пацієнтів похилого віку).

Порушення функції нирок:

Пацієнтам з нирковою недостатністю не рекомендується коригувати дозу.

Печінкова недостатність:

Не рекомендується коригувати дозу пацієнтам із легкою печінковою недостатністю. Застосування регданвімабу не досліджувалось у пацієнтів з помірною або тяжкою печінковою недостатністю.

Організація проведення і підготовка до проведення інфузії

Регданвімаб слід вводити під ретельним спостереженням досвідченого медичного персоналу в спеціально обладнаному приміщенні. Слід спостерігати за станом пацієнтів під час введення лікарського засобу та щонайменше протягом 1 години після завершення інфузії. Інфузія повинна проводитись згідно з інструкцією, з регламентованою швидкістю і часом. Приблизно за 20 хвилин перед приготуванням розчину, флакон(и) лікарського засобу регданвімаб вийняти з холодильника та залишити до досягнення кімнатної температури (не вище 30°C). Не піддавати безпосередньому впливу тепла. Не струшувати флакон(и).

Регданвімаб – це прозорий, опалесцентний, безбарвний або блідо-жовтого кольору розчин для інфузій. Перед розведенням візуально перевірити флакон(и) лікарського засобу регданвімаб на наявність механічних включень та зміни кольору. У разі наявності механічних включень або зміни кольору, такий(і) флакон(и) необхідно утилізувати і використати нові флакони для приготування розчину.

Об'єм препарату регданвімаб розраховується наступним чином:

Загальний об'єм введення препарату регданвімаб розраховується за формулою:

$$\text{Об'єм препарату (мл)} = \frac{\text{Маса тіла пацієнта (кг)} \times \text{доза препарату регданвімаб (40 мг/кг)}}{\text{Концентрація у флаконі (60 мг/мл)}}$$

Необхідна загальна кількість флаконів препарату регданвімаб розраховується за формулою:

$$\text{Загальна кількість флаконів} = \frac{\text{Загальний об'єм препарату регданвімаб (мл)}}{\text{Загальний об'єм у флаконі (16 мл/флакон)}}$$

Розвести лікарський засіб регданвімаб в інфузійному пакеті, що містить 0,9 % (9 мг/мл) розчин натрію хлориду для інфузій.

Загальний об'єм лікарського засобу та натрію хлориду повинен становити 250 мл:

- з інфузійного пакета місткістю 250 мл відібрати та відкинути необхідний об'єм (рівний розрахованому об'єму лікарського засобу регданвімаб) 0,9 % (9 мг/мл) розчину натрію хлориду.
- набрати розрахований об'єм лікарського засобу регданвімаб з флакону(ів) за допомогою стерильного шприца.
- ввести лікарський засіб регданвімаб в інфузійний пакет.
- обережно перевернути у руці інфузійний пакет приблизно 10 разів для змішування.

Не струшувати.

Таблиця 4. Приклад розрахунку рекомендованої дози 40 мг/кг препарату регданвімаб для пацієнтів з масою тіла від 40 кг до 120 кг

Маса тіла (кг)	Загальна доза (мг)	Об'єм (мл)	Флакони (шт)
40	1600	27	2
60	2400	40	3
80	3200	53	4
100	4000	67	5
120	4800	80	5

Примітка. Якщо маса тіла пацієнта перевищує 200 кг, розрахунок дози слід проводити на 200 кг. Максимальна рекомендована доза становить 8000 мг.

Зберігання розчину для інфузії

З мікробіологічної точки зору, приготований розчин для інфузії слід використати негайно. Якщо приготований розчин для інфузії не використовується негайно, відповідальність за час та умови зберігання покладається на того, хто застосовує лікарський засіб пацієнту. Якщо приготування розчину не проводилось у контрольованих та валідованих асептичних умовах, зазвичай час зберігання не повинен перевищувати 24 години при температурі від 2 до 8°C.

Лікарський засіб продемонстрував хімічну та фізичну стабільність при зберіганні протягом 72 годин при температурі 2–8°C або протягом 4 годин при температурі ≤30°C після розведення 0,9 % (9 мг/мл) розчином натрію хлориду.

Введення

Підготувати рекомендовані матеріали для проведення інфузії: інфузійна система із вбудованим фільтром (рекомендується PES (поліефісульфоновий) фільтр із розміром пор 1,2 мкм або менше).

Приєднати інфузійну систему до пакета для в/в інфузій.

Заповнити інфузійну систему.

Вводити розчин шляхом в/в інфузії через помпу протягом 60 хвилин.

Приготований розчин для інфузій не слід вводити **одночасно з будь-якими іншими лікарськими засобами.**

Утилізація

Невикористаний лікарський засіб регданвімаб або відходи слід утилізувати відповідно до вимог.

Протипоказання для введення регданвімабу відсутні, але можливі реакції гіперчутливості, що можуть потребувати невідкладної допомоги.

Ці реакції можуть спостерігатися під час інфузії та до 24 годин після закінчення інфузії.

Ознаки та симптоми реакцій, пов'язаних з інфузією, можуть включати наступне: гарячка, свербіж, артеріальна гіпертензія та задишка легкого ступеня тяжкості, прискорене серцебиття, пресинкопе та кропив'янка.

Моніторинг пацієнтів

Необхідно клінічно слідкувати за пацієнтами під час введення препаратів та спостерігати за пацієнтами протягом щонайменше 1 години після завершення інфузії.

3. Антикоагулянтна терапія у пацієнтів з COVID-19

У більшості хворих на COVID-19 є підвищена схильність до тромбоемболії в системі мікроциркуляції та в магістальних судинах унаслідок значної стимуляції імунізапальних і протромбогенних процесів.

Низькомолекулярні гепарини (НМГ) є препаратами вибору для фармакологічної тромбопрофілактики у хворих пацієнтів, які мають фактори високого ризику розвитку венозних тромботичних ускладнень, за винятком пацієнтів з вираженою дисфункцією нирок (для яких нефракціонований гепарин може розглядатися на основі ретельної оцінки ризик/користь) та у пацієнтів з гепарин-індукованою тромбоцитопенією в анамнезі. У таких пацієнтів фондапаринукс (2,5 мг 1 раз підшкірно) розглядається як альтернативне лікування.

Рекомендовано використовувати два різні схематичні алгоритми:

- 1) антикоагулянтна терапія госпіталізованих пацієнтів із COVID-19 та після виписування;
- 2) антикоагулянтна терапія у негоспіталізованих пацієнтів із COVID-19.

3.1. Антикоагулянтна терапія госпіталізованих пацієнтів із COVID-19 та після їх виписування

Дане призначення є корисним для більшості пацієнтів, проте у пацієнтів з високим ризиком кровотечі (наприклад, при низькому рівні тромбоцитів, недавніх великих кровотечах, гемодіалізі тощо) ризику та переваги тромбопрофілактики слід зважувати в індивідуальному порядку.

При надходженні пацієнта в заклад охорони здоров'я:

Необхідно врахувати можливість венозних тромбоемболій при діагностиці та протягом усього періоду госпіталізації, а для пацієнтів з високим ризиком венозної тромбоемболії – протягом 4 – 6 тижнів після виписування з лікарні.

Пацієнтам з раніше призначеною терапевтичною антикоагулянтною терапією слід продовжувати отримувати терапевтичну антикоагулянтну терапію. Перехід на терапевтичну дозу низькомолекулярних гепаринів замість пероральної антикоагулянтної терапії (антагоністи вітаміну К або прямі пероральні антикоагулянти) показаний всім хворим.

Хворим, які госпіталізовані і не мають показань до антикоагулянтної терапії, але потребують проведення оксигенотерапії, показано призначення профілактичної антикоагулянтної терапії низькомолекулярними гепаринами. За даними останніх досліджень, у хворих з низьким ризиком кровотеч, які не потребують органопідтримуючої терапії (високопоточковий кисень, інвазивна та неінвазивна штучна вентиляція легень, ізотропна терапія), слід розглянути використання терапевтичних доз низькомолекулярних гепаринів. В окремих випадках у відділеннях, які мають досвід застосування, можливо розглянути тривале інфузійне введення стандартного гепарину (під контролем АЧТЧ).

В разі госпіталізації хворих з тяжким перебігом хвороби у відділення реанімації та інтенсивної терапії використовують профілактичні або проміжні (високі) профілактичні дози низькомолекулярних гепаринів. Терапевтичні дози у таких хворих не мають клінічних переваг і збільшують ризик великих кровотеч.

Використання прямих пероральних антикоагулянтів у госпіталізованих хворих не рекомендовано.

Режим антикоагулянтної терапії у пацієнтів з попереднім показанням до терапевтичної антикоагулянтної терапії

Для пацієнтів з попереднім показанням до терапевтичної антикоагулянтної терапії (наприклад, фібриляція передсердь,

венозна тромбоемболія, штучний клапан серця тощо) рекомендовано продовжити парентеральну антикоагулянтну терапію в терапевтичній дозі. Рекомендована терапевтична доза низькомолекулярних гепаринів 100 МО анти-Ха/кг двічі на добу.

