МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ’Я УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР
МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ’Я УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНА НАУКОВА УСТАНОВА «НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ ЦЕНТР
ПРОФІЛАКТИЧНОЇ І КЛІНІЧНОЇ МЕДИЦИНИ»
ДЕРЖАВНОГО УПРАВЛІННЯ СПРАВАМИ

КЛІНІЧНЕ ВЕДЕННЯ ПАЦІЄНТІВ З COVID-19

«ЖИВА» КЛІНІЧНА НАСТАНОВА

Грудень 2021

2021

Склад робочої групи з опрацювання клінічної настанови

Садов'як Ірина Дмитрівна	перший заступник Міністра охорони здоров'я, голова робочої групи;
Микичак Ірина Володимирівна	заступник Міністра охорони здоров'я, заступник голови робочої групи;
Гаврилюк Андрій Олександрович	генеральний директор Директорату якості життя;
Ганжа Ірина Миколаївна	керівник експертної групи з питань розвитку служби крові, біобезпеки та оперативного реагування на події, що мають міжнародне значення Директорату громадського здоров'я та профілактики захворюваності;
Комаріда Олександр Олегович	генеральний директор Директорату фармацевтичного забезпечення;
Лясковський Тарас Михайлович	керівник експертної групи з питань реєстрації лікарських засобів та дезінфікуючих засобів Директорату фармацевтичного забезпечення;
Ідоятова Євгенія Жумагаліївна	в.о. генерального директора Директорату медичного забезпечення;
Радкевич Ганна Сергіївна	державний експерт експертної групи з питань якості та доступності лікарських засобів Директорату фармацевтичного забезпечення;
Руденко Ірина Сергіївна	генеральний директор Директорату громадського здоров'я та профілактики захворюваності;
Слонецький Ігор Іванович	директор Департаменту контролю якості надання медичної допомоги;
Голубовська Ольга Анатоліївна	завідувач кафедри інфекційних хвороб Національного медичного університету імені О.О.Богомольця;
Дубров Сергій Олександрович	професор кафедри анестезіології та інтенсивної терапії Національного медичного університету імені О.О.Богомольця;
Дудар Ірина Олексіївна	завідувач відділу еферентних технологій ДУ «Інститут нефрології НАМН України» (за згодою);
Жовнір Володимир Аполінарійович	головний лікар ДУ «Науково-практичний центр дитячої кардіохірургії МОЗ України»;
Камінський В'ячеслав Володимирович	завідувач кафедри акушерства, гінекології та репродуктології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л.Шупика;
Крамарев Сергій Олександрович	завідувач кафедри дитячих інфекційних хвороб Національного медичного університету імені О.О.Богомольця;
Ліщишина Олена Михайлівна	завідувач відділу організації медичної допомоги Державної наукової установи «Науково-практичний центр профілактичної і клінічної медицини» Державного управління справами (за згодою);

Матюха Лариса Федорівна	завідувач кафедри сімейної медицини та амбулаторнополіклінічної допомоги Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л.Шупика;
Мацьков Олександр Григорович	завідувач відділу антибіотикорезистентності та інфекційного контролю Державної установи «Центр громадського здоров'я МОЗ України»;
Мороз Лариса Василівна	завідувач кафедри інфекційних хвороб Вінницького національного медичного університету ім. М.І.Пирогова;
Пархоменко Олександр Миколайович	завідувач відділу реанімації та інтенсивної терапії ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д.Стражеска» НАМН України» (за згодою);
Піняжко Ореста Богданівна	директор Департаменту оцінки медичних технологій Державного підприємства «Державний експертний центр МОЗ України»;
Пришляк Олександра Ярославівна	завідувач кафедри інфекційних хвороб та епідеміології Івано-Франківського національного медичного університету;
Ткаченко Руслан Опанасович	професор кафедри акушерства, гінекології та репродуктології, завідувач циклу з акушерської реанімації Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л.Шупика;
Товкай Олександр Андрійович	директор Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України;
Чабан Тетяна Володимирівна	завідувач кафедри інфекційних хвороб Одеського національного медичного університету;
Шостакович-Корецька Людмила Романівна	професор кафедри інфекційних хвороб ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»;
Юрко Катерина Володимирівна	завідувач кафедри інфекційних хвороб Харківського національного медичного університету;
Ященко Юрій Борисович	в.о. заступника директора з наукової роботи Державної наукової установи «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами;
Машейко Альона Миколаївна	начальник відділу оцінки економічної ефективності лікарських засобів департаменту оцінки медичних технологій Державного підприємства «Державний експертний центр МОЗ України».

Методичний супровід та інформаційне забезпечення

Гуленко Оксана Іванівна	начальник відділу стандартизації медичної допомоги Департаменту оцінки медичних технологій ДП «Державний експертний центр МОЗ України»;
Кузьма Галина Миколаївна	експерт відділу стандартизації медичної допомоги Департаменту оцінки медичних технологій ДП «Державний експертний центр МОЗ України».

Державний експертний центр МОЗ України є членом

Guidelines International Network
(Міжнародна мережа настанов)

Перегляд клінічної настанови при наявності нових доказових даних

ЗМІСТ

Скорочення 7
ВСТУП 8
Методологія створення клінічної настанови 10
Передмова 10
Методи 11
1. Передумови 12
2. Клінічний маршрут пацієнта з COVID-19 (див. Додаток 1) 13
3. Профілактика COVID-19 14
4. Скринінг та сортування: раннє виявлення хворих на COVID-19 19
5. Негайне прийняття належних заходів КПІЗ 26
6. Лабораторна діагностика 27
7. Ведення випадків COVID-19 при легкому перебігу захворювання: симптоматичне лікування 30
8. Ведення пацієнтів з COVID-19 при середньо-тяжкому перебігу захворювання: лікування пневмонії 34
3. Початковий підхід до вибору лікування антибіотиками 35
9. Ведення випадків COVID-19 при тяжкому перебігу захворювання: лікування тяжкої пневмонії 38
10. Ведення пацієнтів при критичному перебігу COVID-19: гострий респіраторний дистрес-синдром (ГРДС) 43
11. Ведення пацієнтів з критичним перебігом COVID-19: септичний шок 48
12. Профілактика ускладнень у госпіталізованих пацієнтів із критичним перебігом COVID-19 51
13. Противірусні препарати, імуномодулятори та інші допоміжні методи лікування COVID-19 59
Схеми дозування та коментарі до застосування лікарських засобів 59
Пацієнти, яким не потрібен додатковий кисень 60
Рекомендації 60
Обґрунтування для рекомендацій проти використання дексаметазону або інших кортикостероїдів 61
Обґрунтування оцінки Групи щодо недостатніх доказів для рекомендацій за або проти застосування Ремдесивіру 61
Обґрунтування застосування Ремдесивіру 62
Обґрунтування застосування Ремдесивір плюс дексаметазон 62
TREATMENT GUIDELINES PANEL. CORONAVIRUS DISEASE 2019 (COVID-19) TREATMENT GUIDELINES. NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH, DECEMBER 2021. 80
https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapies/anti-sars-cov-2-antibody-products/anti-sars-cov-2-monoclonal-antibodies/ 80
Моноклональні антитіла проти SARS-CoV-2, які отримали дозвіл на екстрене використання від Управління з контролю за продуктами і ліками *(FDA)* 80
Рекомендації 80

Рекомендації 81
14. Кортикостероїдна терапія при COVID-19 85
15. Лікування інших гострих та хронічних інфекцій у хворих на COVID-19 91
16. Надання допомоги при неврологічних і психічних розладах, пов'язаних з COVID – 19 93
17. Неінфекційні захворювання та COVID-19 96
18. Реабілітація хворих із COVID-19 98
19. Надання допомоги жінкам з COVID-19 під час та після вагітності 104
20. Вигодовування і догляд за дітьми грудного та раннього віку, матері яких інфіковані COVID-19 108
21. Надання допомоги людям похилого віку з COVID-19 111
22. Паліативна допомога при COVID-19 113
23. Догляд за хворими на COVID-19 після гострої хвороби 113
24. Етичні принципи оптимального надання медичної допомоги під час пандемії COVID-19 115
25. Реєстрація випадків смерті під час пандемії COVID-19 117
26. Клінічні випробування під час пандемії COVID-19 118
ПОСИЛАННЯ ТА ЛІТЕРАТУРА 120
ДОДАТКИ 129
ПОСИЛАННЯ ТА ЛІТЕРАТУРА 2 144

Скорочення

АТ – артеріальний тиск
ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я
ВДШ – верхні дихальні шляхи
ВіРАР – дворівневий позитивний тиск у дихальних шляхах
ВРІТ – відділення реанімації та інтенсивної терапії
ВТЕ – венозна тромбоемболія
ГРДС – гострий респіраторний дистрес-синдром
ЗІЗ – засоби індивідуального захисту
ЕКМО – екстракорпоральна мембранна оксигенація
КПІЗ – контроль та профілактика інфекційних захворювань
КТ – комп'ютерна томографія
ЛЗ – лікарські засоби
МКЧХ – Міжнародний Комітет Червоного Хреста
МФЧХ – Міжнародна Федерація Червоного Хреста
НДШ – нижні дихальні шляхи
НІЗ – неінфекційні захворювання
НІВЛ – неінвазивна вентиляція легень
НМГ – низькомолекулярний гепарин
НППЗ – нестероїдні протизапальні протиревматичні засоби
НШРП – національна шкала раннього попередження
НФГ – нефракціонований гепарин
ОІ – індекс оксигенації
ПДКВ (PEEP) – позитивний тиск в кінці видиху
ПЗПСП – заходи щодо психічного здоров'я та психосоціальної підтримки
ПЛР – полімеразна ланцюгова реакція
ППДДП (CPAP) – позитивний постійний тиск в дихальних шляхах
ПШРН – педіатрична шкала раннього попередження
САТ – систолічний артеріальний тиск
СВ – стандартне відхилення
СрАТ – середній артеріальний тиск
ССЗВ – синдром системної запальної відповіді
ТБ – туберкульоз
РКД – рандомізовані контрольовані дослідження
ЧСС – частота серцевих скорочень
ШВЛ – штучна вентиляція легень
ШДТ – швидкий діагностичний тест
ШКТ – шлунково-кишковий тракт
BNF – Британський національний формуляр
DOAC – прямі пероральні антикоагулянти
FDA – Управління з контролю за продуктами та ліками США
FiO_2 – вміст кисню у повітрі, що видихається
MERS – близькосхідний респіраторний синдром
MIS-C – мультисистемний запальний синдром, тимчасово асоційований із COVID-19
HFNO – високопоточна назальна оксигенотерапія
OSI – сатураційний індекс оксигенації (отриманий з використанням показника SpO_2)
PaO_2 – парціальний тиск кисню в артеріальній крові
PBW – прогнозована маса тіла
SARS – тяжкий гострий респіраторний синдром
SOFA – динамічна оцінка вираженості органної недостатності
SpO_2 – насичення крові киснем

ВСТУП

За основу даної клінічної настанови обрано настанову ВООЗ «Clinical management of COVID-19: interim guidance» (27.05.2020), яка більшою мірою відповідає специфіці медичної допомоги в нашій країні.

В клінічну настанову були включені також клінічні рекомендації, що були використані при розробці протоколу «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)» у 7 редакціях (наказ МОЗ України від 02 квітня 2020 року № 762 із змінами і доповненнями, внесеними наказами МОЗ України від 10.04.2020 № 852, від 21.07.2020 № 1653, від 17.09.2020 № 2116, від 11.11.2020 № 2583, від 20.11.2020 № 2693, від 31.12.2020 № 3094), а саме керівництва ВООЗ, Великої Британії, Бельгії, США та Австралії.

Адаптація клінічної настанови передбачала внесення в незмінний текст оригінальної настанови коментарів робочої групи, у яких відображено можливість виконання тих чи інших положень клінічної настанови в реальних умовах вітчизняної системи охорони здоров'я, доступність медичних втручань, наявність реєстрації в Україні лікарських засобів, що зазначені в клінічній настанові, відповідність нормативній базі щодо організації надання медичної допомоги. Настанова ВООЗ «Clinical management of COVID-19: interim guidance» 27 May 2020 була доповнена розділом 3. Профілактика із відповідним уточненням номерів наступних частин.

В клінічній настанові показано поетапно послідовність отримання доказових даних щодо лікування COVID-19 в світі під час пандемії, на підставі яких були прийняті рішення щодо включення та виключення лікарських засобів при внесенні змін до протоколу надання медичної допомоги для лікування COVID-19, тобто показано формування стратегій лікування залежно від стадій захворювання.

Клінічна настанова є інформаційним супроводом з найкращої медичної практики протоколу лікування COVID-19 та не повинна розцінюватися як стандарт лікування.

Ця настанова як живий орієнтир - це нововведення ВООЗ, зумовлене нагальною потребою у глобальній співпраці, щоб забезпечити надійні дані та вказівки, які з'являються щодо COVID-19 стосовно інформування про політику та практику у всьому світі. Сучасна практика лікування COVID-19 є змінною, оскільки проводяться численні рандомізовані клінічні випробування лікарських засобів у світі.

Дана клінічна настанова (КН) – це рекомендаційний документ з найкращої медичної практики, не повинна розцінюватися як стандарт медичного лікування. Дотримання положень КН не гарантує успішного лікування в конкретному випадку; її не можна розглядати як посібник, що включає всі необхідні методи діагностики та лікування або виключає інші. Настанови не відміняють індивідуальної відповідальності фахівців з охорони здоров'я за прийняття належних рішень відповідно до обставин та стану конкретного пацієнта. Фахівець з охорони здоров'я також відповідає за перевірку правил та положень, застосованих до лікарських засобів та медичних виробів, чинних на момент призначення таких медичних технологій.

Остаточне рішення стосовно вибору конкретної клінічної процедури або плану лікування повинен приймати лікар з урахуванням клінічного стану пацієнта та можливостей для проведення діагностики та лікування в конкретному закладі охорони здоров'я, як це зазначено у протоколі «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)» (наказ МОЗ України від 02 квітня 2020 року № 762 із змінами і доповненнями, внесеними наказами МОЗ України від 10.04.2020 № 852, від 21.07.2020 № 1653, від 17.09.2020 № 2116, від 11.11.2020 № 2583, від 20.11.2020 № 2693, від 31.12.2020 № 3094). Ці рекомендації базуються на актуальних (але все ще неповних) клінічних доказових даних, які є на момент підготовки настанови, і мають на меті стати "живим орієнтиром", який буде регулярно оновлюватися щоразу, коли з'являться нові відповідні наукові дані. Настанова буде доповнюватись відповідно отримання нових доказових даних стосовно медичної допомоги з приводу COVID-19.

Для синтезу поточної версії клінічної настанови було використано фрагменти з наступних клінічних настанов:

1. Home care for patients with suspected novel coronavirus (nCoV) infection presenting with mild symptoms and management of contacts: interim guidance, 20 January 2020 https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/330671/9789240001152-rus.pdf?sequence=10&isAllowed=y

2. COVID-19 rapid guideline: antibiotics for pneumonia in adults in hospital. NICE guideline Published: 1 May 2020 (updated 9 October 2020) https://www.nice.org.uk/guidance/ng173

3. INTERIM CLINICAL GUIDANCE FOR ADULTS WITH SUSPECTED OR CONFIRMED COVID-19 IN BELGIUM 1 December 2020; Version 15 Addition 2 December 2020 https://covid-19.sciensano.be/sites/default/files/Covid19/COVID-19_InterimGuidelines_Treatment_ENG.pdf

4. Infectious Diseases Society of America. Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19 (updated, 12/2/2020). https://www.idsociety.org/globalassets/idsa/practice-guidelines/covid-19/treatment/idsa-covid-19-gl-tx-and-mgmt-v3.5.1.pdf

5. Anticoagulation management in COVID-19 positive patients BSTH consensus guideline https://covid-19.sciensano.be/sites/default/files/Covid19/COVID-19_Anticoagulation_Management.pdf 25 November 2020

6. COVID-19 rapid guideline: reducing the risk of venous thromboembolism in over 16s with COVID-19 NICE guideline [NG186] Published date: 20 November 2020 https://www.nice.org.uk/guidance/ng186/resources/covid19-rapid-guideline-reducing-the-risk-of-venous-thromboembolism-in-over-16s-with-covid19-pdf-66142025041093

7. NIH. COVID-19 Treatment Guidelines (Last Updated: December 3, 2020) https://files.covid19treatmentguidelines.nih.gov/guidelines/covid19treatmentguidelines.pdf

8. Therapeutics and COVID-19: living guideline WHO 20 November 2020 https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1316330/retrieve

9. Australian National COVID-19 Clinical Evidence Taskforce. Australian guidelines for the clinical care of people with COVID-19 (published on 03/12/2020) https://app.magicapp.org/#/guideline/4671

10. Corticosteroids for COVID-19 Living guidance 2 September 2020 WHO 2020 https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/334125/WHO-2019-nCoV-Corticosteroids-2020.1-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y

11. COVID-19 rapid guideline: acute myocardial injury NICE guideline Published: 23 April 2020 https://www.nice.org.uk/guidance/ng171/resources/covid19-rapid-guideline-acute-myocardial-injury-pdf-66141956176837

12. COVID-19 rapid guideline: vitamin D NICE guideline Published: 17 December 2020 https://www.nice.org.uk/guidance/ng187/resources/covid19-rapid-guideline-vitamin-d-pdf-66142026720709

13. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19 NICE guideline Published: 18 December 2020 https://www.nice.org.uk/guidance/ng188/resources/covid19-rapid-guideline-managing-the-longterm-effects-of-covid19-pdf-66142028400325

14. Traitement et prise en charge de l'enfant atteint de la COVID-19: Particularités pédiatriques 16.12.2020 *https://covid-19.sciensano.be/sites/default/files/Covid19/Guideline%20traitement%20COVID%20enfants.pdf*

Коментар робочої групи: *станом на 12 квітня 2021 року внесено наступні зміни до клінічної настанови: додана інформація щодо застосування препарату Тоцилізумаб (Розділ 13. Противірусні препарати, імуномодулятори та інші допоміжні методи лікування COVID-19); Мультисистемний запальний синдром у дорослих (Розділ10. Ведення пацієнтів при критичному перебігу COVID-19: гострий респіраторний дистрес-синдром (ГРДС).*

Поточна редакція даної клінічної настанови є оновленням станом на грудень 2021 року. Внесені зміни позначені в тексті жовтим фоном.

Коментар робочої групи:

В Україні 30.03.2020 було прийнято Закон України № 539-IX «Про внесення змін до деяких Законів України щодо забезпечення лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)», який дозволяє застосування зареєстрованих лікарських засобів за показаннями, не зазначеними в інструкції для медичного застосування (off label) за умови наявності доведеної ефективності щодо лікування COVID-19 та/або якщо такі лікарські засоби рекомендовані офіційним органом США, країнчленів Європейського Союзу, Великої Британії, Швейцарської Конфедерації, Японії, Австралії, Канади, Китайської Народної Республіки, Ізраїлю для лікування COVID-19. Зазначений Закон також дозволяє застосування незареєстрованих лікарських засобів, що рекомендовані офіційним органом для лікування COVID-19 вище перелічених країн. На виконання прийнятого Закону України затверджені накази МОЗ України: від 28.03.2020 № 722 «Організація надання медичної допомоги хворим на коронавірусну хворобу» (зі змінами) були затверджені Стандарт екстреної медичної допомоги "Коронавірусна хвороба (COVID-19)", Стандарти медичної допомоги "Коронавірусна хвороба (COVID-19)", Стандарт фармацевтичної допомоги "Коронавірусна хвороба" (COVID-19)"; від 02.04.2020 № 762 протокол «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)» (зі змінами). Клінічний протокол містить у залежності від редакції інформацію щодо лікарських засобів, які зареєстровані за іншими показаннями (гідроксихлорохін, лопінавір/ритонавір, тоцилізумаб) або не зареєстровані в Україні (хлорохін, фавіпіравір, ремдесивір), але застосовуються для лікування окремих груп пацієнтів з COVID-19 в країнах, визначених Законом України від 30.03.2020 № 539-IX. Призначення лікарських засобів здійснюється з урахуванням індивідуального перебігу захворювання, супутньої патології, наявності протипоказань та за умови отримання інформованої згоди від пацієнта на медичне втручання.