Антикоагулянтна терапія для тромбопрофілактики у госпіталізованих пацієнтів із COVID-19

Для пацієнтів, які не перебувають у відділеннях інтенсивної терапії, рекомендується профілактична доза еноксапарину 4000 анти-Ха МО (40 мг; 0,4 мл) один раз на добу за умови кліренсу креатиніну >30 мл/хв. При кліренсі креатиніну від 15 до 30 мл/хв дозу НМГ слід зменшити вдвічі – 2000 анти-Ха (20 мг; 0,2 мл) один раз на добу. У хворих з низьким ризиком кровотечі і високим ризиком розвитку прогресуючого перебігу хвороби в індивідуальному порядку слід розглянути призначення терапевтичних доз гепаринів. Для еноксапарину 100 МО анти-Ха/кг (1 мг/кг) двічі на добу, для інфузії стандартного гепарину – 1000 МО/год (під контролем АЧТЧ).

Для пацієнтів, які перебувають у відділеннях інтенсивної терапії, рекомендується використовувати стандартні профілактичні дози еноксапарину, а в разі низького ризику кровотеч – високі профілактичні дози НМГ – еноксапарин 4000 анти-Ха МО (40 мг; 0,4 мл) двічі на добу для пацієнтів з кліренсом креатиніну >30 мл/хв. Для пацієнтів з кліренсом креатиніну від 15 до 30 мл/хв пропонується використовувати зменшену дозу НМГ – еноксапарин 4000 анти-Ха МО (40 мг; 0,4 мл) один раз на добу. У разі вираженої ниркової дисфункції (кліренс креатиніну <15 мл/хв) пріоритетним є призначення нефракціонованого гепарину (НФГ).

Дозування інших низькомолекулярних гепаринів, які зареєстровані в Україні, а саме надропарину, далтепарину та беміпарину, слід визначати відповідно до інструкції для медичного застосування.

У пацієнтів з високим ризиком кровотечі (наприклад, при низькому рівні тромбоцитів, недавніх великих кровотечах, гемодіалізі тощо) ризику та переваги тромбопрофілактики слід зважувати в індивідуальному порядку.

Таблиця 3. Шкала IMPROVE Bleed Score для оцінки ризику кровотечі

Фактори ризику кровотеч	Бали
Виразка шлунка або дванадцятипалої кишки, загострення	4,5
Кровотечі у найближчі 3 місяці	4
Кількість тромбоцитів < 50 тис./л	4
Вік ≥85 років	3,5
Печінкова недостатність (МНВ >1,5)	2,5
Ниркова дисфункція ШКФ <30 мл/хв / 1,73 м ²	2,5
Госпіталізація у ВРІТ або невідкладної кардіології	2,5
Ревматичне захворювання	2
Центральний венозний катетер	2
Злоякісне новоутворення	2
Вік 40 – 84 роки	1,5
Чоловіча стать	1
Ниркова дисфункція ШКФ 30 – 59 мл/хв / 1,73 м ²	1

Примітка. Високий ризик кровотеч – ≥7 балів

Протипоказання до медикаментозної профілактики венозної тромбоемболії

У випадку протипоказань до медикаментозної профілактики венозної тромбоемболії слід застосовувати механічні заходи профілактики (переміжна пневматична компресія нижніх кінцівок).

Крім того, слід розглядати наступні:

- кількість тромбоцитів $< 50 \times 10^9/\text{л}$;
- рівень гемоглобіну крові менше за 80 г/л;
- високий ризик кровотечі за шкалою IMPROVE bleeds (табл. 3);
- травма з високим ризиком кровотечі;
- активна кровотеча;
- гепарин-індукована тромбоцитопенія;
- геморагічний інсульт;
- гострий бактеріальний ендокардит;
- нестабільна артеріальна гіпертензія: систолічний тиск вище за 180 або діастолічний тиск вище 110 мм рт. ст.;
- печінкова недостатність з МНВ більше 2,0.

Режим антикоагулянтної терапії для лікування венозної тромбоемболії, пов'язаної з COVID-19:

Пацієнтам, у яких розвивається венозна тромбоемболія під час госпіталізації з діагнозом COVID-19, рекомендується лікування терапевтичними дозами низькомолекулярних гепаринів (100 МО анти-Ха/кг двічі на добу). У пацієнтів з кліренсом креатиніну (КК) < 30 мл/хв слід враховувати терапевтичну регульовану дозу низькомолекулярних гепаринів. Пацієнтам з КК < 15 мл/хв рекомендується використання нефракціонованого гепарину (НФГ), якщо є достатній досвід його застосування.

D-димер

Не рекомендується регулярно адаптувати режим антикоагулянтної терапії на основі рівнів D-димера. Однак значне підвищення рівня D-димера може вказувати на високий ризик розвитку венозної тромбоемболії і може коригувати рішення стосовно проведення візуалізації венозної тромбоемболії.

Скринінг на венозну тромбоемболію

Систематичний скринінг на венозні тромбоемболії із використанням додаткових інструментально-лабораторних методів у пацієнтів із COVID-19 не рекомендується. Але у разі раптового погіршення гіпоксемії (не пропорційній дихальному стану і тяжкості пневмонії за даними рентген-дослідження), раптового падіння артеріального тиску, набряку однієї із нижніх кінцівок, гострої правшлуночкової недостатності, виникнення тахікардії, судом у нижніх кінцівках (особливо вночі) слід виключити розвиток венозної тромбозу або емболії.

Візуалізація повинна бути виконана у всіх випадках з підозрою на венозну тромбоемболію.

Антикоагулянтна терапія після виписування із закладу охорони здоров'я

Рекомендовано продовжувати антикоагулянтну терапію після виписування із закладу охорони здоров'я:

- у пацієнтів з попередніми показаннями до терапевтичної антикоагулянтної терапії рекомендується повернутися до початкової пероральної антикоагулянтної терапії і режиму її застосування; у разі повернення до антагоністів вітаміну К слід їх призначати в стаціонарі паралельно з гепаринами до досягнення МНВ від 2-х до 3-х;

- пацієнтам, у яких розвинулася венозна тромбоемболія в період госпіталізації, рекомендується продовжувати терапію низькомолекулярними гепаринами під амбулаторним контролем. Перехід на оральну терапію, наприклад, прямих пероральних антикоагулянтів (DOAC), можна розглядати тільки в окремих пацієнтів, які знаходяться в задовільному загальному стані. Тривалість терапевтичної антикоагулянтної терапії повинна становити не менше трьох місяців (зазвичай);
- у пацієнтів без попередніх показань до терапевтичної антикоагулянтної терапії, які отримували тромбoproфілактику під час госпіталізації, пропонується продовжити тромбoproфілактику в дозі (для еноксапарину) 4000 анти-Ха МО один раз на добу протягом двох тижнів. При підвищеному ризику за шкалою IMPROVEDD (табл. 4) пропонується розширена тромбoproфілактика протягом 4 – 6 тижнів після виписування. Це продовження тромбoproфілактики слід обговорювати відповідно до балансу ризик-користь (ризик кровотечі та інші фактори ризику). Перехід на профілактичні дози прямих пероральних антикоагулянтів поки не має достатньої доказової бази і може розглядатися лише в індивідуальному порядку.

Таблиця 4. Шкала IMPROVEDD для оцінки ризику венозних тромбоемболічних подій після виписування зі стаціонару

Фактор ризику ВТЕ	Бали
ВТЕ в анамнезі	3
Тромбофілія (вроджена або набута)	2
Параліч нижніх кінцівок	2
Злоякісне новоутворення (протягом останніх 5 років)	2
Імобілізація ≥ 7 діб	1
Госпіталізація у ВРІТ	1
Вік > 60 років	1
D-Димер ≥ 2 ВМН	2

Примітка. Високий ризик ≥ 4 бали

3.2. Антикоагулянтна терапія у негоспіталізованих пацієнтів з COVID-19

Призначення антикоагулянтів може бути корисним у негоспіталізованих пацієнтів з підвищеним ризиком тромбоемболії. Проте при легкому перебігу хвороби на амбулаторному етапі проведення антитромботичної терапії показано лише у хворих з підвищеним ризиком венозного тромбоемболізму, що слід оцінювати за шкалою Падуа (табл. 5). У пацієнтів з високим ризиком кровотечі (наприклад, низький рівень тромбоцитів, недавні великі кровотечі, діаліз тощо) ризику та переваги тромбoproфілактики слід зважувати в індивідуальному порядку. В якості засобу профілактики слід віддавати перевагу НМГ еноксапарину у профілактичних дозах. Використання прямих пероральних антикоагулянтів не рекомендовано внаслідок взаємодії препаратів із іншими лікарськими засобами, які застосовуються при COVID-19.

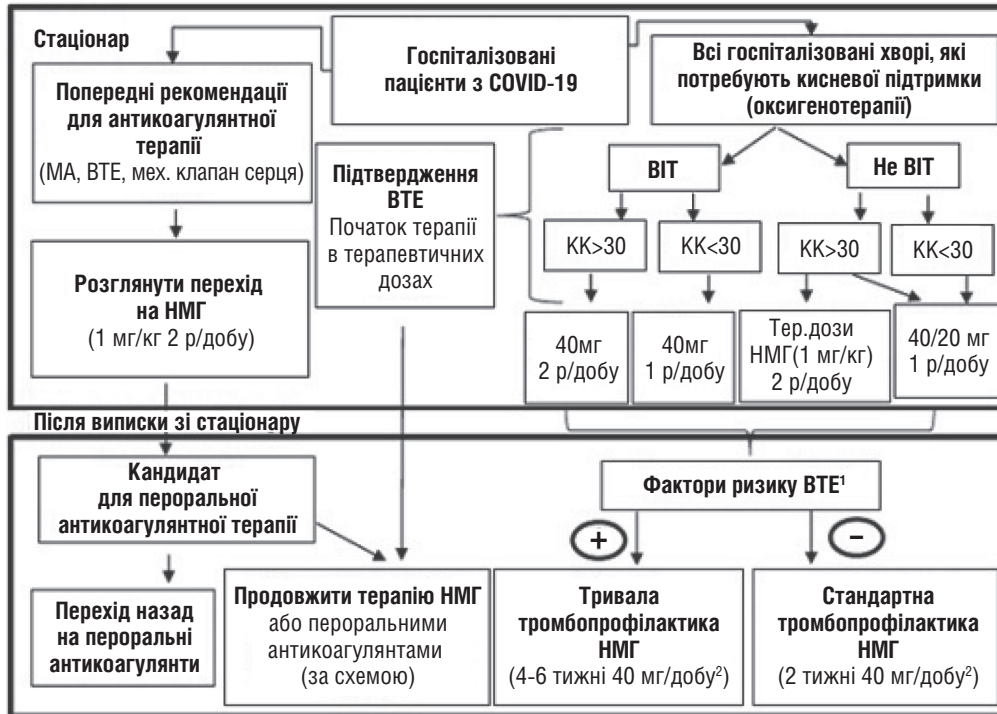


Рис. 1. Антикоагулянтна терапія госпіталізованих пацієнтів із COVID-19 на період госпіталізації та після виписування із стаціонару (на прикладі застосування еноксапарину)*

Примітка. Інші низькомолекулярні гепарини, які зареєстровані в Україні (надропарин, далтепарин та беміпарин) та їх дози, слід призначати відповідно до інструкції для медичного застосування (1) перебування в реанімаційному відділенні, тромбоемболія, ожиріння, тривала іммобілізація (більше 72 годин), серцева недостатність, дихальна недостатність, вік >70 років, особистий або сімейний анамнез венозної тромбоемболії, активний перебіг раку та/або велика хірургічна операція за останні 3 місяці, більше 7 балів за шкалою IMPROVEDD; (2) розглянути можливість навчання пацієнтів самостійному парентеральному введенню низькомолекулярних гепаринів; доза визначається функцією нирок.

Скорочення:

МА – миготлива аритмія (фібриляція передсердь);

VTE – венозна тромбоемболія;

VIT – відділення інтенсивної терапії;

КК – кліренс креатиніну;

НМГ – низькомолекулярні гепарини.

Таблиця 5. Оцінка ризику розвитку венозної тромбоемболії за шкалою Падуа

Фактор ризику	Бали
Активний перебіг онкологічних захворювань (локальні або віддалені метастази, та/або хіміотерапія, або радіотерапія впродовж останніх 6 міс.)	3
Венозна тромбоемболія в анамнезі (за винятком тромбозу поверхневих вен)	3
Обмежена рухливість (ліжковий режим протягом ≥ 3 днів з можливістю здійснювати гігієнічні процедури в туалетній кімнаті) через наявні у пацієнта обмеження або за приписом лікаря	3
Відома тромбоемболія (дефекти антитромбіну, протеїну С або S, фактора V Лейден, мутація протромбіну G20210A, антифосфоліпідний синдром)	3
Травма та/або операція ≤ 1 міс тому	2
Вік ≥ 70 років	1
Серцева та/або дихальна недостатність	1
Гострий інфаркт міокарда або ішемічний інсульт	1
Гостре інфекційне та/або ревматологічне захворювання	1
Ожиріння (індекс маси тіла ≥ 30 кг/м ²)	1
Застосування гормональної терапії	1
Загальна оцінка факторів ризику (сума балів)	

Сума балів ≥ 4 вказує на високий ризик венозної тромбоемболії та необхідність призначення фармакологічної тромбoproфілактики

Загальні положення

- Якщо стан пацієнта дозволяє, слід стимулювати розширення активності для зниження ризику венозної тромбоемболії;
- Знати про ознаки та симптоми венозної тромбоемболії;
- У разі підозри на венозну тромбоемболію пацієнт повинен бути направлений на відповідне діагностичне тестування. У період очікування результатів діагностичного тестування можна починати антикоагулянтну терапію в терапевтичних дозах, якщо клінічна підозра є великою, а ризик кровотечі – низьким;
- В якості критеріїв оцінки стану хворих слід моніторувати у крові рівні D-димера, фібриногену, тромбоцитів, значення МНВ або протромбінового часу, а також АЧТЧ (при використанні терапевтичних доз гепарину);
- Призначення антитромбоцитарної терапії (ацетилсаліцилова кислота, клопідогрель та інші) для венозної тромбoproфілактики не є рекомендованим;
- У хворих з підвищеним ризиком шлунково-кишкових кровотеч слід використовувати блокатори протонної помпи;
- Якщо низькомолекулярні гепарини потрібно приймати після виписування зі стаціонару вдома, то можна розглянути в окремих випадках перехід на прямий пероральний антикоагулянт;
- У пацієнтів з підтвердженою інфекцією SARS-CoV-2, які не мають симптомів або мають незначні симптоми, рекомендовано не проводити профілактичну антикоагулянтну терапію;

- Тривалість профілактики у негоспіталізованих пацієнтів (якщо постійна антикоагулянтна терапія не потребується) рекомендується протягом 14 днів. Через 14 днів необхідність в пролонгації профілактичного лікування повинна бути переглянута

Пацієнти, які отримують постійну антикоагулянтну терапію:

- у всіх випадках антикоагулянтна терапія повинна бути продовжена;
- пацієнтам, що постійно приймають антагоністи вітаміну К або прямі пероральні антикоагулянти, рекомендований під час госпіталізації перехід на застосування еноксапарину з відновленням попереднього лікування після виписування;
- у пацієнтів, що постійно приймають антикоагулянти, слід проводити контроль функції нирок.

Антикоагулянтна терапія під час вагітності та в післяпологовому періоді у жінок з COVID-19

Підкреслюється, що ці вказівки не змінюють стандартного антикоагулянтного режиму під час вагітності та після пологів. Вагітність не змінює загальних рекомендацій.

Негоспіталізовані жінки:

- у вагітних з підтвердженою інфекцією SARS-CoV-2/COVID-19 без тяжких симптомів не застосовувати тромбoproфілактику, якщо не призначено інше;
- вагітним з вираженими симптомами COVID-19 (висока температура, іммобілізація тощо) призначається тромбoproфілактика.

Госпіталізовані жінки:

- для госпіталізованих безсимптомних пацієнтів із COVID-19 проводиться стандартна оцінка ризику для тромбoproфілактики в акушерстві. Таку оцінку повторюють при необхідності;
- для госпіталізованих, які мають симптоматичний перебіг COVID-19, проводиться тромбoproфілактика (якщо вона не протипоказана);
- якщо підтверджено венозну тромбоемболію, лікування антикоагулянтами (НМГ під час вагітності) продовжують протягом 6 тижнів після пологів та протягом мінімум 3 місяців;
- профілактику венозних тромбоемболій розглядають у породіль з COVID-19 на основі індивідуальної оцінки ризику;
- якщо передпологова медикаментозна профілактика не проводилась, післяпологова профілактика не проводиться за відсутності або помірних симптомів, пологи неускладнені та відсутні акушерські показання для післяпологової профілактики венозних тромбоемболій;
- якщо проводилась передпологова профілактика у зв'язку з COVID-19, продовжуйте профілактику протягом 14 днів. Через 14 днів потребу в антикоагулянтній терапії слід повторно оцінити відповідно до співвідношення ризик-користь (тяжкості зараження COVID-19 та інших факторів ризику).