«CLINICAL MANAGEMENT OF COVID-19: INTERIM GUIDANCE 27 MAY 2020, WHO

Методологія створення клінічної настанови

Передмова

План стратегічної готовності та реагування визначає стратегічні цілі Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) щодо подолання пандемії COVID-19 та допомагає національним зацікавленим сторонам розробити структурований підхід до прийняття заходів реагування. Основними цілями ВООЗ щодо COVID-19 є:

1) уповільнення і припинка передачі;

2) забезпечення оптимізованої допомоги для усіх пацієнтів;

3) мінімізація впливу епідемії на системи охорони здоров'я, соціальні послуги та економічну діяльність.

Для досягнення цих цілей проміжна настанова ВООЗ «Практичні аспекти щодо ведення випадків COVID-19 у медичних закладах та на дому» (*Operational considerations for case management of COVID-19 in health facility and community*) описує ключові дії, які слід вжити у кожному сценарії передачі: відсутність випадків; спорадичні випадки; кластери випадків; та передача в громадах, щоб забезпечити своєчасне збільшення клінічних заходів та заходів громадського здоров'я.

Дана настанова «Клінічне ведення пацієнтів з COVID-19» базується на вищезазначених стратегічних пріоритетах і призначена для клініцистів, які беруть участь у медичній допомозі пацієнтам із підозрою або підтвердженим COVID-19. Вона призначена не для заміни клінічного судження або консультації фахівця, а для зміцнення передового клінічного управління. Підвищена увага приділяється особливим та вразливим групам населення, таким як діти, люди похилого віку та вагітні жінки.

У цьому документі ми посилаємось на клінічний маршрут для COVID-19 (додаток 1). Він описує узгоджений та мультидисциплінарний маршрут, який починається для пацієнта після встановлення підозри на COVID-19, і продовжується постійним доглядом до виходу з маршруту.

Мета забезпечити надання безпечної та якісної допомоги до припинення вірусної трансмісії. Усі інші пацієнти входять до системи охорони здоров'я за допомогою маршруту, що не відноситься до COVID-19. Для отримання найновіших технічних настанов, пов'язаних із відповіддю на COVID-19, ознайомтесь з Державними та технічними настановами ВООЗ (1).

Методи

Початкова версія цього документу була розроблена у співпраці з Міжнародним форумом дослідників з невідкладної допомоги (InFACT), Міжнародним консорціумом з тяжких гострих респіраторних та нових інфекцій (ISARIC) та Кампаніями з подолання наслідків сепсису. Даний документ є третім виданням (версія 1.3) настанови, яка спочатку була адаптована з документу «Клінічна настанова з ведення пацієнтів з тяжкими гострими респіраторними інфекціями при підозрі на інфікування коронавірусом близькосхідного респіраторного синдрому (MERS-CoV)» (ВООЗ, 2019).

Для розробки третьої версії настанови з COVID-19 було зібрано Офіційну групу з розробки керівних принципів (GDG), що об'єднала людей з глибокими знаннями та досвідом, які представляють різні спеціальності та усі регіони світу. Були зібрані та розглянуті декларації про конфіденційність та конфлікт інтересів – не було виявлено жодних конфліктів інтересів. Стислий графік підготовки настанови і вкрай широке тематичне охоплення не дозволили провести формальний процес GRADE (питання PICO; систематичні огляди; формальне документування цінностей і переваг; облік витрат, ресурсів і здійсненності). Теми для розгляду були взяті з тимчасових настанов ВООЗ щодо MERS, але при цьому були значно розширені, щоб відобразити весь спектр клінічних аспектів COVID-19 від скринінгу до реабілітації. Раніше опубліковані дані були синтезовані за координації Наукового відділу у формі коротких систематичних оглядів, попередньо наданих в розпорядження GDG. На основі цих оглядів та пропозицій клінічних експертів, що беруть участь у телеконференціях клінічної мережі, які проходять двічі на тиждень, Керівний комітет ВООЗ підготував перший проект настанови щодо запропонованих втручань. GDG провела чотири віртуальних наради в режимі телеконференцій (загалом 12 годин) для обговорення всіх попередніх та нових рекомендацій. Запропоновані зміни були включені до настанови. Консенсус досягнуто для усіх рекомендацій, представлених у остаточній версії.

Напрямок (за або проти втручання) і сила рекомендацій представлені за допомогою символів, без використання формальної термінології GRADE (сильні і умовні рекомендації з ранжуванням переконливості доказів або заява щодо найкращої практики).

√ символ позначає сильну рекомендацію або свідчення про найкращу практику на користь втручання.

X символ позначає рекомендацію або свідчення про найкращу практику проти даного втручання.

! символ позначає умовну рекомендацію на користь втручання або рекомендацію, виконання якої вимагає особливої обережності.

Тематичне охоплення цієї настанови було значно розширене з урахуванням потреб клініцистів, які працюють на передовій діагностики та лікування пацієнтів з COVID-19, для того щоб забезпечити надання високоякісної медичної допомоги. Наступні розділи є абсолютно новими: маршрут надання допомоги при COVID-19, лікування гострих і хронічних інфекцій, лікування неврологічних і психічних порушень, неінфекційні захворювання, реабілітація, паліативна допомога, етичні принципи, реєстрація випадків смерті. Решта розділів значно розширені. Перераховані нижче пункти висвітлюють ключові оновлення, хоча і не являють собою їх вичерпний перелік:

- Скасовуйте заходи профілактики щодо подальшої передачі інфекції (включаючи ізоляцію пацієнта) і звільняйте з клінічного маршруту в зв'язку з COVID-19: **для пацієнтів з**

клінічними проявами: через 10 днів після появи симптомів плюс щонайменше 3 дні без симптомів (без лихоманки і респіраторних симптомів).

- Лікування гострих коінфекцій: **у випадку підозри чи підтвердження інфекції COVID-19 з легким перебігом не слід призначати антибіотики з метою лікування або профілактики, за підозри чи підтвердження інфекції COVID-19 з помірним перебігом антибіотики слід призначати тільки у випадку клінічної підозри на бактеріальну інфекцію.**
- Профілактика ускладнень: **у пацієнтів (дорослих та підлітків), госпіталізованих з COVID-19, вживайте заходів фармакологічної профілактики венозної тромбоемболії, такі як призначення низькомолекулярного гепарину (наприклад, еноксапарину) відповідно до місцевих та міжнародних стандартів і за відсутності протипоказань. У випадку наявності протипоказань можна використовувати механічні засоби профілактики (наприклад, пристрої для переміжної пневматичної компресії).**

І, що важливо, зберігають силу наступні основні рекомендації, надані раніше:

- Противірусні лікарські засоби, імуномодулятори та інші допоміжні методи лікування: ВООЗ рекомендує не застосовувати перераховані препарати в якості лікування та профілактики COVID-19 поза контекстом клінічних випробувань.
- Кортикостероїди та COVID-19: ВООЗ рекомендує відмовитися від рутинного застосування системних кортикостероїдів для лікування вірусної пневмонії.

Розроблена міждисциплінарною групою медичних працівників, які мають досвід клінічного ведення пацієнтів з COVID-19 та іншими вірусними інфекціями, включаючи тяжкий гострий респіраторний синдром (SARS) і близькосхідний респіраторний синдром (MERS), а також пацієнтів з сепсисом і гострим респіраторним дистрес- синдромом (ГРДС), ця настанова повинна слугувати основою для оптимізації клінічної допомоги, спрямованої на забезпечення найкращих можливостей для виживання пацієнтів. У настанові підкреслюється важливість використання експериментальних терапевтичних втручань в рамках рандомізованих контрольованих досліджень (РКД).

1. Передумови

Збудником коронавірусної інфекції COVID-19 є вірус SARS-CoV-2, новий коронавірус, який був вперше виявлений в місті Ухань (Китай) в грудні 2019 р. Результати генетичного секвенування вірусу свідчать про те, що це бетакоронавірус, тісно пов'язаний з вірусом SARS. За визначенням, клінічний випадок COVID-19 - це випадок захворювання з наявністю ознак та симптомів, характерних для COVID-19.

Передача інфекції - передача SARS-CoV-2 від осіб з симптомами захворювання. Епідеміологічні і вірусологічні дослідження показують, що передача інфекції відбувається головним чином від пацієнтів з клінічно вираженим захворюванням до інших людей при близькому контакті повітряно-крапельним шляхом, при безпосередньому контакті з інфікованим або при контакті із зараженими предметами і поверхнями (5-8). Клінічні та вірусологічні дослідження, в ході яких проводився неодноразовий забір біологічних зразків від пацієнтів з підтвердженою інфекцією, показують, що виділення SARS-CoV-2 відбувається найінтенсивніше з верхніх дихальних шляхів (ВДШ) (ніс і горло) на ранніх стадіях захворювання (9-11) протягом перших 3 днів з моменту появи симптомів (11-13). Інкубаційний період COVID-19, тобто час між проникненням вірусу в організм (інфікуванням) і появою симптомів, становить в середньому 5-6 днів, але може досягати і 14 днів. Протягом цього періоду, також відомого як «передсимптомний» період (починаючи з 1-3 днів до появи симптомів), деякі інфіковані люди можуть бути джерелами зараження інших (13). Важливо розуміти, що умовою передсимптомної передачі інфекції є поширення вірусу через інфіковані краплі слини або шляхом прямого чи опосередкованого контакту з рідинами організму інфікованої людини. Безсимптомний випадок - варіант перебігу інфекції SARS-CoV-2, коли у зараженої людини не виникає ніяких клінічних проявів.

У той час, як у більшості пацієнтів з COVID-19 хвороба протікає в легкій (40%) або помірній формі (40%) (див. табл. 2), приблизно у 15% розвивається тяжке захворювання, яке потребує кисневої підтримки, а у 5% спостерігається вкрай тяжкий (критичний) перебіг з такими ускладненнями, як дихальна недостатність, ГРДС, сепсис та септичний шок, тромбоемболія та/або поліорганна недостатність, включаючи гостре ураження нирок і серця (14). Похилий вік, куріння (15, 16) і основні неінфекційні захворювання, такі як діабет, артеріальна гіпертензія, хвороби серця, хронічні захворювання легень і онкологічні захворювання відзначені в якості факторів ризику розвитку тяжкого захворювання і смерті. Результати багатофакторного аналізу підтвердили, що похилий вік - більш високий бал за шкалою для динамічної оцінки вираженості органної недостатності (SOFA) і маркер D-димер > 1 мкг/л при госпіталізації корелювали з підвищеною смертністю (17, 18) (див. табл. 2). У згаданому дослідженні було також виявлено, що у людей, які вижили, медіанна тривалість виявлення вірусної РНК становила 20,0 днів (IQR 17,0-24,0), а у випадках з летальним результатом вірусна РНК COVID-19 виявлялася аж до моменту смерті. Найдовша тривалість виявлення вірусної РНК у тих, хто вижив, становила 37 днів (17, 18).

COVID-19 може супроводжуватися психічними і неврологічними розладами, включаючи делірій або енцефалопатію, психомоторне збудження, інсульт, менінгоенцефаліт, порушення нюху або смаку (19), тривогу, депресію і порушення сну. У багатьох випадках неврологічні прояви відзначалися навіть у пацієнтів без респіраторних симптомів. У пацієнтів, госпіталізованих з COVID-19, як правило, часто зустрічаються тривожність та депресія: в одній з госпіталізованих когорт в Ухані, Китай, тривога була діагностована у понад 34%, а симптоми депресії - у 28% пацієнтів (20). Серія спостережень за пацієнтами у Франції показала, що у 65% пацієнтів з COVID-19 у відділеннях реанімації та інтенсивної терапії (ВРІТ) виникали ознаки сплутаності свідомості (або делірію), а 69% відчували психомоторне збудження (21). Делірій, зокрема, був пов'язаний із збільшенням ризику смертності в контексті COVID-19 (22). У численних серіях випадків з Китаю, Нідерландів, Сполучених Штатів Америки та Франції відзначалася небезпека розвитку гострих порушень мозкового кровообігу (включаючи ішемічний і геморагічний інсульт) (20, 21, 23, 24). Повідомлялося також про випадки синдрому Гійєна-Барре та менінгоенцефаліту серед людей із COVID-19 (25, 26).

Отримано мало даних щодо клінічної картини COVID-19 в окремих групах населення, таких як діти і вагітні жінки. Клінічні прояви COVID-19 у дітей, зазвичай, легші порівняно з дорослими (27-30). Зареєстровано відносно невелике число підтверджених випадків COVID-19 серед дітей грудного віку, і у них також перебіг захворювання був в легкій формі (29). Однак нещодавно була описана гостра картина захворювання з синдромом гіперактивного запалення, що призводить до поліорганної недостатності і шоку (31). Цей варіант клінічного перебігу у даний час позначається як мультисистемний запальний синдром, тимчасово асоційований із COVID-19 у дітей і підлітків. Переконливі докази, що зв'язують наявність супутньої патології у дітей з тяжким перебігом захворювання, як і раніше відсутні. Серед 345 дітей з лабораторно підтвердженим COVID-19 та повною інформацією про наявні основні захворювання, такі захворювання спостерігалися у 23%, найчастіше повідомлялося про хронічні захворювання легень (включаючи астму), серцево-судинні захворювання і імуносупресії (32).

На даний час не виявлено будь-яких відмінностей в клінічному перебігу COVID-19 у вагітних та невагітних жінок репродуктивного віку.

2. Клінічний маршрут пацієнта з COVID-19 (див. Додаток 1)

√ Ми рекомендуємо організовувати клінічні маршрути COVID-19 на місцевому, регіональному та національному рівні.

Клінічні маршрути призначені для осіб з підозрою чи підтвердженою інфекцією COVID-19.

√ Особа надходить на клінічний маршрут COVID-19, коли результати скринінгу, заснованого на стандартизованому визначенні випадків хвороби, включаючи оцінку симптомів, свідчать про підозру щодо наявності інфекції.

- Такі випадки іноді позначають як «підозрювані».
- Ймовірний випадок - це підозрюваний випадок, при якому результати тестування на SARS-CoV-2 є невизначеними або можливості для проведення тестування відсутні.
- Підтверджені випадки – це особи, які мають лабораторно підтверджений COVID-19.

Примітки:

1. Усі особи з підозрюваною, ймовірною або підтвердженою інфекцією COVID-19 повинні бути негайно ізольовані для запобігання подальшої передачі вірусу. У Таблиці 3 наведені міркування про те, як забезпечити дотримання заходів контролю та профілактики інфекційних захворювань (КПІЗ) в роздільних когортах підозрюваних, ймовірних і підтверджених випадків.

2. В рамках клінічного маршруту пацієнтам з COVID-19 необхідно враховувати можливу наявність у пацієнтів коінфекції і/або хронічних захворювань.

3. Усіх осіб з підозрою на інфекцію слід тестувати для виявлення підтверджених випадків. До тих пір, поки не буде отримано негативний результат тестування, всі особи з підозрюваною інфекцією повинні залишатися в рамках клінічного маршруту COVID-19. Якщо тестування недоступне, випадок розглядається як імовірний (на підставі клінічної підозри) і пацієнт повинен отримувати допомогу в рамках клінічного маршруту COVID-19.

√ Скасовуйте заходи щодо профілактики подальшої передачі інфекції (включаючи ізоляцію пацієнта) і виключайте з клінічного маршруту COVID-19 пацієнта у наступних випадках:

• Для пацієнтів з клінічними проявами: через 10 днів після появи симптомів плюс щонайменше 3 дні за відсутності симптомів (відсутність лихоманки і респіраторних проявів).

• При безсимптомному перебігу: через 10 днів після отримання позитивного результату тестування.

Примітки:

1. Згідно з обмеженою опублікованою інформацією, виділення вірусу у пацієнтів з легким перебігом захворювання триває до 9 днів, у госпіталізованих пацієнтів - до 20 днів. Крім того, є повідомлення про те, що у пацієнтів можуть стабільно зберігатися позитивні результати полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) протягом багатьох тижнів і навіть після днів/тижнів з моменту отримання негативного тесту.

2. Зверніть увагу на те, що клінічний маршрут повинен бути чітко окреслений країною так, щоб було забезпечено спостереження за кожним пацієнтом до отримання результату, включаючи повне одужання. Критерії для припинення клінічного спостереження повинні враховувати стан пацієнта, перебіг захворювання та інші фактори.

3. Звільнення з клінічного маршруту пацієнта з COVID-19 – це не те ж саме, що виписка зі стаціонару або переведення з одного клінічного відділення до іншого. Так, деякі пацієнти після виходу з маршруту COVID-19 все ще можуть потребувати тривалої реабілітації або інших видів допомоги за наявними клінічними показаннями, встановленим в рамках маршруту. Якщо звільнення з маршруту COVID-19 збігається з випискою зі стаціонару, то слід врахувати ряд клінічних міркувань, таких як узгодження медикаментозного лікування, план подальшого медичного спостереження, огляд стану планової імунізації.

3. Профілактика COVID-19

<u>COVID-19 rapid guideline: vitamin D NICE guideline Published: 17 December 2020</u>

Дані рекомендації об’єднують:

- дані з опублікованої літератури щодо застосування вітаміну D для профілактики або лікування COVID-19;
- асоціації рівня вітаміну D при COVID-19 та
- непрямі дані щодо застосування вітаміну D для профілактики гострої інфекції дихальних шляхів серед загальної популяції (з оновленого огляду Науково-консультативного комітету з питань харчування).

1.1. Заохочуйте людей наслідувати Поради уряду Великобританії щодо прийому вітаміну D для підтримки здоров'я кісток і м'язів. Рекомендація полягає у тому, що:

• Дорослим (включаючи вагітних жінок або тих, хто годує груддю), молодим людям та дітям старше 4 років слід розглянути можливість прийому щоденної добавки, що містить 10мікрограмів (400 МО) вітаміну D з жовтня до початку березня, оскільки люди не отримують достатньо вітаміну D від сонячного світла у ці місяці.

• Дорослі, молодь та діти старше 4 років повинні розглянути можливість прийому щоденної добавки, що містить 10 мкг (400 одиниць) вітаміну D протягом року:

- якщо вони мало або зовсім не потрапляють на сонце, у тому числі тому, що вони:

◇ не часто бувають на відкритому повітрі, наприклад, якщо вони немічні, не виходять з дому або проживають у будинку догляду;

◇ зазвичай носять одяг, який покриває більшу частину тіла під час перебування на вулиці;

◇ проводять більшу частину часу у приміщенні через пандемію COVID-19

- якщо вони мають темну шкіру, наприклад, якщо вони мають африканське, африкансько-карибське або південно-азіатське сімейне походження, оскільки вони не можуть виробляти достатньо вітаміну D із сонячного світла.

• Немовлята від народження до 1 року повинні отримувати щоденну добавку, що містить від 8,5мкг (340 одиниць) до 10 мкг (400 МО) вітаміну D протягом року, якщо вони:

- на грудному вигодовуванні

- на штучному вигодовуванні та отримують менше 500 мл дитячих сумішей на день (оскільки дитячі суміші уже збагачені вітаміном D).

• Діти у віці від 1 до 4 років повинні отримувати щоденну добавку, що містить 10 мкг (400 МО) вітаміну D протягом усього року.

• Деякі люди за станом здоров'я не можуть приймати вітамін Д у такому дозуванні, то вони повинні приймати іншу кількість, ніж загальна популяція.

1.2. Не пропонуйте добавки з вітаміном D людям виключно для профілактики COVID-19, за винятком частини клінічного випробування.

1.3. Не пропонуйте добавку з вітаміном D людям виключно для лікування COVID-19, за винятком частини клінічного випробування.

Комісія обговорила, що для більшості людей 10 мкг (400 МО) вітаміну D на день буде достатньо, щоб запобігти зниженню концентрації D в сироватці крові нижче 25 нмоль/літр. Вона також зазначила, що прийом занадто високої дози вітаміну протягом тривалого періоду часу може бути шкідливим, оскільки може призвести до накопичення в організмі великої кількості кальцію (гіперкальціємія). Це може послабити кістки та пошкодити нирки, серце. Комісія наголосила, що допустимий верхній рівень споживання вітаміну D для дорослих та молодих людей старше 11 років становить 100 мкг (4000 МО) на день, і що цю дозу не слід перевищувати. Комісія обговорила вимоги до моніторингу для пацієнтів, у випадку порушення функції нирок або прийому високих доз, і зазначила застереження щодо застосування у людей з певними медичними станами, такими, як саркоїдоз. Комісія погодилась, що якщо люди не впевнені, чи можуть вони приймати вітамін D, їм слід обговорити це із медичним працівником.