Антикоагулянтна терапія при COVID-19 у дітей

Антикоагулянтна терапія у дітей при лікуванні COVID-19 має наступні особливості:

- всі діти, які госпіталізовані для лікування інфекції SARS-CoV-2, проходять обстеження при поступленні, а потім щоденно на можливість ризику тромбозів;

- рекомендується при госпіталізації з наступним моніторингом зробити загальний аналіз крові з підрахунком тромбоцитів, фібриногеном, протромбіновим часом, D-димером;
- всім пацієнтам з інфекцією SARS-CoV-2, що мають ризик тромбозу, починати за необхідності профілактику;
- рішення про початок антикоагулянтної терапії у дитини приймається комісійно за участі фахівців з інтенсивної терапії, гематологів та дитячих інфекціоністів;
- терапевтична антикоагулянтна терапія рекомендується пацієнтам, що отримували її перед госпіталізацією, з гемодинамічно нестабільною тромбоемболією легеневої артерії або загрозою тромбозом глибоких вен кінцівок, або пацієнтам з підозрою на венозну тромбоемболію;
- призначення антикоагулянтів дітям повинно бути персоналізоване.

Цільова популяція пацієнтів для проведення антитромботичної профілактики

Пацієнти у віці до 18 років, що госпіталізовані з діагнозом COVID-19, та мають два або більше з наступних критеріїв:

- а) госпіталізація у відділення інтенсивної терапії;
 - б) діагностований мультисистемний запальний синдром (MIS-C);
- а) наявність факторів ризику венозної тромбоемболії (VTE):
 - тромбофілія або венозна тромбоемболія в анамнезі;
 - наявність венозної тромбоемболії у родичів першої лінії;
 - пубертатний вік;
 - опіки;
 - активне онкогематологічне захворювання;
 - ознаки венозного застою або серцевої недостатності;
 - нефротичний синдром;
 - терапія естрогенами;
 - активна системна інфекція;
 - ожиріння;
 - цукровий діабет;
 - сильне зневоднення;
 - нещодавня операція або травма;
 - автоімунні захворювання;
 - антифосфоліпідний синдром;
 - серпоподібноклітинна анемія;
 - тривала іммобілізація пацієнта (проведення неінвазивної або інвазивної вентиляції легень);
 - наявність внутрішньовенних катетерів;
 - значне підвищення рівня D-димера в плазмі (в ≥ 5 разів перевищення верхньої межі референтних значень).

Лабораторний моніторинг:

1. під час госпіталізації та з подальшим лабораторним контролем рекомендований загальний аналіз крові з підрахунком тромбоцитів, фібриногеном, протромбіновим часом, активованим частковим тромбoplastинним часом (АЧТЧ) та D-димером.

Профілактична антикоагулянтна терапія:

1. Низькомолекулярний гепарин (наприклад, еноксапарин) застосовують у пацієнтів, які перебувають у клінічно стабільному стані (наприклад, без порушення гемодинаміки, ниркової недостатності або значущого ризику кровотечі).

Профілактичні дози еноксапарину:

- для дітей віком <2 місяців: 0,75 мг/кг 2 рази на добу підшкірно;
- для дітей віком від 2 місяців до 18 років: 0,5 мг/кг 2 рази на добу підшкірно.

Скоректуйте дозу для досягнення рівня активності анти-Ха від 0,2 до <0,5 одиниць/мл через 4 години після введення дози.

2. Нефракціонований гепарин (НФГ) застосовують у пацієнтів, які перебувають у клінічно нестабільному стані (наприклад, із порушенням гемодинаміки, нирковою недостатністю або високим ризиком кровотечі). Пацієнтів, які переходять у нестабільний стан під час лікування НМГ, слід перевести на профілактичну дозу НФГ.

Дозування гепарину відповідно до інструкції для медичного застосування.

3. Прямі пероральні антикоагулянти (DOAC) (наприклад, ривароксабан та апіксабан) не рекомендуються для профілактики ВТЕ в умовах стаціонарного лікування через можливість взаємодії з лікарськими засобами, що використовуються для лікування SARS-CoV-2 (включаючи дексаметазон), та обмеженість даних щодо їх застосування у дітей при COVID-19.

4. Антиагрегантні засоби не рекомендуються для профілактики ВТЕ у пацієнтів з SARS-CoV-2.

Профілактична антикоагулянтна терапія після виписування може розглядатися у дітей з факторами ризику розвитку ВТЕ, що мають підвищений рівень D-димера. За наявності показань рекомендується НМГ у дозах, що зазначені вище. Тривалість профілактичної антикоагулянтної терапії залежить від динаміки стану пацієнта або протягом 30 днів після виписування за відсутності протипоказань або підвищеного ризику кровотеч.

Терапевтична антикоагулянтна терапія:

У пацієнтів з дуже високим ризиком розвитку ВТЕ / мікросудинного тромбозу розгляньте підвищення дози НМГ до терапевтичної.

До пацієнтів з дуже високим ризиком належать:

- пацієнти, які отримували антикоагулянтну терапію до госпіталізації;
- пацієнти з високо підозрюваною або діагностованою ВТЕ;
- пацієнти з високим рівнем D-димера;
- пацієнти з порушеними параметрами згортання, включаючи пролонгований протромбіновий час, пролонгований АЧТЧ, або знижений фібриноген;
- пацієнти із значуще підвищеними маркерами запалення; - та/або з поліорганною недостатністю.

4. Рання підтримуюча терапія за наявності тяжкої гострої респіраторної інфекції (ГРІ)

Слід ініціювати кисневу терапію починаючи з 5 л/хв та регулювати швидкість потоку до досягнення цільового рівня $SpO_2 \geq 93\%$ у невагітних дорослих та $SpO_2 \geq 92 - 95\%$ у вагітних пацієнток. Діти з екстремними ознаками (утруднене чи відсутнє дихання, гострий респіраторний дистрес-синдром, центральний ціаноз, шок, кома або судоми) повинні отримувати кисневу терапію під час реанімаційних заходів до досягнення $SpO_2 \geq 94\%$; в іншому випадку цільовий SpO_2 становить $\geq 90\%$. Необхідно використовувати контактні заходи безпеки при роботі із забрудненими кисневими інтерфейсами пацієнтів із COVID-19.

Пацієнтам в тяжкому стані без ознак шоку слід обережно вводити рідини внутрішньовенно (рестриктивна стратегія інфузійної терапії), оскільки швидке введення рідини може погіршити оксигенацію, особливо в умовах обмеженого доступу до механічної вентиляції.

5. Антибактеріальна терапія ко-інфекції та суперінфекції у пацієнтів з COVID-19

Антибактеріальні лікарські засоби для системного застосування (АТС J01) не діють на віруси, тому антибактеріальна терапія повинна застосовуватися у хворих з COVID-19 тільки за наявності обґрунтованої підозри на наявність чи підтвердженої бактеріальної ко-інфекції та/або суперінфекції.

Показанням до емпіричної антибактеріальної терапії у хворих з COVID-19 є приєднання бактеріальної ко-інфекції та/або суперінфекції (бактеріальна негоспітальна пневмонія, вентилятор-асоційована пневмонія, інфекція сечовивідних шляхів, сепсис, септичний шок тощо). Бактеріальна ко-інфекція та/або суперінфекція спостерігається менш ніж у 8 – 10 % пацієнтів з COVID-19. Пацієнти, які перебувають у палатах інтенсивної терапії, мають вищу ймовірність бактеріальної ко-інфекції та/або суперінфекції, порівняно з пацієнтами в інших відділеннях.

Слід зауважити, що недоцільне застосування антибактеріальних препаратів може призвести до розвитку бактеріальної резистентності та інфекції *Clostridioides difficile*.

Рекомендовано:

1. Пацієнтам з підозрюваним чи підтвердженим COVID-19 з легким перебігом заборонено призначати антибактеріальні препарати з профілактичною метою. В переважній більшості випадків призначення антибактеріальних препаратів амбулаторним пацієнтам є недоцільним.

2. Пацієнтам з підозрюваним чи підтвердженим COVID-19 з середньотяжким перебігом заборонено призначати антибактеріальні препарати без обґрунтованої клінічної підозри або підтвердження наявності бактеріальної інфекції.

3. Пацієнтам з підозрюваним чи підтвердженим COVID-19 з тяжким перебігом призначення антибактеріальних препаратів за наступних умов:

- 1) підозрюваний чи встановлений клінічний діагноз (наприклад, негоспітальна чи госпітальна бактеріальна пневмонія/сепсис);
- 2) оцінка індивідуального ризику розвитку бактеріальної ко-інфекції та/або суперінфекції.

Для прийняття рішення про початок антибактеріальної терапії необхідно враховувати комплекс результатів наступних лабораторних та інструментальних методів дослідження:

- загальний аналіз крові;
- бактеріологічне дослідження мокротиння та/або трахеального аспірату та/або бронхоальвеолярного лаважу та/або крові та/або сечі та/або ліквору.

Визначення рівня прокальцитоніну є корисним для встановлення бактеріальної інфекції. Надзвичайно високі рівні прокальцитоніну у плазмі крові пацієнтів сильно корелюють зі збільшенням ймовірності бактеріальної інфекції, але найбільш прийнятний мінімальний поріг концентрації прокальцитоніну для розрізнення бактеріальної та вірусної інфекції не було встановлено.

Високий рівень С-реактивного білка не має використовуватись у якості обґрунтування призначення антибактеріальної терапії, оскільки пацієнти з COVID-19 можуть мати високі рівні С-реактивного білка при відсутності бактеріальної інфекції.