Профілактика COVID-19

Для питання профілактики не було знайдено жодних доказів, що мають відношення до протоколу. Комісія обговорила докази зв'язку рівня вітаміну D із COVID-19. Вона погодилась, що низький рівень вітаміну D пов'язаний з більш важкими наслідками COVID-19. Однак, підтвердити причинно-наслідковий зв'язок неможливо, оскільки багато факторів ризику тяжких наслідків COVID-19 є однаковими з факторами ризику низького рівня вітаміну D. Вітамін D є негативним реагентом гострої фази, тобто його концентрація в сироватці падає під час системної запальної реакції, яка може виникнути під час тяжкої хвороби COVID-19. Тому важко зрозуміти, чи низький рівень вітаміну D спричиняє гірші результати або навпаки.

Оскільки, COVID-19 в основному впливає на дихальні шляхи, комісія також прийняла до уваги непрямі оновлені докази швидкого огляду Науково-консультативного комітету з питань харчування (SACN) щодо використання добавок вітаміну D для профілактики гострих інфекцій дихальних шляхів. Вона погодилась, що систематичний огляд та метааналіз Джолліффе та ін. (2020) повідомили про помірний захисний ефект добавок вітаміну D порівняно з плацебо. З аналізу підгруп цей захист був пов’язаний із щоденними дозами від 10 мікрограмів до 25 мікрограмів (400 одиниць до 1000 одиниць) вітаміну D, але не більшими дозами.

Крім того, під час аналізу підгруп захист спостерігався лише у дітей та молодих людей у віці від 1 до 16 років (комісія зазначила, що для COVID-19 гірші результати частіше спостерігаються у дорослого населення старшого віку). Сприятливого впливу на профілактику гострих захворювань респіраторних шляхів не спостерігалося при застосуванні більших доз добавки вітаміну D (понад 25 мікрограмів (1000 одиниць) щодня або більше), коли добавки проводились щотижня або щомісяця, або у дорослих.

Комісія також ознайомилася з оновленими рекомендаціями SACN про те, що споживання вітаміну D 10 мкг (400 одиниць) щодня, як це рекомендується на даний час, може забезпечити деяку додаткову користь у зменшенні ризику гострих інфекцій дихальних шляхів. Однак, вони зазначили, що ця тема постійно переглядається, і ці рекомендації можуть бути оновлені, якщо результати надійних високоякісних РКД нададуть подальші роз'яснення.

На основі прямого огляду доказів NICE та непрямих доказів швидкого огляду SACN щодо вітаміну D при гострій інфекції дихальних шляхів (який не включав COVID-19 як результат), комісія дійшла згоди, що недостатньо доказів для того, щоб рекомендувати добавки вітаміну D виключно для профілактики COVID-19.

На основі прямого огляду доказів NICE, комісія погодилася, що недостатньо доказів, щоб рекомендувати використовувати вітамін D для лікування COVID-19. Вона також погодилась з тим, що рекомендації щодо застосування добавок вітаміну D у лікуванні слід розглядати при появі додаткових доказів. Через відсутність виявлених доказів комісія дала рекомендацію щодо дослідження клінічної ефективності добавок вітаміну D для лікування COVID-19.

INTERIM CLINICAL GUIDANCE FOR ADULTS WITH SUSPECTED OR CONFIRMED COVID-19 IN BELGIUM 1 December 2020; Version 15 Addition 2 December 2020 Version 16 Addition 9 February 2021

https://covid-19.sciensano.be/sites/default/files/Covid19/COVID-19_InterimGuidelines_Treatment_ENG.pdf

Загалом, цинк відіграє важливу роль у захисті слизової оболонки верхніх дихальних шляхів, а також у підтримці цілісності ендотеліальних клітин легеневої тканини. Цинк пригнічує реплікацію вірусів безпосереднім впливом на їх мембрану та блокуванням специфічних ферментів. У випадку з COVID-19 цинк пригнічує РНК-полімеразу, витісняючи іони магнію з активного центру. Ці властивості були продемонстровані на тваринах та ex vivo у культурі клітин. За аналогією з іншими вірусами, такими як SARS-Cov1 або MERS-Cov, це може свідчити про те, що цинк повинен мати такі ж властивості щодо SARS-Cov2 in vivo у людини (Wessels, Rolles & Rink, 2020; Arentz et al., 2020; Skalny i. al, 2020; Razzaque, 2020; Пормохаммад і al, 2020; Мер-Ібаргурен та ін., 2020; Кумар та ін, 2020).

Задокументовані властивості цинку щодо стимуляції імунного захисту під час вірусних інфекцій також можуть бути перенесені на COVID-19. Це стосується пригнічення цинком прозапальних цитокінів, таких як IL6 та TNF, що попереджує лімфопенію та стимулює дозрівання лімфоцитів групи В, які забезпечують вроджений імунітет (Wessels, Rolles & Rink, 2020).

Коментар робочої групи: *В Україні зареєстровані лікарські засоби що містять цинк (моно- та комбіновані полівітамінні препарати) для перорального прийому з АТС кодами A12CB01, A11GB, A12AX, A11AB, A11AA04.*

2.7 Висновки та практичні рекомендації

- Цинк не є панацеєю проти COVID-19.
- За нинішніх умов пандемії усе населення повинно отримувати достатню кількість цинку з їжею під час споживання багатих на цинк продуктів, включаючи м'ясо, яйця, рибу, крупи, зернові продукти та бобові, а також молоко та молочні продукти.
- Особи, які не хворіли на Covid-19, але мають високий ризик інфікування, можуть отримати користь від додаткового прийому препаратів цинку, тривалістю від 3 до 4 тижнів у помірній дозі (10 мг/день), яку коригують відповідно до обставин.
- За даних умов не можна рекомендувати призначення цинку у терапевтичних дозах пацієнтам з хронічними захворюваннями, а також застосування високих доз (більше 20 мг / добу).
- Щодо вакцинації: будь-яке лікування (середня терапевтична доза), розпочате до вакцинації, залишається незмінним. Однак, для уникнення будь-якого можливого впливу на імунну відповідь на вакцину не рекомендовано застосовувати нові препарати та/або коригувати їх дози у термін 2-3 тижні, до та після вакцинації.

Коментар робочої групи: *За прогнозами ВООЗ, для подолання поширення коронавірусу необхідно вакцинувати 60-70% населення світу. Для цього потрібно близько 7,5 млрд доз вакцин. Дозволи, видані FDA, EMA, MHRA, WHO та МОЗ України на екстрене використання вакцин проти COVID-19, є знаковою подією у боротьбі з цією руйнівною пандемією, яка вразила велику кількість людей в усьому світі.*

Назва та компанія виробник вакцини	***Рекомендації EMA станом на 01.03.2021***	***Рекомендації FDA станом на 01.03.2021***	***Рекомендації WHO станом на 01.03.2021***	***Рекомендації Агентства з регулювання ЛЗ та медичних товарів Великої Британії (MHRA) станом на 01.03.2021***	***Рекомендації МОЗ України станом на 01.12.2021***
Вакцина-«Comirnaty» - COVID-19 Pfizer та BioNTech	*Надано умовний дозвіл на продаж, 21.12.2020*	*Дозволено для екстреного використання, грудень 2020*	*Включено в реєстр засобів для використання в надзвичайних ситуаціях, 31.02.2020*	*Надано регуляторне схвалення, 02.12. 2020*	*Дозволена для екстреного використання 22. 02 2021 р*
Вакцина проти COVID-19 Спайквакс	*Надано умовний дозвіл на продаж, 06.01.2021*	*Дозволено для екстреного використання, грудень 2020*	-	*Надано регуляторне схвалення, 08.01.2021*	*- Україна отримує вакцину Спайквакс*

(Spikevax) від Moderna					*(Spikevax) від Moderna безкоштовно у межах програми COVAX*
Вакцина проти COVID-19 AstraZeneca	*Надано умовний дозвіл на продаж, 29.01.2021*	-	*Включено в реєстр засобів для використання в надзвичайних ситуаціях, 15.02.2021*	*Надано регуляторне схвалення, 30.12.2020*	*Дозволена для екстреного використання 20.04. 2021 р*
Вакцина проти COVID-19 ВАКСЗЕВРІЯ (VAXZEVRIA)					*Дозволена для екстреного використання 31.05.2021*
Вакцина проти COVID-19 Janssen Biotech Inc., Janssen від Johnson & Johnson	-	*Дозволена для екстреного використання 27.02. 2020*	-	-	*Дозволена для екстреного використання 02.07.2021*
Коронавак - вакцина для профілактики COVID-19 інактивована Синовак Лайф Саєнсіз Ко., Лтд., Китай			*Дозволена для екстреного використання 01.06 2021 р*		*Дозволена для екстреного використання 09.03 2021 р*
Chadoxi NCOV19 Corona virus vaccine (recombinan) COVISHIELD	-	-	-	-	*Дозволена для екстреного використання 22. 02 2021 р*

Коментар робочої групи: *Наказом МОЗ України від 22.02.2021 № 308 «Про державну реєстрацію лікарського засобу (медичного імунобіологічного препарату) для екстреного медичного застосування» в Україні зареєстровані вакцини для профілактиики COVID-19:*

вакцина CHADOX1 NCOV19 CORONA VIRUS VACCINE (RECOMBINANT), COVISHIELD та вакцина «Comirnaty» - COVID-19 Pfizer та BioNTech

«CLINICAL MANAGEMENT OF COVID-19: INTERIM GUIDANCE 27 MAY 2020, WHO

4. Скринінг та сортування: раннє виявлення хворих на COVID-19

Основна мета глобальних заходів реагування в зв'язку з COVID-19 – уповільнити і зупинити передачу інфекції, знайти, ізолювати і протестувати кожен підозрюваний випадок і забезпечити надання своєчасної та належної допомоги пацієнтам з COVID-19. Рекомендоване місце надання медичної допомоги буде залежати від епідеміологічного сценарію: мова може йти про спеціально призначену медичну установу для пацієнтів з COVID-19, про муніципальну установу або, за відсутності інших можливостей, про лікування вдома. Див. публікацію ВООЗ «Практичні аспекти організації ведення випадків COVID-19 в лікувальних установах і вдома» (33).

√ **Ми рекомендуємо проводити скринінг на COVID-19 усіх осіб в першій точці контакту з системою охорони здоров'я, щоб виявити осіб з підозрою чи підтвердженою інфекцією COVID-19.**

Примітки:

1. Скринінг можна проводити у відділеннях невідкладної медичної допомоги, в амбулаторних відділеннях лікарень і у поліклініках за місцем проживання силами медичних працівників і засобами телемедицини. В умовах спалаху скринінг слід проводити на відстані (> 1м). Використовуйте простий набір питань, заснований на визначенні випадку ВООЗ (Таблиця 2). Найкраще організувати процедури скринінгу в усіх пунктах доступу до медичних послуг і під час заходів з відстеження контактів. У літніх людей та осіб з ослабленим імунітетом може спостерігатися атиповий перебіг без лихоманки і з такими порушеннями, як загальна слабкість, зниження концентрації уваги і фізичної активності, діареєю, втратою апетиту, розвитком делірію (34-36). Таким чином, питання скринінгу можуть потребувати коригування з урахуванням конкретних умов і епідеміологічних міркувань.

2. Особи з симптомами (Таблиця 1), які відповідають визначенню підозрюваної інфекції COVID-19, направляються на відповідний клінічний маршрут. Вони повинні негайно одягти медичну маску і бути розміщеними в окремому приміщенні. У випадку неможливості виділення одномісних приміщень, пацієнтів з однаковим клінічним діагнозом і епідеміологічними факторами ризику розміщують разом, забезпечуючи дистанцію між людьми не менше 1 м. Не слід розміщувати осіб з підозрою на COVID-19 спільно з пацієнтами, які мають підтверджений діагноз (Таблиця 3).

3. У районах ендемічного поширення інших інфекцій, що викликають лихоманку, таких як малярія, денге, туберкульоз (ТБ), тощо в рамках скринінгу, пацієнти з підвищеною температурою тіла повинні проходити обстеження у відповідності зі звичайними протоколами (37-41), незалежно від наявності або відсутності респіраторних симптомів. Коінфекція з COVID-19 цілком можлива.

4. Великі спалахи спостерігалися в установах тривалого догляду (35). Для усіх осіб, які проживають в таких установах та, які контактували з пацієнтом з підтвердженим діагнозом, потрібно активувати клінічний маршрут COVID-19 (Додаток 1), включаючи негайну ізоляцію, тестування і, за необхідності, лікування. Пріоритет в цих умовах слід надавати забезпеченню благополуччя мешканців і захисту медичних працівників, а також дотриманню правил клінічного ведення випадків і КПІЗ з урахуванням стану і прогнозу пацієнта (наприклад, проводити скринінг відвідувачів на COVID-19) (42).

√ На рівні місцевих громад, медичні працівники повинні продовжувати дотримуватись діючих протоколів для розпізнавання та надання необхідної допомоги при інших поширених захворюваннях і небезпечних ознаках, одночасно активуючи клінічний маршрут COVID-19 (включаючи направлення до медичного закладу) при виявленні підозрюваних випадків. Див.

настанову ВООЗ/МФЧК/ЮНІСЕФ «Надання медичної допомоги на рівні місцевих громад, включаючи активну роботу серед населення і проведення кампаній в контексті пандемії COVID-19)» (43).

√ У медичному закладі після скринінгу та ізоляції проводять сортування пацієнтів з підозрою на COVID-19 за допомогою стандартизованого інструменту (наприклад, такого як «Міжвідомчий інтегрований інструмент сортування») і обстеження кожного пацієнта з метою визначення тяжкості захворювання (Таблиця 2).

- Ініціюйте своєчасне надання допомоги пацієнтам з гострими розладами, використовуючи системний підхід, описаний в публікації ВООЗ/МКЧХ «Базова невідкладна допомога» (44, 45).
- Після початкового обстеження, проведення необхідних втручань і стабілізації стану пацієнта, його направляють до місця надання медичної допомоги COVID-19: в межах того ж медичного закладу (у відділення інтенсивної терапії або в палату), до іншої медичної установи, муніципальної установи або додому, відповідно до медичних потреб пацієнта і встановленого клінічного маршруту.

Примітки:

1. Пацієнти з легким і середньо-тяжким перебігом захворювання можуть не потребувати екстреного втручання або госпіталізації; проте, для усіх підозрюваних або підтверджених випадків необхідна ізоляція з метою стримування подальшої передачі вірусу. Рішення про те, де має проводитися спостереження за підозри на COVID-19: в медичному закладі, в муніципальній установі або вдома, слід приймати індивідуально, в кожному конкретному випадку. Це рішення буде залежати від клінічної картини, потреб у підтримуючій терапії, потенційних факторів ризику розвитку тяжких ускладнень, а також домашніх умов, включаючи спільне проживання з вразливими особами.

2. У деяких пацієнтів розвивається тяжка пневмонія, що вимагає кисневої терапії, а у меншості з них захворювання прогресує з розвитком критичного стану з такими ускладненнями, як дихальна недостатність або септичний шок (46, 47) (Таблиця 2). Раннє виявлення пацієнтів з тяжким перебігом захворювання дозволяє швидко почати оптимізовану підтримуючу терапію і своєчасно направляти їх до установи, призначеної відповідно до клінічного маршруту COVID-19 (де є доступ до кисню і респіраторної підтримки).

3. Відомими факторами ризику швидкого погіршення стану, тяжких проявів і/або підвищеної летальності є: літній вік (> 60 років) і НІЗ, такі як серцево-судинні захворювання, цукровий діабет, хронічні захворювання легень, рак і цереброваскулярні порушення (17). Пацієнти з одним або декількома з цих факторів ризику повинні ретельно контролюватися на предмет погіршення стану. Як описано вище, рішення про те, де має проводитися спостереження: в медичному закладі, в муніципальній установі або вдома, слід приймати індивідуально в кожному конкретному випадку. Це рішення буде залежати від клінічної картини, потреб у підтримуючій терапії, факторів ризику і домашніх умов, включаючи спільне проживання з вразливими особами. Такий підхід може також застосовуватися у відношенні до вагітних жінок і у післяпологовому періоді з попередніми або пов'язаними з вагітністю супутніми захворюваннями (наприклад, такими як гестаційна гіпертензія або гестаційний діабет).

4. Діти з підозрою чи підтвердженою інфекцією COVID-19 за можливості повинні перебувати разом з їх піклувальниками (якщо у піклувальників також підозрюється або підтверджено інфекцію COVID-19). Догляд слід забезпечувати в зручних для дітей приміщеннях з урахуванням спеціальних потреб дітей щодо медичної допомоги, харчування, охорони психічного здоров'я та психосоціальної підтримки.

Таблиця 1. Симптоми та фактори ризику, пов’язані з COVID-19

Клінічні прояви	Представлені ознаки та симптоми COVID-19 різняться. У більшості людей спостерігається лихоманка (83-99%), кашель (59-82%), втома (44-70%), анорексія (40-84%), задишка (31-40%),

	міалгії (11-35%). Також повідомлялося про інші неспецифічні симптоми, такі як біль у горлі, закладеність носа, головний біль, діарея, нудота та блювота (17,48-50). Також повідомляється про втрату нюху (аносмія) або втрату смаку (агевзія), що передує появі респіраторних симптомів (19, 51, 52). У людей похилого віку та, зокрема, у пацієнтів із пригніченим імунітетом, можуть спостерігатися нетипові симптоми, такі як втома, зниження уваги, рухливості; діарея, втрата апетиту, марення та відсутність температури (34-36). Такі симптоми, як задишка, лихоманка, шлунково-кишкові розлади (ШКР) симптоми або втома внаслідок фізіологічних адаптацій у вагітних, несприятливих подій вагітності або інших захворювань, таких як малярія, можуть перекриватися симптомами COVID-19 (53). Діти, можливо, не повідомляли про лихоманку або кашель так часто, як дорослі (32).
Фактори ризику тяжкого перебігу захворювання	Вік більше 60 років (збільшується з віком). Основні неінфекційні захворювання - (НІЗ): діабет, гіпертонія, захворювання серцевої системи, хронічні хвороби легень, цереброваскулярні захворювання, хронічні захворювання нирок, імуносупресія та рак пов’язані з вищою смертністю. Куріння.

Таблиця 2. Тяжкість захворювання COVID-19

Легкий перебіг захворювання		Пацієнти з симптомами (Таблиця 1), які відповідають визначенню випадку COVID-19 без ознак вірусної пневмонії або гіпоксії. Дивіться веб-сайт ВООЗ щодо найсвіжіших визначень випадків (1).
Помірний перебіг захворювання	Пневмонія	Підліток або дорослий з клінічними ознаками пневмонії (лихоманка, кашель, задишка, прискорене дихання), але відсутні ознаки тяжкої пневмонії, включаючи $SpO_2 \geq 90\%$ у провітряному приміщенні (54). Дитина з клінічними ознаками нетяжкої пневмонії (кашель або утруднене дихання + прискорене дихання та/або втягування грудної клітки) та відсутністю ознак тяжкої пневмонії. Прискорене дихання (вдих/хв): <2 місяці: ≥ 60; 2-11 місяців: ≥ 50; 1-5 років: ≥ 40 (55). Хоча діагноз можна поставити за клінічними ознаками; візуалізація грудної клітки (рентгенографія, КТ, УЗД) може допомогти у діагностиці та виявити або виключити легеневі ускладнення.
Тяжкий перебіг захворювання	Тяжка пневмонія	Підліток або дорослий з клінічними ознаками пневмонії (лихоманка, кашель, задишка, прискорене дихання) плюс одне з наступного: частота дихання > 30 вдихів/хв; важкий респіраторний дистрес; або $SpO_2 < 90\%$ у провітрюваному приміщенні (54). Дитина з клінічними ознаками пневмонії (кашель або утруднене дихання) + принаймні одне з наступного: • Центральний ціаноз або $SpO_2 < 90\%$; важкий респіраторний дистрес (наприклад, прискорене дихання, бурчання, дуже важке втягування грудної клітки); загальні ознаки небезпеки: неможливість грудного вигодовування або пиття, млявість. непритомність або судоми (55, 56). • Прискорене дихання (при вдихах / хв): <2 місяців: ≥ 60; 2-11 місяців: ≥ 50; 1-5 років: ≥ 40 (55). Хоча діагноз можна поставити за клінічними ознаками; візуалізація грудної клітки (рентгенографія, КТ, УЗД) може допомогти у діагностиці та виявити або виключити легеневі ускладнення.
Патологічний стан	Гострий респіраторний дистрес-синдром (ГРДС) (57-59)	**Початок:** протягом 1 тижня після виявлення клінічної симптоматики (тобто пневмонії), виявлення нових або посилення респіраторних симптомів. **Візуалізація органів грудної клітки** (рентгенографія, КТ або УЗД легень): двобічна інфільтрація, що не може бути пояснена плевральним випотом, колапсом частки або цілої легені, або вогнищевими ураженнями.

		Походження набряку легень: дихальна недостатність не повністю пояснюється серцевою недостатністю або перевантаженням рідиною. Потрібна об'єктивна оцінка (наприклад, ехокардіографія), щоб виключити гідростатичну причину набряку, якщо фактор ризику відсутній. Порушення оксигенації у дорослих (57, 59): • Легкий ГРДС: 200 мм.рт.ст. <PaO_2 / FiO_2 **a** ≤ 300 мм.рт.ст. (з PEEP або CPAP ≥ 5 см H2O). • **b** Помірний ГРДС: 100 мм.рт.ст. <PaO_2 / FiO_2 ≤ 200 мм рт.ст. (з PEEP ≥ 5 см H_2O). • **b** Тяжкий ГРДС: PaO_2 / FiO_2 ≤ 100 мм.рт.ст. (з PEEP ≥ 5см H_2O). **b** Порушення оксигенації у дітей: зверніть увагу на OI та OSI. **c** Використовуйте OI, коли це можливо. Якщо PaO_2 недоступний, визначіть FiO2, підтримуйте SpO_2 ≤ 97% для обчислення співвідношення OSI або SpO_2 / FiO_2: • Дворівневий (NIV або CPAP) ≥ 5 см H_2O через маску для обличчя: PaO_2 / FiO_2 ≤ 300 мм рт.ст. або SpO_2 / FiO_2 ≤ 264. • Легкий ГРДС (інвазивна вентиляція): 4 ≤ OI <8 або 5 ≤ OSI <7,5. • Помірний ГРДС (інвазивна вентиляція): 8 ≤ OI <16 або 7,5 ≤ OSI <12,3. • Тяжкий ГРДС (інвазивна вентиляція): OI ≥ 16 або OSI ≥ 12,3.
Патологічний стан	Сепсис (3, 4)	Дорослі: гостра дисфункція органів, що загрожує життю, спричинена порушенням реакції пацієнта на підозрювану або підтверджену інфекцію. Ознаками дисфункції органів є: змінений психічний стан, утруднене або часте дихання, низьке насичення киснем, зниження виведення сечі, тахікардія, слабкий пульс, холодні кінцівки або низький кров'яний тиск, зміна кольору шкіри, лабораторні дані коагулопатії, тромбоцитопенії, ацидозу, високого рівня лактату або гіпербілірубінемії. Діти: з підозрюваною або підтвердженою інфекцією ≥ 2 вікових критеріїв синдрому системної запальної реакції (ГРДС)[e], з яких має бути аномальна температура тіла або кількість лейкоцитів.
	Септичний шок (3, 4)	Дорослі: стійка гіпотензія, незважаючи на об'ємну ресусцитацію, потреба у вазопресорах для підтримки СрАТ ≥ 65 мм.рт.ст. та рівень лактату в сироватці крові > 2 ммоль/л. Діти: будь-яка гіпотензія САТ <5 центіль або> 2 SD нижче норми за віком або два-три з наступного: змінений психічний статус; брадикардія або тахікардія (ЧСС <90 ударів на хвилину або > 160 ударів на хвилину у немовлят та частота серцевих скорочень <70 ударів на хвилину або> 150 ударів на хвилину у дітей); тривале наповнення капілярів (> 2 сек) або слабкий пульс; прискорене дихання; плямиста або прохолодна шкіра, петехіальна або

		пурпурова висипка; підвищений лактат; зниження діурезу; гіпертермія або гіпотермія (60, 61).

Примітка до Таблиці 2

Інші ускладнення, описані у пацієнтів з COVID-19, включають такі гострі, небезпечні для життя стани: гостра емболія легеневої артерії, гостра коронарна недостатність, гостре порушення мозкового кровообігу і делірій. При наданні допомоги пацієнтам з COVID-19 слід дотримуватися клінічної пильності щодо вищевказаних ускладнень і бути готовими до проведення необхідних діагностичних і лікувальних втручань.

[a] Якщо висота над рівнем моря перевищує 1000 м, слід вносити поправку із застосуванням такої формули: PaO2 / FiO2 x барометричний тиск / 760.

[b] Якщо дані про рівень PaO2 відсутні, про наявність ГРДС можна судити за величиною співвідношення SpO2/FiO2 ≤ 315 (в тому числі у вентильованих пацієнтів).

[c] Індекс оксигенації (OI) - це інвазивне вимірювання ступеня вираженості гіпоксемічної дихальної недостатності, який може бути використаний для прогнозування результатів у дітей. Він розраховується наступним чином: процентний вміст фракції вдихуваного кисню множиться на середній тиск в дихальних шляхах (у мм рт. ст.), поділений на парціальний тиск артеріального кисню (в мм рт. ст.). Індекс насичення киснем (OSI) - це неінвазивний показник, який, як було встановлено, є надійним замінником OI у дітей і дорослих з дихальною недостатністю. При розрахунку OSI у формулі OI замість показника PaO_2 використовується значення насичення крові киснем, виміряний методом пульсоксиметрії (SpO_2).

[d] Шкала SOFA (динамічна оцінка вираженості органної недостатності, діапазон балів варіюється від 0 до 24) – (див. Додаток 4) враховує ступінь дисфункції шести систем органів: дихальної системи (гіпоксемія визначається низьким рівнем PaO_2 / FiO_2), системи згортання крові (низький рівень тромбоцитів), печінки (високий рівень білірубіну), серцево-судинної системи (гіпотонія), центральної нервової системи (низький рівень свідомості, визначений за шкалою коми Глазго) і нирок (знижений діурез або високий рівень креатиніну). Клінічним критерієм сепсису є підвищення показника пов'язаної з сепсисом оцінки SOFA на 2 і більше балів. За відсутності даних можна припустити, що базовий показник дорівнює нулю (62).

[e] Критерії ГРДС: аномальна температура тіла (> 38,5 ° C або <36 ° C); тахікардія з урахуванням вікової норми або брадикардія з урахуванням вікової норми для дітей <1 року; тахіпное з урахуванням вікової норми або потреба в ШВЛ; аномальна лейкоцитарна формула з урахуванням вікової норми або> 10% паличкоядерних форм.

Скорочення: АТ - артеріальний тиск; уд/хв - удари в хвилину; ППДДП (CPAP) - позитивний постійний тиск в дихальних шляхах; КТ - комп'ютерна томографія; FiO2 - вміст кисню у вдихуваному повітрі; СрАТ - середній артеріальний тиск; НІВЛ - неінвазивна вентиляція легень; OI - індекс оксигенації; OSI - сатураційний індекс оксигенації (отриманий з використанням показника SpO2); PaO2 - парціальний тиск кисню в артеріальній крові; ПДКВ (PEEP) - позитивний тиск в кінці видиху; САТ - систолічний артеріальний тиск; СВ - стандартне відхилення; ССЗВ - синдром системної запальної відповіді; SOFA - динамічна оцінка вираженості органної недостатності; SpO2 - насичення крові киснем.

Traitement et prise en charge de l'enfant atteint de la COVID-19: Particularités pédiatriques 16 December 2020, Federal Research Centre Sciensano, Belgium

Сьогодні ми маємо достатньо наукових даних, які показують нам, що більшість дітей, інфікованих ГРВІ-CoV-2, мають дуже сприятливий результат. В даний час захворюваність дітей залишається низькою, а смерть - надзвичайно рідкісна подія. Однак повний спектр інфекції ГРВІ-CoV-2 у дітей віком 0-18 років ще залишається визначити. Згідно з кількома дослідженнями 1-8, діти із супутніми захворюваннями можуть мати схильність до розвитку більш тяжкої форми COVID-19, але потенціал супутніх захворювань як фактора ризику, що сприяє несприятливому результату у дитини, ще не встановлений

Лікування COVID-19 в основному залежатиме від тяжкості захворювання і буде адаптуватися відповідно до нього.

2. Тяжкість захворювання та клінічний спектр Ще не встановлено міжнародного консенсусу щодо категорій тяжкості у дітей з інфекцією ГРВІ-CoV-2. Класифікація, використана нижче, базується на клінічному досвіді та наукових даних, відомих на сьогодні (12,13,16,33,46).

Таблиця 1. Класифікація тяжкості захворювання COVID-19 у дітей

Тяжкість COVID -19	**Симптоми**
Безсимптомний	Інфекція, виявлена під час скринінгу або під час трасування, без будь-яких симптомів.
Легкий	Лихоманка - втома та / або запалення верхніх дихальних шляхів. Немає ознак інфекції нижніх дихальних шляхів: частота дихання нормальна, відсутність задишки, аускультація легенів нормальна, черезшкірне насичення киснем (SpO_2) нормальне, відсутність рентгенологічних змін (якщо проводили візуалізацію).
Помірний	Симптоми, пов'язані із ураженням нижніх дихальних шляхів І АБО Зменшення споживання їжі (потреба в харчовій підтримці), можливі аномалії, пов'язані з COVID-19 на рентгенографіях або ультразвуковому дослідженні грудної клітки. SpO_2 більше або дорівнює 92% в навколишньому повітрі Десатурація кисню, визначена SpO_2 < 92% в навколишньому повітрі
Тяжкий	І / АБО поліпное І / АБО ГРДС, періодичне апное І / АБО Системні симптоми: млявість, судоми, зневоднення
Критичний	ГРДС І / АБО поліорганна недостатність (> 2 органів), пов'язана із сепсисом І / АБО Шок І / АБО кома

Важливо зазначити, що клінічне погіршення може розвинутися протягом другого тижня хвороби.

Клініцисти повинні порадити батькам проконсультуватися ще раз, якщо з'являються такі ознаки:

- задишка
- стійкість або відновлення високої температури тіла
- відмова від їжі

Особливу увагу слід приділити дітям віком до 3 місяців та дітям з відомими основними захворюваннями (див. Вище в список, наданий Sciensano).

«CLINICAL MANAGEMENT OF COVID-19: INTERIM GUIDANCE 27 MAY 2020, WHO

5. Негайне прийняття належних заходів КПІЗ

Контроль та профілактика інфекційних захворювань - це критично важлива і невід'ємна частина клінічного ведення пацієнтів. Найновіші, вичерпні вказівки ВООЗ - див. (63).

Таблиця 3. Як здійснювати заходи КПІЗ для пацієнтів з підозрою чи підтвердженою інфекцією COVID-19 (63)

√ Інструкції для пацієнтів

Попросіть пацієнта з підозрою на інфекцію носити медичну маску і направте його у відокремлену зону, в ідеалі в ізольоване приміщення. Підтримуйте відстань не менше 1 м між пацієнтами. Вказуйте всім пацієнтам на необхідність прикривати ніс і рот під час кашлю або чхання серветкою або ліктьовим згином, викидати серветку відразу після використання в призначений для цього контейнер з кришкою і проводити гігієнічну обробку рук після контакту з виділеннями з дихальних шляхів.

√ Дотримуйтесь стандартних заходів безпеки

При проведенні будь-яких лікувально-діагностичних втручань завжди дотримуйтесь стандартних запобіжних заходів відповідно до результатів оцінки ризику. Ці заходи включають гігієну рук і використання засобів індивідуального захисту (ЗІЗ) за наявності ризику бризок або при контакті з кров'ю, біологічними рідинами, виділеннями (у тому числі з органів дихання) і пошкодженою шкірою пацієнтів. Стандартні запобіжні заходи також включають: належне розміщення пацієнтів; запобігання травми голками або іншими гострими предметами; безпечну утилізацію відходів; очистку і дезінфекцію обладнання; вологе прибирання приміщень. Слід дотримуватися принципів найкращої практики безпечного поводження з медичними відходами, у тому числі пов'язаними з операціями та акушерською допомогою.

√ Застосовуйте запобіжні заходи щодо контактної і крапельної передачі інфекції

При наданні допомоги пацієнтам з підозрою чи підтвердженою інфекцією COVID-19 слід дотримуватися заходів профілактики контактної і повітряно-крапельної передачі інфекції. Запобіжні заходи для захисту від контактної передачі інфекції спрямовані на профілактику інфікування внаслідок контакту із забрудненими поверхнями або обладнанням (наприклад, із забрудненими кисневими трубками / перехідниками).

Ці заходи включають використання рукавичок і одноразових хірургічних халатів. Запобіжні заходи для захисту від крапельної передачі спрямовані на профілактику інфікування через великі краплі рідини, що містять респіраторні віруси, і включають необхідність використання медичної маски і засобів захисту очей. При роботі з пацієнтом на відстані в межах 1 м слід використовувати медичну маску. Якщо надання допомоги пацієнтам з підозрюваним або підтвердженим COVID-19 передбачає близький контакт, необхідно використовувати засоби захисту очей (лицевий щиток або захисні окуляри), оскільки в таких ситуаціях можливе розбризкування виділень. Застосовуйте поєднання ЗІЗ для профілактики контактної і крапельної передачі (медичну маску, засоби захисту очей, рукавички і халат), заходячи в приміщення, де знаходиться пацієнт, і знімайте ЗІЗ після виходу.

Перед використанням ЗІЗ і після їх зняття, а також за показаннями в ході виконання лікувально-діагностичних процедур, відповідно до запропонованих ВООЗ «П'яти моментів для гігієни рук» (64), виконуйте ретельну гігієнічну обробку рук з використанням спиртовмісних засобів, а за наявності видимих забруднень - мийте руки водою з милом з наступним застосуванням одноразового рушника. По можливості слід використовувати одноразове або спеціально виділене для інфікованих хворих обладнання (наприклад, фонендоскопи, манжети для тонометра, пульсоксиметри та термометри). За необхідності використовувати один і той же

інструмент для різних пацієнтів, необхідно кожен раз очищати і дезінфікувати його перед застосуванням у іншого пацієнта. Простежте, щоб медичні працівники уникали забруднення предметів, які прямо не відносяться до надання допомоги пацієнтам (наприклад, дверних ручок і перемикачів); слід по можливості не торкатися очей, носа і рота руками, якщо є ймовірність забруднення, незалежно від того, використовують вони рукавички чи ні.

Розміщуйте всіх пацієнтів в одномісних приміщеннях або в групах з одним і тим же діагнозом: особи з підозрою на інфекцію, ймовірні випадки, підтверджені випадки. Таким чином, угрупування пацієнтів проводиться за клінічним діагнозом з урахуванням епідеміологічних факторів ризику. Всі пацієнти повинні перебувати на відстані не менше 1 м один від одного. Осіб з підозрюваною або ймовірною інфекцією COVID-19 не слід розміщувати сумісно з пацієнтами з підтвердженим діагнозом. Обмежте пересування пацієнтів на території установи і стежте за тим, щоб, виходячи за межі своєї палати, пацієнти одягали медичну маску.

√ Застосовуйте запобіжні заходи для захисту від повітряної передачі інфекції при виконанні процедур, пов'язаних з утворенням аерозолів.

При проведенні процедур, що супроводжуються утворенням аерозолів (інтубація трахеї, неінвазивна вентиляція легень, трахеотомія, серцево-легенева реанімація, ручна вентиляція легень перед інтубацією та бронхоскопія) (63), а також в умовах, коли такі процедури часто виконуються, слід застосовувати заходи захисту не від крапельної, а від повітряної передачі інфекції в поєднанні із заходами профілактики контактної передачі. Використовуйте відповідні ЗІЗ, включаючи рукавички, хірургічні халати з довгими рукавами, засоби захисту очей і протиаерозольні респіратори (N95 та аналогічний, або більш високого класу захисту), які пройшли перевірку на щільність прилягання. Регулярну перевірку на щільність прилягання не слід плутати з перевіркою користувачем на герметичність перед кожним використанням. За можливості, процедури, пов'язані з утворенням аерозолів, необхідно виконувати в добре провітрюваних ізольованих приміщеннях, тобто в приміщеннях, в яких підтримується негативний тиск і забезпечується 12-кратний повітрообмін в годину або мінімум 160 л / с на пацієнта в приміщеннях з природною вентиляцією. Уникайте присутності в приміщенні осіб, які не беруть участі в проведенні процедури. Протягом всього періоду штучної вентиляції легень пацієнт повинен знаходитися в приміщенні того ж типу.

З огляду на можливий ризик утворення аерозолів при проведенні високопоточної назальної оксигенотерапії (HFNO), НІВЛ, включаючи систему бульбашкового CPAP, ці методи слід використовувати із застосуванням заходів попередження повітряної передачі інфекції до тих пір, поки не будуть отримані більш точні результати оцінки безпеки. Є недостатньо фактичних даних для доказу того, що застосування небулайзерів призводить до утворення аерозолю, що корелює з передачею COVID-19. Необхідне проведення подальших досліджень.

Примітка: в ситуаціях можливої коінфекції ТБ можуть бути необхідні особливі додаткові заходи (65).

6. Лабораторна діагностика

З додатковою інформацією можна ознайомитися в опублікованих вказівках ВООЗ щодо збору, обробки і лабораторного дослідження зразків, а також в публікації ВООЗ «Настанова щодо стратегії лабораторного тестування на COVID-19» (66).

√ В усіх підозрюваних випадках рекомендується взяття зразків з верхніх дихальних шляхів (ВДШ) - назофарингеальних та орофарингеальних - з подальшою постановкою полімеразної ланцюгової реакції зі зворотною транскрипцією (RT-PCR); при збереженні клінічної підозри і негативному результаті тестування зразків з ВДШ, слід брати проби з нижніх дихальних шляхів (НДШ), якщо це не становить труднощів (наприклад, зразки мокротиння або з

ендотрахеального аспірату/бронхоальвеолярного лаважу у пацієнтів на ШВЛ). При наявності клінічних показань, слід провести додаткове лабораторне тестування на інші респіраторні віруси та бактерії.

X Застосування тестів на антитіла до SARS-CoV-2 для діагностики поточної інфекції COVID-19 не рекомендується.

Примітки:

1. Для збору зразків необхідно використовувати відповідні ЗІЗ (запобіжні заходи для захисту від крапельної і контактної передачі інфекції при заборі зразків з ВДШ; запобіжні заходи для захисту від повітряної передачі при заборі матеріалу з НДШ). Для збору зразків з ВДШ слід використовувати вірусні зонд-тампони (стерильний дакрон або віскоза, але не бавовна) і вірусне транспортне середовище. Не слід брати матеріал з ніздрів або з поверхні глоткових мигдалин. У пацієнта з підозрою на COVID-19, особливо з пневмонією або у тяжкому стані, не можна виключити наявність інфекції на основі лише одного зразка з ВДШ: рекомендується зібрати додаткові зразки з ВДШ і НДШ. Матеріал з НДШ (на відміну від ВДШ) з більшою ймовірністю і протягом більш тривалого часу буде демонструвати позитивний результат. Клініцисти можуть прийняти рішення забирати матеріал тільки з НДШ, якщо це легко можна реалізувати (наприклад, у пацієнтів на ШВЛ). Слід уникати штучної стимуляції відхаркування мокротиння через ризик аерозольної передачі інфекції.

2. У госпіталізованих пацієнтів з підтвердженим діагнозом COVID-19 за наявності клінічних показань можна здійснювати повторне взяття зразків з ВДШ і НДШ, однак це більше не є обов'язковою умовою для зняття запобіжних заходів у зв'язку з COVID-19. Частота збору зразків залежить від місцевих епідемічних показників і наявності ресурсів.

√ Залежно від місцевих епідеміологічних факторів і клінічної симптоматики, слід проводити тестування на наявність іншої інфекції (наприклад, малярії, денге, черевного тифу).

Примітки:

1. У пацієнтів з COVID-19 виявлялися інші респіраторні інфекції, що протікають паралельно (вірусні, бактеріальні та грибкові) (67). Іншими словами, позитивний результат тесту на інший збудник не виключає інфікування COVID-19 і навпаки. На даному етапі необхідно у всіх підозрілих випадках проводити детальні мікробіологічні дослідження. Так, можна провести дослідження матеріалу як з ВДШ, так і з НДШ на інші респіраторні віруси, такі як віруси грипу A і B (включаючи зоонозний грип A), респіраторно-синцитіальний вірус, віруси парагрипу, риновіруси, аденовіруси, ентеровіруси (наприклад, EVD68), метапневмовірус людини і ендемічні коронавіруси людини (HKU1, OC43, NL63 і 229E). Зразки з НДШ також можуть бути досліджені на бактеріальні патогени, в тому числі Legionella pneumophila.