Емпіричну антибактеріальну терапію слід розпочинати тільки при наявності комплексної обґрунтованої клінічної підозри на наявність бактеріальної інфекції.

При встановленні діагнозу бактеріальної пневмонії необхідно якнайшвидше розпочати антибактеріальну терапію в межах перших 4 годин.

При встановленні діагнозу сепсису та/або септичного шоку та/або при наявності критеріїв високого ризику, необхідно якнайшвидше розпочати антибактеріальну терапію в межах першої години після встановлення діагнозу.

При призначенні антибактеріальних препаратів необхідно враховувати дані локальної чутливості мікроорганізмів у закладі охорони здоров'я.

Слід проводити оцінку розпочатої антибактеріальної терапії через 72 години та розпочинати деескалацію (зміна антибактеріального препарату з широким спектром дії на інший антибактеріальний препарат, що має вузький спектр дії та/або перехід з комбінованого використання антибактеріальних препаратів на введення одного антибактеріального препарату), із врахуванням тяжкості загального стану пацієнта і результатів мікробіологічних досліджень.

Вибір антибактеріальної терапії має бути спрямованим на етіологічний чинник і, за можливості, передбачати перехід з парентеральної форми введення на пероральну. Тривалість емпіричної антибактеріальної терапії має бути скорочена до мінімально прийнятної терміну (3 – 7 днів), з наступним призначенням етіологічно спрямованої антибактеріальної терапії після отримання результатів бактеріологічного дослідження та з врахуванням динаміки клінічного стану пацієнта.

Розпочату емпіричну антибактеріальну терапію слід припинити за наявності сукупності таких критеріїв:

1) якщо через 48 – 96 год не виявлено ознак бактеріального росту при дослідженні зразків біологічних рідин за умови, що зразки для проведення бактеріологічних досліджень були взяті до початку антибактеріального лікування;

2) якщо не було виявлено вогнища бактеріальної інфекції;

3) якщо протягом 48 — 72 год відсутні клінічні ознаки бактеріальної інфекції.

Антибактеріальна терапія бактеріальної ко-інфекції у дітей

Не існує прямих доказів, що підтверджують ефективність антибактеріальних препаратів у пацієнтів дитячого віку з COVID-19. Не рекомендується застосовувати антибактеріальні засоби у дітей з COVID-19 за відсутності підтвердження наявності бактеріальної ко-інфекції.

Дітям, які повністю імунізовані кон'югованими вакцинами проти *Haemophilus influenzae* типу b та *Streptococcus pneumoniae*, призначають ампіцилін (150 – 200 мг/кг/добу на 4 введення або пеніцилін 200000 – 250000 МО/кг/добу у 4 – 6 введень); альтернативою може бути призначення цефтріаксону (50 – 100 мг/кг/добу у 1 – 2 введення) або цефотаксиму (150 мг/кг/добу у 3 введення); додавання ванкомицину (40 – 60 мг/кг/добу у 3 – 4 введення) або

кліндаміцину (40 мг/кг/добу у 3 – 4 введення при підозрі на Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA).

Не повністю імунізованим дітям проти *Haemophilus influenzae* типу b та *Streptococcus pneumoniae* в якості стартової емпіричної терапії показано застосування цефтріаксону або цефотаксиму; додавання ванкомицину або кліндаміцину при підозрі на *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus* (MRSA) у відповідних дозах.

При підозрі на ко-інфекцію атипівними збудниками (мікоплазма, хламідія) призначається азитроміцин внутрішньовенно (10 мг/кг/добу у 1 – 2 введення) при тяжкій пневмонії; при нетяжкій пневмонії – перорально (10 мг/кг/добу в перший день, 2 – 5 день – 5 мг/кг/добу у 1 введення).

При сепсисі призначають цефалоспорини III покоління внутрішньовенно (цефотаксим 50 мг/кг/добу кожні 6 годин, максимум 2 г разова доза або 8 г на добу) або цефтріаксон внутрішньовенно (75 мг/кг/разова доза) кожні 12 – 24 годин максимум 4 г/добу) з додаванням ванкомицину внутрішньовенно (15 мг/кг/кожні 6 годин, максимум 500 мг/разова доза) при тяжкому перебігу захворювання.

У дітей без супутніх захворювань можливе призначення антибіотиків у наступних випадках:

1) тяжкий стан при госпіталізації;

2) наявність відомого вогнища інфекції, підтвердженого бактеріологічними дослідженнями (посів крові, сечі, спинномозкової рідини чи інших біологічних рідин);

3) підозра на приєднання бактеріальної інфекції (підвищення рівня прокальцитоніну, нейтрофільоз у загальному аналізі крові та інші маркери запалення);

4) виявлені на рентгенограмі грудної клітки зміни, які можуть вказувати на бактеріальне ураження дихальних шляхів;

5) наявність клінічних ознак сепсису.

Антибіотикопрофілактика у пацієнтів з COVID-19

Антибіотикопрофілактику у хворих з COVID-19 проводити не слід, оскільки така практика не запобігає появі пізньої госпітальної пневмонії та сприяє розвитку антибіотикорезистентності.

6. Гострий респіраторний дистрес-синдром і гіпоксемічна дихальна недостатність у хворих на COVID-19

У хворого на COVID-19 може продовжуватися порушення дихання або гіпоксемія, навіть коли кисень подається через маску для обличчя з резервуарним мішком (швидкість потоку 10 – 15 л/хв, що, як правило, є мінімальним потоком, необхідним для підтримки інфляції мішка; FiO₂ 0,60 – 0,95). Гіпоксемічна дихальна недостатність при гострому респіраторному дистрес-синдромі (ГРДС) зазвичай є наслідком невідповідності внутрішньолегової вентиляції та перфузії або шунта і зазвичай потребує механічної вентиляції.

Подача кисню через ніс з високим потоком (НКВП) або неінвазивна вентиляція (НІВ) застосовується лише у деяких пацієнтів з гіпоксемічною дихальною недостатністю. Пацієнти, які отримували терапію НІВ, мають високий ризик неефективності лікування. Пацієнтів, які отримували НКВП або НІВ, слід ретельно спостерігати стосовно погіршення клінічного стану.

Системи НКВП можуть подавати 60 л/хв потоку газу і FiO₂ до 1,0; педіатричні схеми зазвичай працюють лише до 15 л/хв, і багатьом