2. У ендемічних районах малярії пацієнтів з лихоманкою слід обстежити на наявність малярії або інших супутніх інфекцій за допомогою сертифікованих швидких діагностичних тестів (ШДТ) або шляхом взяття товстих і тонких мазків крові, і за необхідності призначати відповідне лікування (68). В ендемічних регіонах при проведенні диференціальної діагностики гарячкових станів, особливо за наявності тромбоцитопенії, також слід розглядати можливість арбовірусної інфекції (денге /чикунгунья) (37). Тут також може спостерігатися асоційована інфекція з COVID-19. Позитивний діагностичний тест на денге (наприклад, ШДТ) не виключає необхідність тестування на COVID-19 (69). При підозрі на ТБ візьміть пробу мокротиння, дотримуючись особливих правил (збір проби на відкритому повітрі, поза будинком і бажано поза приміщеннями медичного закладу, на відстані від інших людей) (38). Під час взяття проби співробітник не повинен перебувати поруч з пацієнтом.

√ У пацієнтів з тяжким або критичним перебігом COVID-19 проводиться бактеріологічне дослідження крові (посів), в ідеалі до початку антимікробної терапії (3).

Traitement et prise en charge de l'enfant atteint de la COVID-19: Particularités pédiatriques 16 December 2020, Federal Research Centre Sciensano, Belgium

6. Діагностика

Місцеві загальні рекомендації щодо інфекцій нижніх дихальних шляхів для проведення рентгенологічних досліджень, аналізів крові та бактеріологічних / вірусологічних досліджень застосовувати до дітей, інфікованих ГРВІ-CoV-2 (12, 15).

Мікробіологічні дослідження не дуже специфічні і не показані дітям у легких або середніх випадках (за винятком виключення іншого діагнозу).

Помірні випадки: нормальні або знижені лейкоцити (особливо лімфопенія); тромбоцитопенія, нормальний або підвищений СРБ.

Важкі випадки: Порушені гази крові (гіпоксемія +/- гіперкапнія), підвищення рівня трансаміназ, КФК, ЛДГ - Порушення коагуляції (збільшення d-димерів) збільшення тропонінів, феритину, СРБ та NT-pro BNP у разі MIS-C. •

- Візуалізація:

У дітей звичайні рентгенологічні дослідження та КТ грудної клітки (у всіх дітей з інфекцією нижніх дихальних шляхів) не рекомендуються. Ці обстеження слід проводити лише для того, щоб відповісти на конкретне питання клініциста (наприклад, виключити бактеріальну суперінфекцію, плевральний випіт або пневмоторакс). У деяких випадках проведення рентгенографії грудної клітки або КТ грудної клітки може бути корисним для постановки діагнозу COVID-19 (серйозна клінічна підозра та мазок на ГРВІ-CoV-2 в процесі або негативний), щоб дозволити сегрегацію хворих на COVID-19. Однак рентгенологічні дослідження під час інфекції ГРВІ-CoV-2 є значно менш специфічними для дітей, ніж для дорослих (35,47).

- Мікробіологія:

Серйозні інфекції нижніх дихальних шляхів під час COVID-19 рідкісні у дітей. Потрібно розглянути ретельний мікробіологічний діагноз у разі виникнення важкої картини, щоб переконатися, що причину слід шукати не в іншому місці, окрім як лише в зараженні ГРВІ-CoV-2, а також бактеріальні суперінфекції. Симптоми, що імітують COVID-19, були описані у пацієнтів з важкою інфекцією Mycoplasma pneumoniae.

Таблиця 3 Вказівки щодо подальших досліджень

Дослідження у разі госпіталізації помірних, важких або критичних випадків	
Гематологічні / біохімічні дослідження	Повний аналіз крові, СРБ, ниркова та печінкова функції, феритин, СРК тропоніни, LDH, коагуляція (D-димери включені)
Мікробіологічні дослідження	Посів крові, АНП

Візуалізація

Рентгенологічне дослідження грудної клітки та КТ грудної клітки для оцінки в кожному конкретному випадку

	У разі клінічного погіршення стану пацієнта
Мікробіологічні дослідження	Щоб виключити суперінфекцію / коінфекцію
Гематологічні дослідження /	СРБ, ниркова функція, функція печінки,

Біохімія	тропоніни, феритин, LDH, CPK, коагуляція (D-димери-фібриноген, PT, PTT), NT-pro BNP (протромбіновий час (PT), частковий (парціальний) тромбопластиновим час (PTT), D-димеру, фібриноген Розгляньте імунологічні тести перед початком специфічного лікування.
Електрокардіограма (ЕКГ)	ЕКГ та ехокардіографія

«CLINICAL MANAGEMENT OF COVID-19: INTERIM GUIDANCE 27 MAY 2020, WHO

7. Ведення випадків COVID-19 при легкому перебігу захворювання: симптоматичне лікування

Пацієнти з легкою формою захворювання можуть виявлятися при зверненні до відділення невідкладної допомоги, установ первинної медико-санітарної допомоги / амбулаторного відділення лікарні, в ході проведення виїзних заходів в громадах, таких як відвідування на дому, або методами телемедицини.

√ Ми рекомендуємо ізолювати пацієнтів з підозрюваною або підтвердженою інфекцією COVID-19 з легким перебігом захворювання для профілактики передачі вірусу відповідно до прийнятого клінічного маршруту COVID-19. Ізоляція може забезпечуватися в спеціально призначеному медичному закладі, муніципальній установі або вдома (самоізоляція).

Примітки:

1. У районах поширення інших ендемічних інфекцій, що викликають лихоманку (таких як малярія, денге та ін.), пацієнти з підвищеною температурою тілаповинні проходити обстеження і отримувати лікування виявлених інфекцій відповідно до рутинних протоколів (37, 40), незалежно від наявності або відсутності респіраторних симптомів. Коінфекція з COVID-19 цілком можлива.

2. Рішення про те, де саме спостерігати пацієнта з підозрою на легку форму COVID-19: в медичній установі, муніципальній установі або вдома, має прийматися в кожному конкретному випадку з урахуванням локального клінічного маршруту COVID-19. Це рішення також залежить від клінічної картини, потреби в підтримуючій терапії, потенційних факторів ризику розвитку тяжких ускладнень і домашніх умов, включаючи спільне проживання з вразливими особами.

3. Додаткові відомості з питань ведення пацієнтів на дому в умовах самоізоляції - див. «Догляд на дому за пацієнтами зі слабо вираженими симптомами COVID-19 і тактика ведення контактних осіб» (70).

√ Ми рекомендуємо призначати пацієнтам з легким перебігом COVID-19 симптоматичне лікування: жарознижуючі засоби при лихоманці і для послаблення болю, комплексне харчування і підтримку водного балансу.

Примітка:

В даний час немає доказів, що вказують на виникнення у пацієнтів з COVID-19 тяжких побічних явищ в результаті застосування нестероїдних протизапальних препаратів (71).

√ Проінформуйте пацієнтів з легким перебігом COVID-19 про ознаки ускладнень, що вимагають негайного звернення за медичною допомогою.

Примітка:

Пацієнти з факторами ризику тяжкого перебігу хвороби повинні перебувати під пильним наглядом з урахуванням можливого ризику погіршення стану. Якщо у них з'являються тривожні симптоми (наприклад, запаморочення, утруднення дихання, біль у грудях, зневоднення і ін.), вони повинні негайно звертатися за медичною допомогою відповідно до встановленого клінічного маршруту COVID-19. Піклувальники, які здійснюють догляд за дітьми з легкою формою COVID-19, повинні своєчасно виявляти симптоми клінічного погіршення, що вимагають термінового медичного обстеження. До них відносяться утруднене, часте або поверхневе дихання (для немовлят: стогнуче дихання, відмова від грудей), ціаноз губ або всього обличчя, біль або відчуття здавлення в грудях, сплутаність свідомості, аномальна сонливість / повна відсутність активності під час неспання, нездатність пити. Розгляньте можливість застосування альтернативних методів, наприклад таких, як телефонні опитування, засоби телемедицини або громадські групи активної роботи з населенням, щоб допомогти забезпечити спостереження за пацієнтами (72).

X Ми рекомендуємо не призначати пацієнтам з легким перебігом COVID-19 антибіотики в лікувальних або профілактичних цілях.

Примітка:

Слід не допускати широкого застосування антибіотиків, оскільки їх вживання може призвести до підвищення рівня бактеріальної резистентності, що позначиться на тягарі хвороб і смертності населення під час пандемії COVID-19 і в наступний період (73, 74).

HOME CARE FOR PATIENTS WITH SUSPECTED NOVEL CORONAVIRUS (NCOV) INFECTION PRESENTING WITH MILD SYMPTOMS AND MANAGEMENT OF CONTACTS: INTERIM GUIDANCE, 20 JANUARY 2020, WHO

Вступ

ВООЗ розробила цю настанову для задоволення потреби в настановах щодо безпечного догляду в домашніх умовах за пацієнтами із підозрою на COVID-19, які мають легку симптоматику, та для заходів охорони здоров'я, пов'язаних із веденням їхніх контактів.

Цей документ було адаптовано з настанови щодо близькосхідного коронавірусного респіраторного синдрому (MERS-CoV), опублікованої у червні 2018 р. та підкріплено на основі доказових рекомендацій, опублікованих ВООЗ, включаючи запобігання інфекціям та боротьбу з гострими респіраторними захворюваннями в системі охорони здоров'я, та на основі поточної інформації про COVID-19.

Ці короткі настанови були оновлені актуальною інформацією та призначені для професіоналів з управління громадським здоров’ям, КПІЗ, управлінців у сфері охорони здоров'я та медичних працівників при вирішенні питань, пов’язаних із домашнім доглядом за пацієнтами із підозрою на COVID-19, які мають легку симптоматику та можуть управляти своїми контактами.

Догляд в домашніх умовах пацієнтів із підозрою на COVID-19, які мають легкі симптоми

ВООЗ рекомендує ізоляцію та стаціонарний догляд у медичному закладі за всіма медично підтвердженими випадками. ВООЗ рекомендує госпіталізувати усіх осіб із підозрою на COVID-19, які мають тяжку гостру респіраторну інфекцію. Крім того, за пацієнтами із легким захворюванням та відсутністю факторів ризику можна доглядати в домашніх умовах.

У будь-якій з цих ситуацій пацієнтів з легкими симптомами і без основних хронічних захворювань - таких як легеневі або серцево-судинні захворювання, ниркова недостатність або імунодефіцитні стани, що піддають пацієнта підвищеному ризику розвитку ускладнень, - можуть

лікуватися в домашніх умовах. Це рішення вимагає ретельного клінічного розгляду та повинно бути підкріплене оцінкою безпеки домашнього середовища пацієнта.

Якщо це можливо, слід встановити комунікаційний зв'язок з медичною службою чи медичним персоналом або з обома службами протягом періоду догляду на дому до повного усунення симптомів пацієнта. Для визначення тривалості запобіжних заходів щодо ізоляції вдома потрібна більш вичерпна інформація про COVID-19 та його передачу.

Пацієнтів та членів сім'ї слід інформувати щодо особистої гігієни, основних заходів КПІЗ та про те, як максимально безпечно доглядати за особою, у якої підозрюється COVID-19, щоб запобігти поширенню інфекції через побутові контакти. Пацієнтам та членам сім'ї слід надавати постійну підтримку та інформацію, а моніторинг повинен тривати протягом тривалості догляду вдома. Члени домогосподарств повинні дотримуватися наступних рекомендацій:

- Пацієнта слід розмістити у добре провітрюваному приміщенні.
- Слід обмежити кількість осіб, які проводять догляд за пацієнтом - призначте одну особу, яка не входить до групи ризику розвитку ускладнень. Відвідування забороняються.
- Члени домогосподарств повинні перебувати в окремій кімнаті або, якщо це неможливо, підтримувати відстань не менше одного метра від пацієнта (наприклад, спати в окремому ліжку).
- Слід обмежити рух пацієнта та мінімізувати загальний простір (переконайтесь, що загальні приміщення (наприклад, кухня, ванна кімната) добре провітрюються (наприклад, тримайте вікна відкритими).
- Особа, яка проводить догляд, повинна носити медичну (хірургічну) маску, що прикриває рот і ніс, коли знаходиться в одній кімнаті з хворим. При носінні маски до неї не слід торкатися. Якщо маска стане вологою або забрудниться, її потрібно негайно змінити. Слід використовувати виключно одноразові маски та проводити гігієну рук після їх зняття.
- Слід проводити гігієну рук (2), після будь-яких контактів із хворим або його найближчим оточенням. Практику гігієни рук, шляхом їх миття з милом і водою, слід виконувати до і після приготування їжі, перед вживанням їжі, після відвідування туалету та кожного разу, коли руки видимо забруднені. Якщо руки видимо чисті, для гігієни рук рекомендовано використовувати спиртовмісний антисептик для рук.
- Для висушування рук після миття з милом та водою, рекомендовано використовувати одноразові паперові рушники. Якщо паперові рушники недоступні, слід забезпечити кожного члена домогосподарства індивідуальним тканинним рушником і змінювати їх, як тільки вони стають вологими.
- Слід дотримуватися респіраторної гігієни і етикету кашлю - прикривайте рот і ніс під час кашлю або чхання за допомогою одноразових паперових або тканинних серветок, які перед повторним використанням слід випрати. У разі відсутності серветок, слід чхати і кашляти в згин ліктя. Після кожного акту кашлю або чхання слід провести гігієнічну обробку рук (миття з милом і водою або обробка спиртовмісним антисептиком).
- Необхідно відмовитися від багаторазового використання тканин та інших багаторазових матеріалів для гігієни рота або носа. Якщо це неможливо, відповідним чином очищайте їх після використання (наприклад, періть хусточки, використовуючи звичайне мило або миючий засіб та воду).
- Слід уникати прямого незахищеного контакту з біологічними рідинами хворого - використовуйте одноразові медичні рукавички (бажано нітрилові) для проведення догляду за ротовою порожниною та при поводженні з фізіологічними випорожненнями і медичними відходами. До та після зняття медичних рукавичок слід провести практику гігієни рук.
- Рукавички, тканини, маски та інші відходи, які утворилися внаслідок догляду за хворим, слід розміщувати в окремому контейнері (поліетиленовому пакеті) в тому ж приміщенні, в якому знаходиться хворий, до їх утилізації.
- Слід уникати інших видів можливого потрапляння біологічних рідин хворого або забруднених ним предметів у безпосереднє оточення здорових (наприклад, уникайте обміну

зубними щітками, цигарками, спільного користування посудом і постільною білизною). Посуд після індивідуального використання необхідно мити з милом або миючим засобом та водою і використовувати повторно (викидати/утилізувати посуд не слід).

- Необхідно щодня очищати і дезінфікувати поверхні в найближчому оточенні хворого (наприклад, приліжкові тумбочки) звичайним побутовим мийно-дезінфікуючим засобом.
- Слід очищати і дезінфікувати поверхні ванної та туалету щонайменше один раз на день звичайним побутовим мийно-дезінфікуючим засобом.
- Прати одяг, постільну білизну, рушники для ванни та рук хворих необхідно, використовуючи звичайне мило та воду. Для машинного прання рекомендовано встановлювати температурні режими 60 - 90° С і використовувати звичайні пральні порошки. Після прання будь-які речі слід ретельно висушити. Забруднену білизну дозволено збирати в загальний мішок для білизни. Заборонено струшувати брудну білизну. Необхідно уникати прямого контакту шкіри та одягу із забрудненою білизною.
- Слід використовувати одноразові медичні рукавички та одноразовий фартух (наприклад, виготовлений з целофану) при очищенні і дезінфекції поверхонь, одягу чи білизни, що забруднені біологічними рідинами хворого. До та після зняття медичних рукавичок слід провести практику гігієни рук. Особи, які мають симптоми хвороби, мають залишатися вдома до тих пір, поки у них не буде доведено відсутність хвороби на підставі клінічних та/або лабораторних результатів.
- Усі члени домогосподарства вважаються контактними особами.
- Якщо у члена домогосподарства виникають симптоми гострої респіраторної інфекції, включаючи лихоманку, кашель, біль у горлі та утруднене дихання, до нього мають застосовуватися заходи як до підозрілого щодо інфікування SARS-CoV-2.

Тактика ведення контактних осіб

Особи (включаючи піклувальників та медичні служби), які знаходились поруч з особами з підозрою на COVID-19, вважаються контактними особами, і їм рекомендується стежити за станом здоров'я протягом 14 днів з останнього дня можливого контакту та негайно звернутися до лікаря, як тільки у них з’являться будь-які симптоми, особливо підвищення температури тіла, респіраторні симптоми такі, як кашель, задишка або діарея.

Для всього періоду спостереження слід встановити спосіб спілкування піклувальників із медичним працівником. Крім того, медичний персонал повинен регулярно перевіряти стан здоров'я контактних осіб по телефону, або, якщо це можливо, шляхом щоденних відвідувань, та за необхідності можна проводити специфічні діагностичні тести.

Медичний працівник повинен заздалегідь давати вказівки контактним особам щодо того, коли та куди звертатись за допомогою, якщо вони захворіли, найбільш підходящий спосіб транспортування, який слід використовувати, коли та куди входити до призначеного закладу охорони здоров’я, а також яких заходів КПІЗ слід дотримуватися.

- Слід повідомити заклад охорони здоров'я, що контактна особа з симптомами COVID-19 направлена до їх закладу.
- Під час транспортування пацієнт має перебувати у медичній масці, якщо відсутні протипоказання до її носіння.
- Необхідно уникати громадського транспорту при переміщенні до закладу охорони здоров'я:
  - при показах: викликати екстрену медичну допомогу або
  - транспортувати особу на приватному транспортному засобі, при цьому, якщо це можливо, відкрити вікна транспортного засобу.
- Пацієнту слід порадити, якщо дозволяє його/її стан, дотримуватись респіраторної гігієни і етикету кашлю, гігієни рук; стояти або сидіти від інших на відстані один метр або більше.

- Належної гігієни рук мають дотримуватися пацієнт, контактні особи і особи, які проводять догляд.
- Будь-які поверхні, які під час транспортування видимо або потенційно забруднені біологічними виділеннями або рідинами пацієнта, повинні бути очищені та продезинфіковані.

«CLINICAL MANAGEMENT OF COVID-19: INTERIM GUIDANCE» 27 MAY 2020, WHO

8. Ведення пацієнтів з COVID-19 при середньо-тяжкому перебігу захворювання: лікування пневмонії

Пацієнти із захворюванням середньої тяжкості можуть виявлятися при зверненні до відділення екстреної допомоги, установ первинної медичної допомоги / амбулаторного відділення лікарні, в ході проведення виїзних заходів в громадах, таких як відвідування на дому, або методами телемедицини. Визначення терміну «пневмонія» наведено в Таблиці 2.

√ Ми рекомендуємо ізолювати пацієнтів з підозрою чи підтвердженою інфекцією COVID-19 з середньо-тяжким перебігом (пневмонія) для стримування передачі вірусу. Пацієнти із захворюванням середньої тяжкості можуть не потребувати екстрених втручань або госпіталізації; проте, в усіх підозрюваних або підтверджених випадках необхідна ізоляція.

- Місце ізоляції (в медичному закладі, в муніципальній установі або вдома) буде залежати від встановленого клінічного маршруту COVID-19.
- Рішення про місце ізоляції слід приймати індивідуально з урахуванням клінічної картини, потреб у підтримуючій терапії, потенційних факторів ризику розвитку тяжких ускладнень і домашніх умов, включаючи спільне проживання з вразливими особами.
- Для пацієнтів з високим ризиком погіршення стану віддається перевага ізоляції у стаціонарі.

Примітка:

У районах з іншими ендемічними інфекціями, що викликають лихоманку (наприклад, малярія, денге та ін.), пацієнтів з підвищеною температурою слід перевірити та лікувати від цих ендемічних інфекцій за звичайними протоколами (37, 40, 41), незалежно від наявності респіраторних ознак та симптомів. Можлива коінфекція COVID-19.

X Ми рекомендуємо не призначати антибіотики пацієнтам з підозрою чи підтвердженою інфекцією COVID-19 з середньо-тяжким перебігом за відсутності клінічної підозри на бактеріальну інфекцію.

Примітки:

1. При COVID-19 вторинна бактеріальна інфекція розвивається рідко. За результатами нещодавно виконаного систематичного огляду, лише у 8% пацієнтів, госпіталізованих з COVID-19, в період перебування в стаціонарі розвивалася бактеріальна або грибкова коінфекція (75).

2. Для літніх осіб, особливо які проживають в будинках тривалого догляду, і для дітей у віці до 5 років допустимо проведення емпіричної антибіотикотерапії проти можливої пневмонії (73, 74). Якщо пацієнти не госпіталізовані, оптимальним варіантом є застосування антибіотиків групи Access за класифікацією AWaRe (таких як амоксицилін/клавуланова кислота), а не антибіотиків широкого спектру дії (групи Watch та Reserve) (76).

COVID-19 RAPID GUIDELINE: ANTIBIOTICS FOR PNEUMONIA IN ADULTS IN HOSPITAL NICE GUIDELINE PUBLISHED: 9 October 2020

Настанова для прийняття рішення щодо використання антибіотиків

2.1. Розгляньте настанову для прийняття рішення щодо використання антибіотиків:

- мікробіологічні зразки для звичайного посіву та чутливості (наприклад, проба мокротиння або аспірату трахеї, посів крові)
- аналіз полімеразної ланцюгової реакції SARS-CoV2 (аспірат носоглотки, мазки з носа та горла або зразок з нижніх дихальних шляхів, якщо це можливо); дивитися https://www.gov.uk/government/publications/wuhan-novel-coronavirus-guidance-for-clinical-diagnostic-laboratories
- візуалізація грудної клітки (рентген, КТ або ультразвук)
- загальний аналіз крові
- тести на легіонели та пневмококові антигени (аналіз сечі).

2.2. Немає достатніх доказів для того, щоб рекомендувати рутинне тестування на прокальцитонін для прийняття рішення щодо антибіотиків. Центрам, які вже використовують тести на прокальцитонін, пропонується брати участь у дослідженнях та зборі даних.

Тести на прокальцитонін можуть бути корисними для виявлення наявності бактеріальної інфекції. Однак незрозуміло, чи додають вони користі понад те, що пропонується в рекомендації 2.1. для прийняття рішення щодо використання антибіотиків. Найбільш прийнятний поріг для прокальцитоніну також не визначений.

2.3. Майте на увазі, що високий рівень С-реактивного білка не обов'язково свідчить про те, що пневмонія зумовлена бактеріями, а не COVID-19.

Опубліковані дані та клінічні висновки свідчать про те, що у багатьох пацієнтів з COVID-19 підвищений рівень С-реактивного білка, що не обов'язково свідчить про наявність бактеріальної інфекції.

3. Початковий підхід до вибору лікування антибіотиками

3.1. Майте на увазі, що:

- Коли у пацієнта вперше спостерігається підозра на пневмонію, важко розпізнати пневмонію COVID-19 від бактеріальної пневмонії лише за клінічними ознаками (див. рекомендації 4.2 та 4.3).
- Під час пандемії COVID-19 на сьогоднішній день більшість пневмоній були вірусними. На сьогоднішній день дані свідчать про те, що бактеріальна коінфекція спостерігається менш ніж у приблизно 10% пацієнтів з COVID-19. Але пацієнти, які перебувають у реанімаційних відділеннях, мають підвищену ймовірність бактеріальної інфекції порівняно з пацієнтами в інших лікарняних палатах чи закладах.
- Оскільки пневмонія COVID-19 спричинена вірусом, антибіотики неефективні, якщо немає бактеріальної коінфекції.
- Неправильне використання антибіотиків може зменшити їх доступність, а рутинне застосування може призвести до інфекції Clostridioides difficile та стійкості до антимікробних препаратів.

Коли починати антибіотики

3.2. Якщо є впевненість, що клінічні особливості типові для COVID-19, розумно не починати емпіричні антибіотики.

3.3. Емпіричні антибіотики слід розпочинати, якщо є клінічні ознаки бактеріальної інфекції, включаючи характерні симптоми та дані візуалізації грудної клітини. Кількість нейтрофілів, що виходить за межі норми, або консолідація крупозних зображень на рентгенограмі грудної клітини, може свідчити про наявність бактеріальної інфекції, але їх відсутність не виключає її.

Коли було прийнято рішення про початок прийому антибіотиків:

- Почніть емпіричне лікування антибіотиками якомога швидше після встановлення діагнозу пневмонії, і, звичайно, протягом 4 годин.
- Не чекайте результатів мікробіологічних досліджень.
- Почніть лікування протягом 1 години, якщо у пацієнта є підозра на сепсис та його стан відповідає будь-якому з критеріїв високого ризику, зазначеному у https://www.nice.org.uk/guidance/ng51

Вибір антибіотиків

3.4. Для прийняття рішень щодо призначення антибіотиків використовуйте:

- призначення антибіотиків Таблиця 1 для пацієнтів із підозрою на позалікарняну пневмонію (тобто пневмонію, що розвинулася до або протягом 48 годин після поступлення до ЗОЗ)
- призначення антибіотиків Таблиця 2 для пацієнтів із підозрою на госпітальну пневмонію (тобто пневмонію, що розвивається через 48 годин або більше після поступлення до ЗОЗ, і яка не була ідентифікована при госпіталізації).

3.5. Вибираючи антибіотики, враховуйте:

- місцеві дані про антимікробну стійкість та
- наявність інших факторів.

3.6. Для пацієнтів, які вже приймають антибіотик, розпочатий амбулаторно з підозрою на пневмонію:

- переглянути вибір антибіотика та
- змінити антибіотик відповідно до призначення антибіотиків Таблиця 1, якщо це доречно.

3.7 . Призначайте пероральні антибіотики, якщо пацієнт може приймати пероральні лікарські засоби, і його стан недостатньо важкий, щоб потребувати внутрішньовенних антибіотиків.

3.8 . Зверніться за консультацією до фахівця з лікування антибіотиками для пацієнтів, які:

- мають ослаблений імунітет;
- мають в анамнезі інфікування резистентними мікроорганізмами;
- мають в анамнезі повторні інфекційні загострення захворювань легень;
- вагітні;
- перебувають у критичному стані.

Таблиця 1. Антибіотики для людей віком від 18 років із підозрою на позалікарняну пневмонію (змінено 9 жовтня 2020)

Антибіотики та дозування (пероральні дози призначені для негайного вивільнення)

Емпіричне лікування	**Антибіотики та дозування (пероральні дози призначені для лікарських засобів з негайним вивільненням)**
Пероральні антибіотики при середньому або тяжкому перебігу пневмонії	Варіанти включають: Доксициклін: 200 мг у перший день, потім 100 мг один раз на день Ко-амоксиклав: 500 мг / 125 мг тричі на день з Кларитроміцин: 500 мг двічі на день У випадку тяжкої пневмонії та якщо інші варіанти неможливі: Левофлоксацин: 500 мг один або два рази на день (враховуйте питання безпеки при застосуванні фторхінолонів)
Антибіотики для внутрішньовенного застосування при середньому або тяжкому перебігу пневмонії	Варіанти включають: Ко-амоксиклав: 1,2 г тричі на день з Кларитроміцин: 500 мг двічі на день Цефуроксим: 750 мг тричі на день (збільшено до 750 мг чотири рази на день або 1,5 г три-чотири рази на день, якщо інфекція тяжка) Кларитроміцин: 500 мг двічі на день

Емпіричне лікування	Антибіотики та дозування (пероральні дози призначені для лікарських засобів з негайним вивільненням)
	У випадку тяжкої пневмонії та якщо інші варіанти неможливі: Левофлоксацин: 500 мг один або два рази на день (враховуйте питання безпеки при застосуванні фторхінолонів)

Коментар робочої групи: *Ко-амоксиклав - торговельна назва лікарського засобу з МНН амоксицилін та кислоти клавуланової (Код АТС J01CR02).*

Дивись BNF для відповідного використання та дозування для певних груп населення, наприклад, при печінковій недостатності, нирковій недостатності, вагітності, грудному вигодовуванні та при внутрішньовенному введенні антибіотиків. Не існує перевірених інструментів для оцінки тяжкості позалікарняної пневмонії в контексті пандемії COVID-19; тяжкість повинна базуватися на клінічних судженнях. Зверніться до місцевого мікробіолога, щоб отримати альтернативні варіанти, у тому числі для вагітних. Якщо є алергія на пеніцилін, уникайте використання ко-амоксиклаву та обережно застосовуйте цефуроксим. Що стосується питань безпеки фторхінолонів, дивись Лікарські засоби та продукти для охорони здоров'я Поради агентства. Це охоплює обмеження та запобіжні заходи при застосуванні фторхінолонових антибіотиків через дуже рідкісні повідомлення про інвалідизуючі та потенційно тривалі або незворотні побічні ефекти, що впливають на опорно-руховий апарат та нервову систему. Попередження включають: припинення лікування при перших ознаках серйозних побічних реакцій (таких як тендиніт), призначення препаратів з особливою обережністю людям старше 60 років та уникнення одночасного прийому кортикостероїдів (березень 2019 р.).

Traitement et prise en charge de l'enfant atteint de la COVID-19: Particularités pédiatriques 16 December 2020, Federal Research Centre Sciensano, Belgium

7. Підтримуюче лікування госпіталізованої дитини

• Більшість випадків захворювання у дітей будуть безсимптомними, легкими або помірними. У цих випадках рекомендується лише підтримуюче лікування. Конкретні методи лікування інфекції ГРВІ-CoV-2 будуть зарезервовані для тяжких або критичних випадків, а іноді і у випадках конкретних факторів ризику (13-16).

• Рекомендується постійний моніторинг значень SpO_2 - FC - FR для виявлення важких випадків та/або можливого клінічного погіршення. Температуру тіла та АТ можна контролювати періодично, а також вагу 1 раз/день та баланс випитої та виділеної рідини.

• Слід забезпечити нормальну гідратацію та достатнє споживання калорій (через назогастральний зонд або, якщо необхідно, внутрішньовенне введення). Слід уникати перевантажень об'ємом, як і при будь-якій інфекції легень. Грудне вигодовування дозволяється при дотриманні заходів боротьби з інфекцією.

• Кисень вводять через носову канюлю, якщо насиченість киснем залишається нижче 92% після очищення верхніх дихальних шляхів. Якщо назальної канюлі недостатньо, перейдіть на назальний кисень із високим потоком (HFNO).

• Респіраторна фізіотерапія не буде систематичною, оскільки рідко корисна при лікуванні респіраторних інфекцій у дітей, за винятком випадків супутньої патології (нервово-м'язова патологія, муковісцидоз).

• Антибіотики призначаються у разі підозри на бактеріальну суперінфекцію або сепсис згідно з протоколами установи. Тому більшість дітей з важкими захворюваннями рано отримуватимуть антибіотики. Азитроміцину не місце в емпіричному лікуванні COVID-19.

• Бронходилятатори показані для лікування бронхоспазму, коли він присутній, переважно застосування сальбутамолу через інгаляційну камеру. Застосування небулайзерів несе теоретичний ризик аерозолізації вірусу. Необхідно дотримуватися рекомендацій лікарняної

гігієни. Конкретні рекомендації видала група щодо аерозольної терапії. Вказівки на аерозолі слід обговорювати у кожному конкретному випадку.

• Системні глюкокортикоїди не є першою лінією лікування для легких та помірних випадків. Показання до інгаляційних або системних кортикостероїдів при нападі астми залишаються незмінними, навіть коли інфекція ГРВІ-CoV-2 викликає напад астми.

• Парацетамол є кращим для лікування лихоманки/болю завдяки кращому профілю безпеки, ніж НПЗП. Застосування ібупрофену або інших НПЗП обмежене, хоча відсутні дані про вищий ризик ускладнень при інфекції COVID-19, ніж при іншій патології.

• Для пацієнтів, які перебувають на лікуванні імунодепресантами (включаючи хронічні глюкокортикоїди), будь-яка зміна або коригування лікування розглядаються у кожному конкретному випадку.

<u>«CLINICAL MANAGEMENT OF COVID-19: INTERIM GUIDANCE» 27 MAY 2020, WHO</u>

√ Ми рекомендуємо ретельно спостерігати за пацієнтами з середньо-тяжким перебігом COVID-19 для своєчасного виявлення симптомів прогресування хвороби. Повинна забезпечуватись наявність механізмів моніторингу стану пацієнта на випадок необхідності ескалації клінічних втручань.

Примітки:

1. Пацієнтів, які перебувають на лікуванні в домашніх умовах, і осіб, які доглядають за ними, слід проінформувати про ознаки ускладнень (такі як утруднене дихання, біль в грудях і ін.). При виникненні будь-якого з цих симптомів слід звертатися за невідкладною допомогою за встановленим клінічним маршрутом COVID-19.

До теперішнього часу не отримано доказів на користь застосування пульсоксиметрів в домашніх умовах. Розгляньте можливість застосування альтернативних методів, наприклад таких як телефонні опитування, засоби телемедицини або громадські групи активної роботи з населенням, щоб допомогти забезпечити спостереження за пацієнтами.

2. Для госпіталізованих пацієнтів забезпечте регулярний моніторинг показників життєдіяльності (включаючи пульсоксиметр) і за можливості використовуйте медичну шкалу раннього попередження (Додатки 5, 6) (наприклад, NEWS2, PEWS), що сприяє ранньому виявленню та проведенню своєчасного лікування при погіршенні стану пацієнта (77).

9. Ведення випадків COVID-19 при тяжкому перебігу захворювання: лікування тяжкої пневмонії

√ Усі приміщення, в яких надають медичну допомогу пацієнтам у тяжкому стані, повинні бути оснащені пульсоксиметрами, справними системами подачі кисню і одноразовими пристроями для оксигенотерапії (такими як носові канюлі, маски Вентурі та маски з дихальним мішком).

Примітка:

До таких приміщень належать будь-які підрозділи медичних установ, включаючи відділення екстреної допомоги, реанімації та інтенсивної терапії та амбулаторії, а також догоспітальні структури і відведені муніципальні об'єкти, які можуть приймати пацієнтів з тяжкою формою COVID-19. Див. публікацію ВООЗ «Джерела і подача кисню у лікувальних центрах COVID-19» (78).

√ Ми рекомендуємо негайно призначати додаткову оксигенотерапію будь-якому пацієнтові із загрозливими симптомами та будь-якому пацієнтові без таких симптомів, але при SpO_2 <90%.

Примітки:

1. Дорослим із загрозливими симптомами (утруднене або відсутнє дихання, тяжка дихальна недостатність, центральний ціаноз, шок, кома та/або судоми) необхідно провести невідкладні заходи із відновлення прохідності дихальних шляхів та оксигенотерапію до досягнення цільового значення $SpO_2 \geq 94\%$ (44, 79). Після стабілізації стану цільове значення SpO_2 у дорослих пацієнтів повинно становити> 90% (у вагітних жінок ≥ 92-95%). Забезпечувати потрібну швидкість потоку кисню за допомогою відповідних пристроїв (наприклад, використовуйте назальну канюлю для швидкості потоку до 5 л / хв, маску Вентурі для швидкості потоку 6-10 л / хв і маску з дихальним мішком для швидкості потоку 10-15 л / хв) для отримання більш докладної інформації про титрування кисню зверніться до публікації ВООЗ «Інструментарій для надання клінічної допомоги при тяжкій гострій респіраторній інфекції: адаптація до COVID-19» (45).

2. Дітям із загрозливими симптомами (утруднене або відсутнє дихання, тяжка дихальна недостатність, центральний ціаноз, шок, кома або судоми) необхідно провести невідкладні заходи із відновленням прохідності дихальних шляхів та оксигенотерапію до досягнення цільового значення $SpO_2 \geq 94\%$ (44, 79, 80).

Після стабілізації стану пацієнта цільове значення SpO_2 становить > 90% (80). У дітей раннього віку краще використовувати носові зубці або носові канюлі, так як вони краще переносяться.

3. У дорослих такі методи, як зміна положення тіла, наприклад на положення сидячи з опорою на високу спинку ліжка, можуть допомогти оптимізувати оксигенацію, знизити задишку і зменшити втрату енергії (81). Для пацієнтів у ясній свідомості, що дихають самостійно можна використовувати положення лежачи на животі, при якому також поліпшується оксигенація і співвідношення вентиляції і перфузії, однак об'єктивні докази щодо цього все ще відсутні і повинні бути отримані в рамках клінічних випробувань з оцінкою ефективності і безпеки.

4. У дорослих пацієнтів з ознаками підвищеного вироблення секрету в дихальних шляхах, затримки відходження мокроти і / або слабкого відкашлювання може допомогти застосування методів відновлення прохідності дихальних шляхів. До них відносяться гравітаційний дренаж і активні цикли дихальних вправ. Там, де можливо, слід уникати застосування пристроїв, що включають механічну інсуфляцію-екссуфляцію і вентиляцію легень з позитивним тиском на вдиху. Вищевказані процедури слід виконувати з урахуванням індивідуальних особливостей пацієнта і відповідно до наявних посібників (81).

√ Ретельно спостерігайте за станом пацієнтів з COVID-19 з метою своєчасного виявлення ознак погіршення, таких як швидко прогресуюча дихальна недостатність і шок, і негайно вживайте заходів підтримуючої терапії.

1. Для госпіталізованих пацієнтів з COVID-19 забезпечте регулярний моніторинг показників життєдіяльності (включаючи пульсоксиметрію) і за можливості використовуйте медичну шкалу раннього попередження (Додатки 5, 6) (наприклад, NEWS2, PEWS), що сприяє ранньому виявленню тривожних ознак і проведенню більш інтенсивних заходів терапії при погіршенні стану пацієнта (77).

Коментар робочої групи: *Пацієнтам із тяжкими або критичними захворюваннями забезпечують частий моніторинг через їхній динамічний клінічний стан та необхідність у своєчасних втручаннях (та їх титруванні). Національна шкала раннього попередження (НШРП) – це стандартизований інструмент, який можна використовувати в умовах лікарні та до*

госпіталізації, щоб активувати раннє та відповідне клінічне реагування на погіршення стану пацієнтів (Додаток 5). Педіатрична шкала раннього попередження (ПШРП) – це стандартизований інструмент, який використовується для виявлення госпіталізованих дітей, яким загрожує клінічна декомпенсація (Додаток 6). ***Clinically Help with Severe Acute Respiratory Infections Tools © World Health Organization 2020(4.4;4.5)*** ***https://healthcenter.od.ua/wp-content/uploads/2020/09/16002.pdf***

NEWS2 - це остання версія Національного рейтингу раннього попередження у Великобританії вперше опублікована у 2012 році та оновлена у грудні 2017 року, яка впроваджує систему стандартизації оцінки та реагування на тяжкі або критичні захворювання ***https://www.rcplondon.ac.uk/projects/outputs/national-early-warning-score-news-2***

2. При надходженні пацієнта до стаціонару і в подальшому за клінічними показаннями слід проводити гематологічні та біохімічні лабораторні дослідження, ЕКГ і дослідження органів грудної клітки за допомогою методів візуалізації для раннього виявлення ускладнень, таких як гостре ураження печінки, нирок або серця, дисеміноване внутрішньосудинне згортання крові (ДВЗ) і/або шок. Своєчасне застосування ефективних і безпечних методів підтримуючої терапії є наріжним каменем надання допомоги пацієнтам з тяжким перебігом COVID-19.

3. Спостерігайте за пацієнтами з COVID-19 на предмет ознак венозної або артеріальної тромбоемболії, таких як інсульт, тромбоз глибоких вен, тромбоемболія легеневої артерії або гостра коронарна недостатність, і при їх виявленні проводьте діагностику відповідно до наявних протоколів (лабораторні дослідження і / або метод візуалізації) та подальше лікування.

4. У вагітних жінок, після проведення реанімаційних заходів та стабілізації стану слід забезпечити контроль за станом плоду. Інтервали часу між вимірюваннями частоти серцевих скорочень плода встановлюють індивідуально, залежно від строку вагітності, клінічного стану матері (наприклад, наявності гіпоксії) і стану плода.

√ З обережністю застосовуйте інфузійну терапію у пацієнтів з COVID-19 без ознак тканинної гіпоперфузії тканин і відповіді на введення рідини.

Примітка:

У пацієнтів з COVID-19 внутрішньовенне введення розчинів слід проводити з великою обережністю, оскільки інтенсивна інфузійна терапія може призвести до погіршення оксигенації. Це особливо важливо в умовах обмеженого доступу до ШВЛ (82) і в рівній мірі відноситься до дорослих і дітей.