Таблиця 4. Антибактеріальні препарати для дорослих пацієнтів

Показання	Емпірична антибактеріальна терапія
Позалікарняна бактеріальна пневмонія	<p>Легкий перебіг: Монотерапія захищеними пеніцилінами (амоксцилін/клавуланат, ампіцилін/сульбактам) АБО макролідами (азитроміцин, кларитроміцин) АБО цефалоспорином II покоління (цефуроксим) Середньотяжкий перебіг: Амоксицилін/клавуланат ПЛЮС макроліди (азитроміцин або кларитроміцин) Цефалоспорином II – III покоління (цефуроксим, цефтріаксон, цефотаксим, цефтазидим, цефіксим, цефоперазон, цефподоксим) ПЛЮС макроліди (азитроміцин або кларитроміцин) У випадку алергії на бета-лактами: Респіраторні фторхінолони (левофлоксацин або моксифлоксацин) Тяжкий перебіг: Цефалоспорином III покоління (цефтріаксон, цефотаксим, цефтазидим, цефіксим, цефоперазон, цефподоксим) ПЛЮС макроліди (азитроміцин або кларитроміцин) Респіраторні фторхінолони (левофлоксацин або моксифлоксацин) як монотерапія або в комбінації з цефалоспорином III покоління. За необхідності розгляньте захищені цефалоспорином (цефоперазон/сульбактам, цефтріаксон/сульбактам, цефтріаксон/тазобактам, цефотаксим/сульбактам). Застереження при застосуванні Під час терапії фторхінолонами існує підвищений ризик розвитку тендиніту та розриву сухожиль, зокрема, у пацієнтів літнього віку, пацієнтів із порушенням функції нирок, пацієнтів із трансплантацією органів та пацієнтів, які одночасно отримують кортикостероїди. Тому слід уникати одночасного застосування кортикостероїдів. За появи перших симптомів тендиніту (хворобливий набряк, запалення) слід припинити лікування фторхінолонами, забезпечити спокій ураженої(-им) кінцівці(-кам) та негайно звернутися до лікаря-ортопеда-травматолога (за відсутності, хірурга) для отримання консультації. Кортикостероїди не слід застосовувати, якщо з'являються ознаки тендінопатії. У пацієнтів, які отримували пероральні антикоагулянти у поєднанні з антибактеріальними препаратами, в тому числі з фторхінолонами, макролідами та деякими цефалоспорином, відзначалися численні випадки підвищення антикоагулянтної активності. Факторами ризику є інфекційні захворювання (і супутній запальний процес), вік та загальний стан пацієнта. У зв'язку з цими обставинами важко оцінити, чи спричиняє інфікування або лікування відхилення показника міжнародного нормалізованого відношення (МНВ). Як застережний захід можливий частіший моніторинг МНВ. У разі необхідності слід провести належне коригування дози перорального коагулянта</p>
Нозокоміальна пневмонія	<p>Рання госпітальна пневмонія: Цефалоспорином III покоління (цефтріаксон, цефотаксим, цефтазидим, цефіксим, цефоперазон, цефподоксим) ПЛЮС макроліди (азитроміцин або кларитроміцин) Респіраторні фторхінолони (левофлоксацин або моксифлоксацин) як монотерапія або в комбінації з цефалоспорином III покоління. Пізня госпітальна пневмонія: При пізній госпітальній пневмонії, якщо антибіотики призначаються емпірично, перш за все необхідно враховувати епідемічну ситуацію у відділенні (яка мікрофлора переважає та до яких антибіотиків вона чутлива). Необхідно враховувати результати бактеріоскопії (Грам+, Грам-). Цефалоспорином III покоління (цефтріаксон, цефотаксим, цефтазидим, цефіксим, цефоперазон, цефподоксим) ПЛЮС макроліди (азитроміцин або кларитроміцин) Респіраторні фторхінолони (левофлоксацин або моксифлоксацин) як монотерапія або в комбінації з цефалоспорином III покоління. За необхідності розгляньте захищені цефалоспорином (цефоперазон/сульбактам, цефтріаксон/сульбактам, цефтріаксон/тазобактам, цефотаксим/сульбактам) АБО піперацилін/тазобактам. За наявності полірезистентної мікрофлори, необхідно застосовувати 2, або навіть 3 антибактеріальних препарати, карбапенеми (меропенем) або тайгеклілін, особливо за умови тяжкого перебігу хвороби. За умови поширення грампозитивної полірезистентної мікрофлори (MRSA) слід призначати ванкоміцин або лінезолід. Карбапенеми слід використовувати емпірично тільки у відділеннях інтенсивної терапії (за рідкісним виключенням – в інших відділеннях, виключно комісійно та з обґрунтуванням) у хворих з тяжким перебігом захворювання. Не слід емпірично застосовувати коломіцин, внутрішньовенний фосфоміцин. Контроль (оцінку ефективності) призначеної антибактеріальної терапії слід проводити кожні 72 години. За умови погіршення стану пацієнта та/або неефективної антибактеріальної терапії двома антибіотиками, один з яких належить до карбапенемів, або резистентістю збудника до карбапенемів, підтвердженою даними мікробіологічних посівів, при обґрунтованій підозрі або підтвердженій інфекції викликаної: - Enterobacteriales розгляньте можливість призначення Цефтазидиму+Авібактаму; - Pseudomonas aeruginosa розгляньте можливість призначення Цефтазидиму+Авібактам, - у випадках наявності металобеталактамазу у Pseudomonas aeruginosa – комбінації препаратів: Цефтазидиму+Авібактам з Поліміксин В або Поліміксин Е. При наявності Поліміксину В та Е, слід надати перевагу Поліміксину В. Для визначення чутливості до Поліміксину В та Е не можна використовувати диско-дифузійний метод за даними EUCAST. Результати цього тесту не розмежовують чутливі та резистентні до поліміксинів культури. Регулярно необхідно оцінювати можливість зменшення інтенсивності антибактеріальної терапії, тобто переходити на антибіотики менш широкого спектра, а також враховувати можливість переключення з внутрішньовенного на пероральний шлях введення антибактеріального засобу</p>

дітям потрібен контур для дорослих, щоб забезпечити достатній потік. Порівняно зі стандартною терапією киснем, НКВП зменшує потребу в інтубації. Пацієнти з гіперкапінею (загострення обструктивної хвороби легень, кардіогенний набряк легень), гемодинамічною нестабільністю, поліорганною недостатністю або порушенням психічного стану зазвичай не отримують НКВП, хоча нові дані припускають, що НКВП може бути безпечним для пацієнтів із легкою та помірною гіперкапінею. Пацієнти, які отримують НКВП, повинні знаходитись у контрольованих умовах з досвідченим медичним персоналом, здатним до ендотрахеальної інтубації, якщо стан пацієнта гостро погіршиться або не покращиться після

короткого випробування (близько однієї години). При цьому слід враховувати, що доказових рекомендацій щодо НКВП не існує, а повідомлення про НКВП у пацієнтів з близькосхідним коронавірусним респіраторним синдромом обмежені.

Пацієнти, які отримують НІВ, повинні знаходитись у контрольованих умовах та з досвідченим персоналом, здатним до ендотрахеальної інтубації, якщо стан пацієнта гостро погіршиться або не покращиться після короткого випробування (близько однієї години). Пацієнти з гемодинамічною нестабільністю, поліорганною недостатністю або порушенням психічного стану не повинні отримувати НІВ. Останні публікації припускають, що новіше систе-

ми НКВП та НІВ з герметичним інтерфейсом не створюють широкої дисперсії повітря, що видихається, і тому вони повинні бути пов'язані з низьким ризиком передавання інфекції повітрям.

Інтубація повинна проводитися навченим та досвідченим лікарем із дотримання повітряних заходів безпеки. Пацієнти з ГРДС, особливо маленькі діти або ті, хто страждає ожирінням, або вагітні, можуть мати швидкі втрати кислотно-основного балансу під час інтубації.

Критерії для переходу на штучну вентиляцію легень:

показаннями для інтубації та переведення на ШВЛ є рефрактерна до НІВ або НКВП гіпоксемія SpO_2 менше 85 %, порушення свідомості, психомоторне збудження, тахіпное більше 45 дихань/хвилину із залученням допоміжних м'язів вдиху.

Попередню оксигенацію 100 % FiO_2 протягом п'яти хвилин проводять за допомогою маски для обличчя з мішком з резервуаром, клапанною маскою, НКВП або НІВ.

Швидка інтубація є доцільною після оцінки дихальних шляхів, яка не виявляє ознак утрудненої інтубації.

Механічну вентиляцію у дорослих пацієнтів із дихальною недостатністю слід здійснювати, використовуючи менший об'єм вдиху (4–8 мл/кг ідеальної маси тіла (PBW) та нижчий тиск вдиху (плато тиск < 30 см H_2O), ПТКВ 8–12 см водного стовпчика. Початковий об'єм вдиху становить 6 мл/кг PBW; об'єм вдиху до 8 мл/кг PBW дозволений, якщо виникають небажані побічні ефекти (наприклад, дизинхронія, $pH < 7,15$).

Гіперкапінія дозволена, якщо досягається мета $pH 7,30$ – $7,45$. Для забезпечення синхронізації з апаратом штучної вентиляції легень і досягнення цільових об'ємних показників може знадобитися застосування глибокої седації.

Пацієнтам із вираженим ГРДС рекомендується вентиляція легень у положенні на животі протягом > 12 годин на день змінюючи положення тіла кожні 3–4 години. Застосування вентиляції у положенні на животі рекомендується для дорослих та дітей з тяжким ГРДС, але безпечно її виконання можливе виключно за наявності необхідних людських ресурсів та досвіду.

Для хворих на ГРДС без гіперперфузії тканин використовується поміркована рестриктивна стратегія внутрішньовенних інфузій, головний ефект якої полягає у скороченні тривалості вентиляції.

У пацієнтів із помірним та тяжким ГРДС пропонується вищий РЕЕР замість нижчого РЕЕР. Титрування РЕЕР вимагає врахування переваг (зменшення ателектазів та поліпшення стану альвеол) проти ризиків (кінцеве перенапруження вдиху, що призводить до ураження легень та більш високого опору легеневих судин). Титруванням РЕЕР на основі FiO_2 , необхідного для підтримання SpO_2 , слід проводити за доступними таблицями.

Моніторинг пацієнтів здійснюється з метою виявлення осіб, які реагують на первісне застосування вищого РЕЕР або іншого протоколу рекрутмент маневру, та пропонується припинити ці втручання в осіб, які не реагують.

У пацієнтів із середньотяжким ГРДС ($PaO_2/FiO_2 < 150$) нервово-м'язову блокаду шляхом безперервної інфузії не слід застосовувати рутинно. Постійна нервово-м'язова блокада може бути розглянута у пацієнтів з ГРДС у певних ситуаціях: виражена десинхронізація з респіратором, незважаючи на седацію, таким чином,

що обмеження припливного обсягу не може бути надійно досягнуто; за рефрактерної гіпоксемії або гіперкапінії.

Уникайте відключення пацієнта від ШВЛ, що призводить до втрати РЕЕР та ателектазу. Використовуйте вбудовані катетери для відсмоктування секрету дихальних шляхів і затискання ендотрахеальної трубки, коли потрібне відключення (наприклад, переведення на транспортну вентиляцію).

7. Сепсис та септичний шок у хворих на COVID-19

Клінічні ознаки сепсису

Дорослі: дисфункція органів, що загрожує життю, спричинена некерованою відповіддю організму на підозрювану або доведену інфекцію. До ознак дисфункції органів належать: змінений психічний статус, утруднене або швидке дихання, низька киснева сатурація, знижений діурез, швидка ЧСС, слабкий пульс або низький артеріальний тиск, плямистість шкіри або лабораторні свідчення щодо коагулопатії, тромбоцитопенії, ацидозу, високого рівня лактату або гіпербілірубінемії.