COVID-19 RAPID GUIDELINE: ANTIBIOTICS FOR PNEUMONIA IN ADULTS IN HOSPITAL NICE GUIDELINE PUBLISHED: 9 October 2020

Настанова для прийняття рішення щодо використання антибіотиків

Таблиця 2. Антибіотики для людей віком від 18 років із підозрою на госпітальну пневмонію

Емпіричне лікування	**Антибіотики та дозування (пероральні дози призначені для лікарських засобів з негайним вивільненням)**
Пероральні антибіотики при легкому або середньому перебігу пневмонії, коли ризик резистентності не підвищений	Варіанти включають: Доксициклін: 200 мг у перший день, потім 100 мг один раз на день Ко-амоксиклав: 500 мг / 125 мг тричі на день Ко-тримоксазол: 960 мг двічі на день (див. BNF інформацію щодо моніторингу параметрів пацієнта) Якщо інші варіанти непридатні: Левофлоксацин: 500 мг один або два рази на день (враховуйте питання безпеки при застосуванні фторхінолонів)

Емпіричне лікування	**Антибіотики та дозування (пероральні дози призначені для лікарських засобів з негайним вивільненням)**
Внутрішньовенні антибіотики при тяжкому перебігу пневмонії (наприклад, симптоми або ознаки сепсису, або при вентилятор - асоційованій пневмонії) коли ризик резистентності підвищений	Варіанти включають: Піперацилін з тазобактамом: 4,5 г тричі на день, збільшується до 4,5 г чотири рази на день, якщо інфекція тяжка Цефтазидим: 2 г тричі на день Якщо інші варіанти непридатні: Левофлоксацин: 500 мг один або два рази на день (використовуйте вищу дозу, якщо інфекція тяжка; розгляньте питання безпеки фторхінолонів)
Додавати антибіотик у випадку підозри або підтвердження стійкості до метициліну або інфекції викликаній золотистим стафілококом (подвійна терапія внутрішньовенними антибіотиками, перерахованим вище)	Ванкоміцин: від 15 мг/кг до 20 мг/кг два-три рази на день внутрішньовенно, регулюючи відповідно до концентрації ванкоміцину в сироватці крові. Максимум 2 г на дозу (див. BNF інформацію про параметри пацієнта та моніторинг терапевтичного препарату) Тейкопланін: спочатку 6 мг/кг кожні 12 годин протягом 3 доз внутрішньовенно, потім 6 мг/кг один раз на день (див. BNF інформацію про параметри пацієнта та моніторинг терапевтичного препарату) Лінезолід: 600 мг двічі на день перорально або внутрішньовенно (лише за порадою фахівця; інформацію щодо моніторингу параметрів пацієнта див. у BNF)

Коментар робочої групи: *Ко-тримоксазол – торгівельна назва лікарського засобу з МНН-сульфаметоксазол/триметоприм (АТС код: J01EE01).*

Traitement et prise en charge de l'enfant atteint de la COVID-19: Particularités pédiatriques 16 December 2020, Federal Research Centre Sciensano, Belgium Update 06-01-2021

Таблиця 6. Лікування, яке слід розглянути у дітей з мультисистемним запальним синдромом (MIS-C)

Діти із симптомами мультисистемного запального синдрому (MIS-C) без ознак шоку або поліорганної недостатності (11,14,33,36,51-52)	
1 лінія	**Імуноглобулін людини нормальний для внутрішньовенного введення (IVIG) 2 г/кг** **Аспірин (ASA) 30-100 мг/кг 4 рази на добу за консультацією з педіатром-кардіологом залежно від клінічної картини (ознаки повної або неповної хвороби Кавасакі, розширення або аневризми коронарних артерій за z-шкалою).** Після зменшення лихоманки та / або СРБ, доза аспірину зменшується до 3-5 мг/кг в 1 дозі, часто протягом 5-6 тижнів~~ згідно із звичайними інституційними протоколами~~. Дітям з дуже низьким Z-показником аспірин можна починати з 3-5 мг / кг / добу. **Антикоагулянтна терапія може розглядатися, якщо існує підвищений ризик тромбозу або якщо у дитини є значна ішемічна хвороба серця (Z-бал> 10).**

2 лінія	**Метилпреднізолон 1-2 мг/кг протягом 5 днів перорально або внутрішньовенно IV**[13] Хоча не існує встановленого міжнародного консенсусу щодо остаточної тривалості лікування глюкокортикоїдами - різні протоколи описують тривалість лікування впродовж 5 днів. Тим не менше, описані схеми лікування (без встановлення), які регламентують поступове припинення лікування глюкокортикоїдами у дітей тривалістю до 5-6 тижнів, залежно від клінічного перебігу та маркерів запалення. Деякі діти частіше виявляють резистентність до терапії імуноглобулінами, особливо, якщо присутній один або декілька з наступного: вік дитини <1 рік, хвороба Кавасакі з шоком або HLH (вторинним) та ступінь початкової коронарної дилатації (Z-бал> 2,5-3 на ехокардіографії) 10. Глюкокортикоїди можуть бути використані як друга лінія терапії для дітей, у яких після 24 годин лікування імуноглобулінами (без терапії кортикостероїдами) стан не покращився, особливо якщо лихоманка є постійною.
3 лінія	**Імуномодулятори (** див. Розділ 11)
Мультисистемний запальний синдром у дітей та підлітків (MIS-C) з шоком та/або недостатністю органів *[11,14,33,36,51-52]	
1 лінія	**Імуноглобулін людини нормальний для внутрішньовенного введення (IVIG): 1-2 г / кг (**дозування визначається у кожному випадку окремо, залежно від серцевої функції) +**Метилпреднізолон 1-2 мг/кг/день перорально або внутрішньовенно.** **Антитромботичне** лікування можна розглянути для **фракції викиду <35%,** при коронарній аневризмі або підвищеному ризику тромбозу - **аспірин (**доза 3-5 мг / кг) можна розглядати, навіть якщо немає встановленого консенсусу. Може бути розглянута друга доза IVIG.
2 лінія	**Метилпреднізолон 10-30 мг/кг (пульс-терапія) IV** протягом 3 днів з подальшим зниженням дози, зокрема, у дітей у важкому стані на інотропах із серйозними ураженнями серця для уникнення прогресування симптомів. На сьогодні немає консенсусу щодо тривалості лікування глюкокортикоїдами важких пацієнтів (дітей), але зниження дози глюкокортикоїдів у них може тривати до 5-6 тижнів, в залежності від клінічного перебігу захворювання та маркерів запалення. У разі стану, стійкого до катехоламінів, глюкокортикоїди з IVIG можуть застосовуватися на 1 - ій лінії терапії.
3 лінія	**Імуномодулятори** (див. Розділ 11)

* У контексті великої та неспецифічної запальної форми із шлунково-кишковими, неврологічними, респіраторними (гіпоксія) або циркуляторними (рефрактерний шок) пошкодженнями/можна розглянути можливість безпосереднього застосування більших доз кортикостероїдів у комбінації з імуноглобулінами.

Коментар робочої групи: *Аспірин – торгова назва лікарського засобу з МНН ацетилсаліцилова кислота.*

Стан деяких дітей із MIS-C може швидко погіршуватися гемодинамічно. Важливо підкреслити, що сучасні наукові дані ще не змогли встановити більш серйозного результату, саме тому можливість направлення цих пацієнтів до спеціалізованого закладу охорони здоров'я повинна розглядатися на початку. У важких випадках MIS-C антибіотики часто призначають в очікуванні отримання результатів посіву культур, оскільки клінічну картину важко відрізнити від сепсису або септичного шоку.

«CLINICAL MANAGEMENT OF COVID-19: INTERIM GUIDANCE» 27 MAY 2020, WHO

10. Ведення пацієнтів при критичному перебігу COVID-19: гострий респіраторний дистрес-синдром (ГРДС)

Аналіз різних серій випадків протягом пандемії виявив значну варіабельність показників смертності серед госпіталізованих та тяжкохворих пацієнтів. Викладені нижче рекомендації приведені у відповідність з діючими міжнародними стандартами ведення ГРДС будь-якої етіології (3, 92).

Наступні рекомендації стосуються дорослих та дітей з легким ГРДС, які отримують лікування неінвазивними або високопотоковими системами назальної оксигенотерапії (HFNO)

! У окремих пацієнтів з COVID-19 і слабо вираженим ГРДС можна спробувати застосувати HFNO при постійному позитивному тиску в дихальних шляхах (CPAP) і дворівневому позитивному тиску в дихальних шляхах (BiPAP). Визначення ГРДС легкої, помірної та тяжкої форми наведені у Таблиці 2.

Примітки:

1. Пацієнтам з гіпоксемічною дихальною недостатністю, гемодинамічною нестабільністю, поліорганною недостатністю або аномальним психічним станом не слід проводити HFNO або НІВЛ замість інших варіантів, таких як інвазивна вентиляція легень.

2. Пацієнти, які отримують в якості пробного лікування HFNO або НІВЛ, повинні перебувати під постійним наглядом досвідченого персоналу, що має досвід проведення HFNO і / або НІВЛ і володіє технікою інтубації, необхідної у тому випадку, якщо стан пацієнта різко погіршується або не покращується після короткого (близько 1 години) пробного періоду. У цій ситуації інтубацію слід здійснювати без зволікання.

3. Системи HFNO для дорослих можуть забезпечувати швидкість потоку 60 л/хв і рівень FiO_2 до 1,0. Педіатричні системи зазвичай забезпечують до 25 л/хв, і багатьом дітям буде потрібно використання контуру для дорослих з метою забезпечення достатнього потоку. При призначенні HFNO або НІВЛ поза звичайними умовами надання допомоги важливо заздалегідь оцінювати можливості подачі кисню, щоб забезпечити підтримку високої швидкості потоку, необхідної для цих пристроїв. Див. публікацію ВООЗ «Джерела і подача кисню в лікувальних центрах COVID-19» (78).

4. З огляду на можливий ризик утворення аерозолів при проведенні HFNO або НІВЛ, включаючи систему бульбашкового CPAP, ці методи слід використовувати із застосуванням заходів попередження повітряної передачі інфекції до тих пір, поки не будуть отримані більш точні результати оцінки безпеки. Якщо ці втручання здійснюються за межами одномісних палат у ВРІТ, оснащених відповідними системами вентиляції, в цілях захисту від повітряної передачі інфекції доцільно групувати пацієнтів, яким показані ці методи лікування, в спеціально відведених приміщеннях з адекватною вентиляцією, куди персонал може входити, тільки надягнувши належні ЗІЗ.

5. У порівнянні зі стандартною оксигенотерапією, застосування HFNO знижує необхідність інтубації (83). Пацієнтам з гіперкапнією (загострення обструктивної хвороби легень, кардіогенний набряк легень), гемодинамічною нестабільністю, поліорганною недостатністю або аномальним психічним статусом, як правило, не слід призначати HFNO, хоча нові дані свідчать про те, що застосування HFNO може бути безпечним у пацієнтів зі слабко, помірно вираженою і не прогресуючою гіперкапнією (83-85). Доказових рекомендацій щодо HFNO не існує, число клінічних повідомлень про застосування HFNO у пацієнтів, інфікованих коронавірусами, невелике (85).

6. В інструкціях щодо НІВЛ не міститься рекомендацій щодо застосування цього методу при гіпоксемічній дихальній недостатності (за винятком кардіогенного набряку легень, післяопераційної дихальної недостатності і раннього застосування НІВЛ у пацієнтів з імуносупресією) або при пандемічних вірусних захворюваннях (за наявними дослідженнями SARS і пандемічного грипу) (83). Ризики включають затримку інтубації, великі дихальні об'єми і травмуючий транспульмональний тиск. Обмежені дані свідчать про високу частоту невдач застосування НІВЛ у пацієнтів з іншими вірусними інфекціями, такими як MERS-CoV (86).

7. Для новонароджених і дітей більш старшого віку з тяжкою гіпоксемією в ситуаціях відсутності можливостей для ШВЛ, альтернативою може слугувати назальна система бульбашкового CPAP (87).

Наступні рекомендації стосуються дорослих і дітей з ГРДС, яким показана інтубація і штучна вентиляція легень.

√ Рекомендується оперативно розпізнавати випадки прогресуючої гострої гіпоксемічної дихальної недостатності, коли пацієнт з респіраторним дистрес-синдромом не реагує на стандартну оксигенотерапію, і готуватися до прийняття заходів додаткової кисневої підтримки / ШВЛ.

Примітка:

У ряді випадків збільшення роботи дихання або гіпоксемія зберігаються навіть при подачі кисню через маску з дихальним мішком (зі швидкістю 10-15 л/хв, що зазвичай забезпечує мінімальний потік, необхідний для підтримки надування мішка; FiO2 0,60-0,95). У пацієнтів з ГРДС гіпоксемічна дихальна недостатність часто розвивається внаслідок внутрішньолегеневої вентиляційно-перфузійної невідповідності або в результаті шунтування. Як правило, у таких ситуаціях необхідна штучна вентиляція легень (3).

√ Ми рекомендуємо виконувати ендотрахеальну інтубацію силами навченого і досвідченого медичного працівника із застосуванням запобіжних заходів для захисту від повітряної передачі інфекції.

Примітка:

Під час інтубації у пацієнтів з ГРДС, особливо у дітей, пацієнтів з ожирінням і вагітних жінок, може швидко розвиватися десатурація. У зв'язку з цим спочатку слід провести оксигенотерапію чистим киснем (FiO2 100%) протягом 5 хвилин, найкраще за допомогою лицевої маски з дихальним мішком.

За можливості намагайтеся не застосовувати ручний респіратор, щоб знизити ризик впливу аерозолів. Найбільш доцільним втручанням, якщо після оцінки стану дихальних шляхів не буде виявлено ознак труднощів для інтубації, є швидка послідовна індукція (88-90).

Наступні рекомендації стосуються дорослих і дітей з ГРДС, що знаходяться на ШВЛ (3, 92).

√ Ми рекомендуємо проводити ШВЛ з використанням менших дихальних об'ємів (4-8 мл/кг з урахуванням прогнозованоїмаси тіла (PBW) і більш низького тиску на вдиху (тиск плато <30 см H_2O).

Примітка стосовно дорослих:

ШВЛ з використанням менших дихальних об'ємів і більш низького тиску на вдиху настійно рекомендується у клінічних настановах для пацієнтів з ГРДС (3) і також пропонується

для пацієнтів з сепсис-індукованою дихальною недостатністю, які не відповідають критеріям ГРДС (3). Початковий дихальний об'єм становить 6 мл/кг PBW; при появі небажаних побічних ефектів (наприклад, диссинхронія, pH <7,15) допускається збільшення дихального об'єму до 8 мл/кг PBW. Допустима пермісивна гіперкапнія. Доступні протоколи проведення ШВЛ (91). Для управління активністю дихального центру і досягнення намічених показників дихальних об'ємів може знадобитися застосування глибокої седації.

Примітка стосовно дітей:

У дітей встановлюють нижчий цільовий рівень тиску плато (< 28 см H_2O) і більш низьке цільове значення pH (7,15-7,30). Дихальні об'єми повинні бути адаптовані до тяжкості захворювання: 3-6 мл/кг PBW у разі низької податливості дихальної системи і 5-8 мл/кг PBW у випадку максимально збереженої податливості (92).

√ Для дорослих пацієнтів з тяжкою формою ГРДС (PaO_2/FiO_2 <150) рекомендується ШВЛ у положенні пацієнта на животі протягом 12-16 годин на день.

Примітки:

1. Застосування ШВЛ у положенні на животі рекомендується для дорослих пацієнтів, бажано протягом 16 годин на день, і може бути також показано дітям з тяжкою формою ГРДС, але у цьому випадку для безпечного виконання втручання потрібні достатні людські ресурси та досвід; доступні відповідні протоколи (включаючи відео) (93, 94).

2. Отримано недостатньо фактичних даних щодо користі положення на животі для вагітних жінок з ГРДС; цей захід може бути доцільним на ранніх строках вагітності. У третьому триместрі вагітності можливий сприятливий ефект положення лежачи на боці.

√ Застосовуйте консервативну стратегію інфузійної терапії у пацієнтів з ГРДС без ознак тканинної гіпоперфузії та відповіді на введення рідини.

Приміка стосовно дорослих та дітей:

Ця рекомендація повторюється також в іншій міжнародній настанові (3). Основний ефект - скорочення тривалості вентиляції. Доступний зразок протоколу для виконання даної рекомендації (95).

! Для пацієнтів з ГРДС середнього та тяжкого ступеня пропонується пробне застосування більш високого позитивного тиску в кінці видиху (PEEP) замість більш низького, що, однак, вимагає аналізу співвідношення користі та ризиків. При COVID-19 ми пропонуємо індивідуалізацію PEEP, де під час титрування проводиться спостереження за реакцією пацієнта (ефект поліпшення або погіршення стану) та величиною мінімального тиску вдиху.

Примітки:

1. Титрування PEEP вимагає порівняння його переваг (зниження ателектравми і поліпшення рекрутингу альвеол) з ризиками (надмірне розширення кінцевого вдиху, що призводить до пошкодження легень і підвищення легеневого судинного опору).

Доступні таблиці для титрування PEEP на основі величини FiO_2, необхідної для підтримки SpO_2 (91). У дітей раннього віку максимальний тиск PEEP становить 15 см H_2O. Високий мінімальний тиск вдиху (тиск плато - PEEP) може більш точно передбачити зростання смертності при ГРДС в порівнянні з високим показником дихального об'єму або тиску плато (96). Однак дані РКД стратегій ШВЛ, що відносяться до показника мінімального тиску вдиху, у даний час відсутні.

2. Супутнє втручання у вигляді рекрутмент-маневру (РМ) здійснюється у вигляді епізодичних періодів високого CPAP (30-40 см H_2O), поступового збільшення PEEP з постійним або високим тиском; співвідношення переваг і ризиків аналогічне. Більш високі рівні PEEP

спільно з RM були умовно рекомендовані у клінічній настанові. Відносно PEEP в настанові враховувався метааналіз даних окремих пацієнтів (97) з трьох проведених РКД. Проте, у подальшому РКД з високим PEEP та тривалим РМ з високим тиском був показаний негативний ефект, що свідчить проти застосування протоколу, який був використаний в цьому РКД (98). Пропонується проводити спостереження за пацієнтами з метою виявлення тих, які реагують на початкове застосування більш високого PEEP або іншого протоколу РМ, і припиняти ці втручання у осіб, які не відповідають на лікування (99).

! Не рекомендується у пацієнтів з ГРДС середнього та тяжкого ступеня (PaO_2 / FiO_2 <150) в рутинному порядку застосовувати нейром'язову блокаду шляхом безперервної інфузії.

Примітка:

В одному з досліджень було показано, що ця стратегія поліпшила виживаність дорослих пацієнтів з помірною та тяжкою формою ГРДС (PaO_2 / FiO_2<150), не викликаючи значної м'язової слабкості (100), але результати недавнього більш масштабного дослідження показали, що використання нейром'язової блокади зі стратегією високого PEEP НЕ корелювало з найкращим виживанням в порівнянні з методикою легкої седації без нервово-м'язової блокади (101). Періодична або безперервна нервово-м'язова блокада все ще може розглядатися як можлива для застосування у дорослих пацієнтів і дітей з ГРДС в наступних ситуаціях:

- диссинхронія ШВЛ незважаючи на седацію, таким чином, що обмеження дихального об'єму не може бути надійно забезпечено;
- рефрактерна гіпоксемія або гіперкапнія.

X Не рекомендується відключати пацієнта від апарату ШВЛ, так як це призводить до втрати PEEP, ателектазу і підвищення ризику інфікування медичних працівників.

Примітки:

1. Для відсмоктування секрету з дихальних шляхів слід використовувати вбудовані катетери. За необхідності відключення від апарату ШВЛ (наприклад, при перемиканні на транспортний апарат ШВЛ) потрібно перетиснути ендотрахеальну трубку.
2. Слід уникати мануального перероздування легень і за необхідності використовувати засоби ШВЛ (81).

! У пацієнтів з надлишковою секрецією або утрудненим виведенням секрету розгляньте можливість застосування методів очищення дихальних шляхів. Такі процедури слід виконувати тільки за наявності клінічних показань (81).