Діти: підозрювана або доведена інфекція та критерії синдрому системної запальної відповіді (ССЗВ) у віці ≥ 2 років, серед яких має бути аномальна температура чи рівень лейкоцитів у крові. Критерії ССЗВ включають в себе: аномальну температуру $< 36^\circ C$ або $> 38,5^\circ C$, частоту серцевих скорочень > 2 пунктів стандартного відхилення вище норми за віком, або брадикардію, якщо < 1 року, частоту дихання > 2 пунктів стандартного відхилення вище норми за віком та аномальну кількість лейкоцитів або $> 10\%$ незрілих нейтрофілів.

Клінічні ознаки септичного шоку

Дорослі: персистуюча гіпотензія, незважаючи на поповнення об'єму крові, що циркулює, вимагає використання вазопресорів для підтримки середнього артеріального тиску ≥ 65 мм рт. ст. і рівня лактату в сироватці крові > 2 ммоль/л.

Діти: будь-який рівень гіпотензії (середній артеріальний тиск < 5 -го центилу або > 2 пунктів стандартного відхилення нижче норми за віком) або дві–три з наступних ознак: змінений психічний стан; тахікардія або брадикардія (ЧСС < 90 уд./хв або > 160 уд./хв у немовлят та ЧСС < 70 уд./хв або > 150 уд./хв у дітей); симптом блідої плями (> 2 с) або слабкий пульс; тахіпное; плямиста або прохолодна шкіра, або петехіальні чи пурпурові висипання; підвищений лактат; олігурія; гіпертермія або гіпотермія.

За відсутності можливості визначення лактату використовуйте середній артеріальний тиск (СерАТ) та клінічні ознаки перфузії для діагностики шоку. Стандартна допомога включає раннє розпізнавання та наступні методи лікування протягом однієї години після розпізнавання: антибактеріальна і інфузійна терапія та вазопресори при рефрактерній гіпотензії. Використання центральних венозних та артеріальних катетерів повинно ґрунтуватися на наявності ресурсів та індивідуальних потреб пацієнта.

При інтенсивній терапії септичного шоку дорослим рекомендовано ввести не менше 30 мл/кг ізотонічного кристалоїду протягом перших 3 годин. При інтенсивній терапії септичного шоку дітям рекомендовано ввести 20 мл/кг у вигляді швидкого болюсу та до 40–60 мл/кг у перші години.

Не використовуйте гіпотонічні кристалоїди, крохмалі або желатини для інтенсивної терапії.

Надмірне введення рідини може призвести до об'ємного перевантаження, включаючи дихальну недостатність. Якщо немає реакції на введення рідини і з'являються ознаки перевантаженості об'ємом (наприклад, здуття яремної вени, крепітація при аускультатії легень, набряк легень на рентгенівських знімках або гепатомегалія у дітей), то необхідно зменшити або припинити введення рідини. Цей крок є особливо важливим, коли відсутня механічна вентиляція.

Кристаліди включають звичайний фізіологічний розчин та розчин Рінгера.

Визначте потребу в додаткових болюсних рідинах (250 – 1000 мл у дорослих або 10 – 20 мл/кг у дітей) на основі клінічної реакції та покращення перфузійних цілей. Перфузійні цілі включають середній артеріальний тиск (>65 мм рт. ст. або показники відповідно до віку) у дітей, виділення сечі (>0,5 мл/кг/год у дорослих, 1 мл/кг/год у дітей) та покращення кольору шкіри, заповнення капілярів, рівень свідомості та лактату. Розгляньте динамічні показники реагування на об'єм, щоб розрахувати об'єм рідини після початкової ресусцитації на основі місцевих ресурсів та досвіду. Ці показники включають пасивне піднімання ніг, оцінку циркулюючого об'єму рідини при серійному вимірюванні або зміни систолічного тиску, пульсового тиску, розміру порожнистої вени, або ударного об'єму у відповідь на зміни внутрішньогрудного тиску під час ШВЛ.

Застосування розчинів ГЕК пов'язане з підвищенням ризиком смерті та гострим ураженням нирок, порівняно з кристалідами. Ефекти желатинів менш чіткі, але вони дорожчі, ніж кристаліди. Гіпотонічні (проти ізотонічних) розчини менш ефективні для збільшення внутрішньосудинного об'єму. Рекомендовано використовувати альбумін для ресусцитації, коли пацієнти потребують значної кількості кристалідів, але ця умовна рекомендація ґрунтується на доказах низької якості.

Слід використовувати вазопресори, якщо шок зберігається під час або після введення рідини. Початкова ціль для артеріального тиску становить середній артеріальний тиск (СерАТ) ≥ 65 мм рт. ст. у дорослих та віковий рівень у дітей.

Якщо центральні венозні катетери недоступні, вазопресори можна вводити через периферичну вену, але використовувати вену великого діаметра та ретельно стежити за ознаками екстравазації та локального некрозу тканин. Якщо відбувається екстравазація, припиніть інфузію. Вазопресори також можна вводити через внутрішньокісткові голки.

Якщо ознаки поганої перфузії та серцевої дисфункції зберігаються, незважаючи на досягнення мети середнього артеріального тиску з рідинами та вазопресорами, розгляньте інотроп, такий як добутамін.

Вазопресори (тобто норадреналін, епінефрин, вазопресин та дофамін) найбезпечніше вводити через центральний венозний катетер із суворо контрольованою швидкістю, але також їх можна безпечно вводити через периферичну вену та внутрішньокісткову голку. Часто контролюйте артеріальний тиск і титруйте вазопресор до мінімальної дози, необхідної для підтримки перфузії та запобігання побічним ефектам. Норепінефрин вважається першою лінією у дорослих пацієнтів; для досягнення мети середнього артеріального тиску можуть бути додані епінефрин або вазо-

пресин. Через ризик виникнення тахіаритмії резервуюте дофамін для окремих пацієнтів з низьким ризиком розвитку тахіаритмії або пацієнтів із брадикардією.

8. Використання реконвалесцентної плазми, яка містить нейтралізуючі антитіла класу IgG проти SARS-CoV-2 у високих титрах

Оптимальним є введення плазми на початку захворювання (до появи антитіл), найбільш ефективно – в перші 72 години від появи перших клінічних симптомів. Реконвалесцентна плазма може бути використана для раннього специфічного лікування COVID-19 лише для пацієнтів, які мають:

- лабораторно підтверджений SARS-CoV-2;
- тяжкий або критичний перебіг захворювання, або мають прогностичні фактори прогресування до тяжкого або критичного стану.

Тяжкий перебіг визначається як один або кілька з наступних факторів:

- задишка;
- частота дихання ≥ 30 /хв;
- насичення крові киснем $\text{SaO}_2 \leq 92\%$;
- $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$;
- легеневі інфільтрати $> 50\%$ із їх прогресуванням протягом 24 – 48 годин.

Критичний перебіг визначається як один або кілька з наступних факторів:

- тяжка дихальна недостатність;
- септичний шок;
- поліорганна недостатність.

Дозування:

разова доза плазми, що підлягає трансфузії, повинна становити 200 мл, але може бути і більшою (до 500 мл), якщо лікар дійде висновку, що трансфузія більшого об'єму є доцільною. Перша доза становить 200 мл, залежно від тяжкості захворювання чи толерантності до вливань можливе повторне введення однієї чи двох доз по 200 мл. Трансфузії можуть проводитися у будь-який період госпіталізації, зокрема у вигляді непослідовних багаторазових доз.

Об'єм плазми, що підлягає трансфузії, повинен базуватися на вазі пацієнта та наявності супутніх захворювань (наприклад, пацієнти із порушенням функцій серця та серцевою недостатністю можуть потребувати меншого об'єму або тривалішого часу трансфузії).

Противпоказання до застосування реконвалесцентної плазми:

- перебіг захворювання більше двох тижнів (14 днів);
- в анамнезі алергічна реакція на кров або продукти плазми;
- встановлений дефіцит IgA (рівень IgA слід перевіряти перед переливанням, оскільки рівень IgA не повинен бути менше нижньої межі норми);
- клінічні стани, при яких надходження додаткового внутрішньосудинного об'єму може бути шкідливим для пацієнта (наприклад, активно декомпенсована застійна серцева недостатність).

Потенційні побічні ефекти застосування реконвалесцентної плазми можуть включати:

- легка лихоманка;
- алергічні реакції, включаючи в рідкісних випадках сироваткову хворобу;
- гостре пострасфузійне ураження легень (ГПТУ/Л). З метою уникнення ризику розвитку ГПТУ/Л потрібно надавати перевагу використанню плазми, забраної від донорів-чоловіків або донорів-жінок, які ніколи не були вагітними (враховуючи аборти);
- потенційний ризик передачі гемоконтактного інфекційного захворювання від донора.

Застосування реконвалесцентної плазми повинно відбуватися в умовах організованого рандомізованого контрольованого клінічного дослідження або протокольного обсерваційного дослідження у всіх випадках, коли це можливо. У випадках, коли це неможливо, слід здійснювати забір та зберігання зразків крові донора і реципієнта (перед лікуванням та після його завершення) для ретроспективного аналізу. Необхідно забезпечити моніторинг результатів пацієнтів, враховуючи клінічні та лабораторні показники безпеки й ефективності.

9. Мультисистемний запальний синдром при COVID-19

Мультисистемний запальний синдром (MIS) є рідкісним ускладненням коронавірусної хвороби (COVID-19).

Мультисистемний запальний синдром у дітей та підлітків (MIS-C)

Визначення випадку мультисистемного запального синдрому у дітей та підлітків, асоційованого із коронавірусною хворобою (COVID-19):

Особа 0 – 21 років із лихоманкою $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$ тривалістю більше 72 годин, лабораторними ознаками запалення*, доказами тяжкості клінічного перебігу захворювання, яке потребує госпіталізації, з мультисистемним ураженням органів (>2) (серцевої, ниркової, дихальної, системи крові, шлунково-кишкової, покривної або нервової).

ТА дві з наступних ознак:

- 1) висип або двосторонній негнійний кон'юнктивіт або ознаки запалення слизово-шкірної оболонки (ротової порожнини, рук або ніг);
- 2) гіпотензія або шок;
- 3) ознаки міокардіальної дисфункції, перикардиту, вальвуліту або коронарних порушень (включаючи результати ЕКГ або підвищення тропоніну / N-кінцевого пропептиду натрійуретичного гормону В-типу (NT-proBNP));

4) докази коагулопатії (за прототромбіновим часом (PT), частковим (парціальний) тромбoplastиним часом (PTT), підвищенням рівнем D-димера);

5) гострі шлунково-кишкові проблеми (діарея, блювання або біль у животі).

ТА

Виключення запалення бактеріальної етіології, включаючи бактеріальний сепсис, стафілококовий або стрептококовий синдром токсичного шоку.

ТА

Лабораторне підтвердження COVID-19 (полімеразна ланцюгова реакція з використанням зворотної транскрипції (RT-PCR),

тест на антиген або позитивний серологічний тест) або ймовірний контакт з хворими на COVID-19 впродовж останніх 4 тижнів від початку симптомів.

Таблиця 5. Клінічні та лабораторні ознаки для діагностики мультисистемного запального синдрому

Клінічні ознаки	Лабораторні ознаки
У всіх пацієнтів Стойка лихоманка вище $38,0^{\circ}\text{C}$	У всіх пацієнтів Підвищений рівень фібриногену Високий рівень С-реактивного білка Високий рівень D-димера Високий рівень феритину Гіпоальбумінемія
У більшості пацієнтів Потреба в кисні Гіпотонія	Лімфопенія Нейтрофілія у більшості пацієнтів, у деяких пацієнтів можливий нормальний рівень нейтрофілів Підвищена швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ)
У деяких пацієнтів Біль у животі Сплутаність свідомості Кон'юнктивіт Кашель Діарея Головний біль Лімфаденопатія Зміни слизових оболонок Набряк шиї Висип на шкірі Біль у горлі Набряк рук і ніг Синкопе Блювання	У деяких пацієнтів Підвищений рівень креатиніну, сечовини (маркери гострого ураження нирок) Анемія Коагулопатія Високий рівень ІЛ-10 (за можливості) Високий рівень ІЛ-6 (за можливості) Нейтрофілія Протеїнурія Підвищений рівень креатинінази (КК) Підвищений рівень лактатдегідрогенази (ЛДГ) Підвищений рівень тригліцеридів (ТАГ) Підвищений рівень тропоніну Тромбоцитопенія Підвищений рівень трансаминаз (АЛТ, АСТ) Підвищення рівня N-кінцевого пропептиду натрійуретичного гормону В-типу (NT-proBNP)

Для встановлення мультисистемного запального синдрому у дітей застосовуються наступні інструментальні методи:

- ЕКГ та ЕХО серця;
- Рентгенографія;
- КТ грудної клітки.

Мультисистемний запальний синдром у дорослих (MIS-A)

У дорослих пацієнтів з COVID-19, як і у дітей, через декілька днів чи тижнів від початку хвороби можуть розвинути симптоми мультисистемного запального синдрому у дорослих (MIS-A), що можуть включати:

- лихоманку;
- низький кров'яний тиск;
- абдомінальний біль;
- блювання;
- діарею;
- біль у шиї;
- висип;
- відчуття здавленості/болю у грудній клітці;
- відчуття сильної втоми.

Лікування мультисистемного запального синдрому в дітей та підлітків

Пацієнтам з мультисистемним запальним синдромом без симптомів, що загрожують життю, рекомендована підтримуюча терапія та моніторинг клінічного стану без імуномодуючого лікування.

* Лабораторні докази запалення включають, але не обмежуються однією або більше з наступних ознак: підвищений С-реактивний білок, швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ), фібриноген, прокальцитонін, D-димер, феритин, лактат дегідрогеназа (ЛДГ) або інтерлейкін 6 (ІЛ-6), підвищений рівень нейтрофілів, знижений рівень лімфоцитів та низький рівень альбуміну.

Імуномодулююче лікування включає:

Перша лінія терапії – імуноглобулін людини нормальний для внутрішньовенного введення в дозі 1 – 2 г/кг, яка може бути введена як єдина доза або розділена залежно від клінічної картини та серцевої функції. Введення другої дози імуноглобуліну може бути розглянуто у пацієнтів, які не відповіли на введення першої дози. До початку введення імуноглобуліну пацієнтам з шоком слід оцінити серцеву функцію та рідинний баланс. Імуноглобулін слід вводити, коли серцева функція буде відновлена.

Застереження: Внаслідок лікування препаратами імуноглобуліну може виникнути тромбоз. Перед застосуванням препарату слід переконатися у належному рівні гідратації пацієнта. У пацієнтів з ризиком виникнення підвищеної в'язкості слід здійснювати контроль симптомів тромбозу та оцінку в'язкості крові. Ризик виникнення побічних явищ зростає із збільшенням дози та швидкості вливання імуноглобуліну людини нормального для внутрішньовенного введення, особливо при інфузії першої дози.

Друга лінія терапії – розгляньте можливість застосування системних кортикостероїдів у пацієнтів, у яких відсутній ефект через 24 години після введення імуноглобуліну людини нормального для внутрішньовенного введення (тахікардія, необхідність вазоактивної підтримки), особливо при наявності лихоманки.

Кортикостероїди в низьких та середніх дозах можуть розглядатися для лікування мультисистемного запального синдрому. Пульс-терапія глюкокортикоїдами у високих дозах може бути розглянута для лікування пацієнтів із загрозливими для життя ускладненнями, такими як шок, а особливо, якщо пацієнту потрібні високі або повторні дози інотропів та/або вазопресорів.

Терапію системними кортикостероїдами слід розпочинати внутрішньовенно із застосуванням метилпреднізолону в дозі 2 мг/кг/добу, розділену на 2 введення. У разі тяжкого мультисистемного запального синдрому (шок, значні системні прояви) слід роз-

глянути внутрішньовенне введення метилпреднізолону в якості пульс-терапії в дозі 10 – 30 мг/кг/добу (не більше 1 г).

Одночасне застосування метилпреднізолону та імуноглобуліну людини нормального для внутрішньовенного введення рекомендується пацієнтам із:

Тяжким або рефрактерним шоком.

Клінічним перебігом, що повністю або частково відповідає хворобі Кавасакі ТА є фактори ризику резистентності до імуноглобуліну людини нормального, які полягають у змінах коронарних артерій або віці менше 12 місяців.

Стійкою лихоманкою та динамічно зростаючими маркерами запалення (С-реактивний білок, D-димери, феритин) під час введення імуноглобуліну людини нормального.

Тривалість лікування метилпреднізолоном для внутрішньовенного введення становить 5 днів або до тих пір, поки стан пацієнта стабілізується та дозволить перейти на пероральний шлях введення кортикостероїдів (наприклад, преднізолону).

Після застосування метилпреднізолону для внутрішньовенного введення лікування продовжують перорально преднізолоном із поступовим зменшенням дози.

Загальна тривалість лікування кортикостероїдами зазвичай становить 15 днів, але може тривати до 6 тижнів, якщо хвороба триває довго.

Якщо терапію кортикостероїдами починають з метилпреднізолону у пульс-дозі, то відбувається перехід на пероральну терапію преднізолоном у дозі 1 мг/кг/добу розділену на 2 рази. Для подальшого поступового зменшення кортикостероїдів бажана консультація ревматолога.

Пацієнти, у яких було діагностовано мультисистемний запальний синдром, повинні проходити амбулаторне кардіологічне спостереження протягом 6 тижнів після виписування із закладу охорони здоров'я.