Наступні рекомендації стосуються дорослих і дітей з ГРДС, у яких стратегія захисної вентиляції легень не забезпечує адекватної оксигенації і вентиляції.

! За наявності персоналу, що володіє методикою екстракорпоральної мембранної оксигенації (ЕКМО), розгляньте можливість направлення пацієнтів з рефрактерною гіпоксемією (наприклад, включаючи відношення парціального тиску артеріального кисню [PaO2] до вмісту кисню у вдихуваному повітрі [FiO2] <50 мм рт. ст. протягом 3 годин, PaO2: FiO2 <80 мм рт.ст. протягом> 6 годин), незважаючи на ШВЛ.

Примітка стосовно дорослих:

РКД, присвячене оцінці ефективності ЕКМО для дорослих пацієнтів з ГРДС, було зупинено на ранній стадії, і при цьому не було виявлено статистично значущої різниці у первинній точці - 60-денній смертності між пацієнтами, які отримували ЕКМО, і стандартну

медичну допомогу (включаючи положення лежачи на животі і нервово-м'язову блокаду) (102). Проте, застосування ЕКМО призводило до зниження ризику комплексного результату (смертності і переходу на ЕКМО) (104), і метод Баєса для оцінювання ризиків цього РКД показав, що ЕКМО, цілком ймовірно, знижує рівень смертності в порівнянні з рядом попередніх припущень (212) . Застосування ЕКМО корелювало з більш низькими показниками смертності у порівнянні зі звичайною терапією в когортному дослідженні пацієнтів з MERS (2). ЕКМО – це метод лікування, що вимагає значних ресурсів, який може застосовуватися в спеціалізованих центрах з достатнім числом відповідних випадків для підтримки необхідного рівня експертизи, кадрового забезпечення та можливостей для необхідних заходів КПІЗ (103, 104). У дітей застосування ЕКМО може бути показано при тяжкому ГРДС, хоча високоякісних доказів на користь цього втручання немає (92).

Traitement et prise en charge de l'enfant atteint de la COVID-19: Particularités pédiatriques 16 December 2020, **Federal Research Centre Sciensano, Belgium**

3. Мультисистемний запальний синдром, асоційований із гострим важким респіраторним синдромом коронавірусу 2

У невеликої частини дітей, інфікованих ГРВІ-CoV-2, може розвинутися мультисистемний запальний синдром: мультисистемний запальний синдром, тимчасово асоційований із Covid-19 (MIS-C) спочатку описувався як дитячий запальний мультисистемний синдром, тимчасово пов'язаний із Sars-CoV-2 (PIMS-TS). (7-11, 36-37) Різні визначення можна знайти, як на веб-сайті RCPCH 37 та на веб-сайті ВООЗ (33) (Таблиця 2). Хоча зв'язок із ГРВІ-CoV-2 демонструється в більшості випадків, це не завжди так: іноді немає історії контакту з високим ризиком або позитивного тесту. Деякі діти, але не всі, повністю або частково відповідають критеріям хвороби Кавасакі. Виходячи з поточних даних, у дітей молодшого віку, як правило, спостерігається хвороба Кавасакі, тоді як у дітей старшого віку в основному - міокардит та шок. Враховуючи епідеміологічний контекст, клініцист повинен розглянути діагноз MIS-C у будь-якої дитини із стійкою лихоманкою без клінічного фокусу та будь-якою лихоманкою, пов'язаною з погіршенням загального стану, що збігається з недавнім впливом ГРВІ-CoV-2 бути предметом підозри на MIS-C.

Ряд характеристик може допомогти відрізнити MIS-C від хвороби Кавасакі: Хоча захворюваність на хворобу Кавасакі найвища в Японії та у дітей азіатського походження щодо MIS-C не повідомлялося у цих популяціях (наскільки нам відомо). Крім того, останні американські дані (найширші) показують, що MIS-C зустрічається переважно у дітей африканського або латиноамериканського походження. Серед генетичних, біологічних чи соціально-економічних факторів досі не встановлено, які з них відіграють переважну роль у виникненні MIS-C.

На основі поточних даних, у маленьких дітей (від 0 до 5 років), як правило, спостерігається синдром, подібний до хвороби Кавасакі, тоді як старші діти (0-20 років у середньому 8 років) в основному мають MIS-C з міокардитом, дисфункцією лівого шлуночка та шоковим станом. ШКР також часто спостерігаються при MIS-C. Біологічно у дітей із MIS-C спостерігаються тромбоцитопенія та лімфопенія, пов'язані з набагато вищим СРБ, ніж при хворобі Кавасакі.

Таблиця 2. Визначення MIS-C у дітей та підлітків за даними ВООЗ *

Лихоманка> 3 днів та 2 з наступних симптомів:

1. Двосторонні негнійні висипання / кон'юнктивіт або слизово-шкірні запальні ознаки (рот, кисті, ноги) 2. Гіпотонія / шок 3. Ознаки ураження міокарда, дисфункції лівого шлуночка (20-50%), перикардиту, вальвуліту або відхилень в роботі серця (УЗД серця (20%) I / АБО підвищення рівня тропонінів та / або NT-pro-BNP) 4. Ознаки коагулопатії, такі як порушення ПТ, ПТТ та збільшення D-Дімерів 5. Гострі ШКР (діарея, блювота, біль у животі)
I
Підвищення маркерів запалення (VS, CRP, прокальцитонін) **I** Немає ознак бактеріальної причини симптомів (бактеріємія, викликаний стафілококом або стрептококом синдром токсичного шоку) ** **I** Підтвердження зараження ГРВІ-CoV-2 за допомогою ПЛР, серологічного або антигенного тесту або доведеного контакту з позитивним хворим на COVID-19

* ВООЗ - Всесвітня організація охорони здоров'я ** Визначення, яке міститься в RCPCH, також вказує на можливі вірусні причини, такі як ентеровірусний міокардит (37).

Мультисистемний запальний синдром у дорослих (MIS-A)

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Multisystem Inflammatory Syndrome in Adults (MIS-A). 13.11.2020

https://www.cdc.gov/mis-c/mis-a.html

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 розвинутися симптоми мультисистемного запального синдрому у дорослих (MIS-A), що можуть включати:

лихоманку,
низький кров'яний тиск,
абдомінальний біль,
блювоту,
діарею,
біль у шиї,
висип,
відчуття здавленості/болі у грудній клітці,
відчуття сильної втоми.

«CLINICAL MANAGEMENT OF COVID-19: INTERIM GUIDANCE 27 MAY 2020, WHO

11. Ведення пацієнтів з критичним перебігом COVID-19: септичний шок

√ Діагностуйте септичний шок у дорослих за наявності таких ознак: підозрювана або підтверджена інфекція, А ТАКОЖ необхідність застосовувати вазопресори для підтримки

середнього артеріального тиску (СрАД) ≥ 65 мм рт. ст., А ТАКОЖ підвищення рівня лактату ≥ 2 ммоль / л при відсутності гіповолемії (Таблиця 2).

√ Діагностуйте септичний шок у дітей за наявності гіпотензії (систолічний артеріальний тиск (САТ) < 5-го центіля або > 2 СО нижче вікової норми) або не менше двох з наступних симптомів: аномальний психічний стан; брадикардія або тахікардія (ЧСС < 90 або > 160 уд/хв у немовлят і ЧСС < 70 або > 150 уд/хв у дітей більш старшого віку); збільшений час капілярного наповнення (> 2 сек) або слабкий пульс; тахіпное; макулярна висипка або холодні шкірні покриви, петехіальний висип або пурпура; підвищений вміст лактату в крові; олігурія; гіпертермія або гіпотермія (Таблиця 2).

Примітки:

1. За відсутності можливості виміряти рівень лактату для діагностики шоку використовуйте показник артеріального тиску (наприклад, СрАТ) і клінічні параметри перфузії.

2. Стандартна клінічна тактика включає раннє виявлення і наступні втручання, які необхідно розпочати протягом 1 години після встановлення діагнозу: протимікробна терапія і болюсне введення рідин, а також введення вазопресорів для лікування гіпотензії (3). Показання до застосування центральних венозних і артеріальних катетерів залежать від наявних у розпорядженні ресурсів та індивідуальних потреб пацієнтів. Є докладні настанови з лікування септичного шоку у дорослих (3) і дітей (15, 105), розроблені в рамках Кампанії з подолання наслідків сепсису (Surviving Sepsis Campaign) і під егідою ВООЗ. При лікуванні дорослих і дітей в умовах обмежених ресурсів пропонуються альтернативні режими інфузійної терапії (106, 107).

Наступні рекомендації стосуються стратегій проведення реанімаційних заходів для дорослих та дітей з септичним шоком.

√ При проведенні реанімаційних заходів у випадку септичного шоку у дорослих вводьте 250-500 мл кристалоїдного розчину в якості швидкого болюса у перші 15-30 хвилин.

√ При проведенні реанімаційних заходів у випадку септичного шоку у дітей вводьте 10-20 мл / кг кристалоїдного розчину в якості болюса у перші 30-60 хвилин.

! Інфузійна терапія, як засіб реанімації може призвести до перевантаження об'ємом, зокрема до дихальної недостатності, особливо при ГРДС. Якщо після швидкої інфузії розчинів стан пацієнта не покращується або з'являються ознаки перевантаження об'ємом (наприклад, такі як набухання шийних вен, хрипи при аускультації легень, набряк легень за даними рентгенографії або гепатомегалія), необхідно скоротити обсяг розчинів або припинити інфузію. Це особливо важливо для пацієнтів з гіпоксемічною дихальною недостатністю.

Примітки:

1. Кристалоїди включають фізіологічний розчин і розчин Рінгер-лактатний.

2. Визначте потребу в подальших болюсних інфузіях (250-500 мл у дорослих, 10-20 мл / кг у дітей), виходячи із змін в клінічному стані пацієнта і ступеня відповідності показників перфузії цільовим значенням; після введення кожного болюса стежте за можливою появою ознак перевантаження рідиною.

Цільові показники перфузії включають: СрАТ (> 65 мм рт.ст., у дітей - значення, відповідні віковій нормі), діурез (> 0,5 мл / кг / год у дорослих, 1 мл / кг / год у дітей), а також зникнення плямистого ураження шкіри, поліпшення кровообігу в кінцівках, скорочення часу наповнення капілярів після натискання, ЧСС, рівень свідомості, рівень лактату.

3. З урахуванням наявних можливостей і досвіду використовуйте динамічні показники реагування на обсяги рідини, що вводяться, для оптимального продовження інфузійної терапії за межами початкової реанімації (3). Ці показники включають тест з пасивним підніманням ніг, рідинне навантаження з повторним вимірюванням ударного об'єму серця або відстеження динаміки систолічного тиску, пульсового тиску, розміру нижньої порожнистої вени або ударного об'єму у відповідь на зміни внутрішньогрудного тиску під час ШВЛ.

4. У вагітних жінок здавлення нижньої порожнистої вени може викликати погіршення венозного відтоку, ослаблення преднавантаження на серце і призводити до гіпотензії. З цієї причини вагітним жінкам з сепсисом та/або септичним шоком рекомендується положення лежачи на боці, щоб прибрати навантаження з нижньої порожнистої вени (108).

5. Клінічні випробування проведені в умовах обмежених ресурсів, порівнюючи різні за інтенсивністю режими інфузійної терапії, дозволяють припустити більш високу смертність при використанні агресивних режимів (106, 107). Додаткова інформація з питань первинних заходів і подальшого надання допомоги при шоку в умовах обмежених ресурсів наведена в публікації ВООЗ / ICRC «Базова екстрена допомога» (модуль Шок) (44).

X При проведенні реанімаційних заходів не використовуйте гіпотонічні кристалоїди, розчини крохмалю або желатину.

Примітка:

Застосування крохмалю пов'язане з підвищеним ризиком летального результату і гострого пошкодження нирок в порівнянні з кристалоїдами. Ефект желатину менш очевидний, проте ці препарати є більш дорогими, ніж кристалоїди (3, 109). Гіпотонічні розчини менш ефективні у збільшенні внутрішньосудинного об'єму ніж ізотонічні. У настанові Surviving Sepsis також пропонується в рамках реанімаційних заходів застосовувати альбумін, коли пацієнтам потрібна значна кількість кристалоїдів, але ця умовна рекомендація заснована на доказах низької якості (3).

√ Якщо у дорослих септичний шок не вдається усунути за допомогою інфузійної терапії, застосовуйте вазопресори. Цільове значення артеріального тиску у дорослих має становити: СрАТ ≥ 65 мм рт. ст. на тлі поліпшення показників перфузії.

√ У дітей застосовуйте вазопресори за наявності ознак перевантаження рідиною або при стійкій наявності таких ознак після двох болюсних введень:

• симптоми шоку, такі як аномальний стан психіки;

• брадикардія або тахікардія (ЧСС < 90 або > 160 уд./хв у немовлят і ЧСС < 70 або > 150 уд/ хв у дітей більш старшого віку);

• збільшений час капілярного наповнення (> 2 сек) або слабкий пульс;

• тахіпное; макулярна висипка або холодні шкірні покриви, петехіальний висип, або пурпура; підвищений вміст лактату в крові; олігурія, що зберігається після двох повторних болюсів;

• або неможливість досягнення показників артеріального тиску, що відповідають віковій нормі (105).

Примітки:

1. Найбільш надійний шлях введення вазопресорів (наприклад, норадреналіну, адреналіну, вазопресину і дофаміну) - через центральний венозний катетер зі строго контрольованою швидкістю, але їх також можна безпечно вводити через периферичну вену (110) і внутрішньокістковою голкою. Часто вимірюйте артеріальний тиск та титруйте вазопресор до мінімальної дози, необхідної для підтримки перфузії і запобігання побічних ефектів. Недавнє

дослідження показало, що у дорослих у віці 65 років і старше цільовий показник СрАТ 60-65 мм рт. ст. еквівалентний рівню ≥ 65 мм рт. ст. (111).

Коментар робочої групи: *міжнародна непатентована назва (МНН) лікарського засобу адреналін – епінефрин, а лікарського засобу норадреналін - норепінефрин.*

2. При лікуванні дорослих пацієнтів препаратом першої лінії вважається норепінефрин; для досягнення цільового рівня СрАТ можуть бути додані епінефрин або вазопресин. Через ризик розвитку тахікардії тримайте дофамін в резерві для застосування у окремих пацієнтів з низьким ризиком розвитку тахікардії або з брадикардією.

3. У дітей препаратом першої лінії вважається епінефрин, якщо, не дивлячись на оптимальну дозу епінефрину, шок не знімається, можна додати норепінефрин (4).

! У разі відсутності можливостей для встановлення центрального венозного катетера вазопресори можна вводити через катетер, встановлений у велику периферичну вену. При цьому необхідно уважно стежити за появою ознак екстравазації і локального некрозу тканин. При екстравазації припиніть інфузію. Вазопресори також можна вводити через внутрішньокісткові голки.

! Якщо незважаючи на досягнення цільового СрАТ за допомогою інфузійної терапії і введення вазопресорів ознаки недостатньої перфузії і порушення функції серця зберігаються, розгляньте можливість застосування інотропних препаратів, наприклад добутаміну.

Примітка:
РКД для порівняння клінічних результатів призначення добутаміну в порівнянні з плацебо не проводилося.

12. Профілактика ускладнень у госпіталізованих пацієнтів із критичним перебігом COVID-19

Тромбоемболія

У пацієнтів з тяжкою формою COVID-19 нерідко виникають коагулопатії, надходили повідомлення про випадки тромбоемболії як венозних, так і артеріальних судин (23, 24, 112-114).

√ Проводьте пацієнтам (дорослим і підліткам), госпіталізованим з COVID-19 фармакологічну профілактику венозної тромбоемболії, наприклад із застосуванням препаратів НМГ (таких як еноксапарин) відповідно до місцевих і міжнародних стандартів і за відсутності протипоказань (115). За наявності протипоказань можна використовувати механічні засоби профілактики (наприклад, пристрої для переміжної пневматичної компресії).

√ Спостерігайте за пацієнтами з COVID-19 на предмет ознак тромбоемболії, таких як інсульт, тромбоз глибоких вен, тромбоемболія легеневої артерії або гостра коронарна недостатність. У випадку їх виявлення негайно приступайте до проведення належних діагностичних і лікувальних втручань відповідно до наявних протоколів.

INTERIM CLINICAL GUIDANCE FOR ADULTS WITH SUSPECTED OR CONFIRMED COVID-19 IN BELGIUM 1 December 2020; Version 15 Addition 2 December 2020 Version 16 Addition 9 February 2021

https://covid-19.sciensano.be/sites/default/files/Covid19/COVID-19_InterimGuidelines_Treatment_ENG.pdf

Аспірин (АСК) - неселективний інгібітор ферментів ЦОГ-1 та ЦОГ-2, застосування якого призводить до зменшення продукування простагландинів та тромбоксану А2. Низькі дози АСК пов'язані з антитромботичним ефектом. АСК на тваринних моделях протидіє дисемінованій внутрішньосудинній коагуляції (ДВЗ) під час сепсису, викликаного S. Aureus, в результаті пригнічення активації тромбоцитів. У пацієнтів із септичним шоком знижується ризик розвитку ДВЗ у випадку застосуванні АСК [93]. Одне ретроспективне дослідження виявило також зниження ризику ШВЛ, госпіталізації та внутрішньолікарняної смертності серед пацієнтів, які поступили з COVID-19 [94]. Різні когортні дослідження показали зниження ризику гострого ураження легень/ГРДС у пацієнтів, які постійно приймають АСК. Десятки РКД оцінюють застосування АСК у пацієнтів з COVID-19 на додаток до SOC. Слід зазначити, що дослідження RECOVERY уже включило > 6000 пацієнтів до групи АСК (150 мг на день + SOC)

ANTICOAGULATION MANAGEMENT IN COVID-19 POSITIVE PATIENTS BSTH CONSENSUS GUIDELINE: 25 November 2020

Щодо венозної тромбоемболії повідомлялося у 25% - 69% пацієнтів з важкою формою COVID-19 у відділенні інтенсивної терапії, і це може бути пов’язано з поганим прогнозом (2, 3, 4). Французьке дослідження продемонструвало збільшення частоти, виявленої легеневої емболії на КТ у пацієнтів ICU COVID-19, порівняно зі звичайною частотою, що спостерігається у важкохворих пацієнтів, які не хворіють на COVID. Поріг D-димеру для легеневої емболії був високим (2660 мкг/л) (5). Клінічно-біологічні ознаки активації коагуляції також пов'язані з важчим перебігом захворювання та вищою смертністю (6). Кілька серій випадків також описують підвищений ризик артеріального тромбозу та мікротромботичного пошкодження органів, включаючи легеневу внутрішньосудинну коагуляцію (7), а також поширений легеневий тромбоз (8). Крім того, НМГ є стандартним вибором для фармакологічної тромбопрофілактики у критично хворих пацієнтів, за винятком пацієнтів з важкою дисфункцією нирок (для яких можна розглянути нефракціонований гепарин на основі ретельної оцінки ризику та користі) та пацієнтів з тромбоцитопенією, індукованою гепарином (10). Фондапаринукс є альтернативою для пацієнтів із попередньою або підозрою на ІТ, хоча в Бельгії не зазначено цього показання. Прямі пероральні антикоагулянти не застосовуються для первинної профілактики у пацієнтів у Бельгії. Деякі експериментальні противірусні препарати, що використовуються для лікування COVID-19, можуть мати взаємодії через інгібування та/або конкуренцію Р-глікопротеїнів, інгібування або індукцію шляхів, залежних від CYP3A4. Отже, парентеральний НМГ - головний засіб для тромбопрофілактики у цих пацієнтів (11). Хоча керівні принципи узгоджують вибір тромбопрофілактики, оптимальна доза антикоагулянтів при COVID-19 для пацієнтів невідома; можуть знадобитися схеми проміжних або повних доз, а не профілактичні дози, але можуть призвести до кровотеч (1,9).

Ведення антикоагуляційної терапії у госпіталізованих пацієнтів з COVID-19 та після виписки

Робоча група наголошує, що ці рекомендації слід розглядати як настанови, які будуть корисними для більшості пацієнтів, але у пацієнтів з високим ризиком кровотечі (наприклад, низький рівень тромбоцитів, нещодавні великі кровотечі, діаліз ...) слід зважувати ризики та переваги тромбопрофілактики в індивідуальному порядку.

При поступленні до закладу охорони здоров’я

- Робоча група наголошує на важливості розгляду можливої венозної тромбоемболії (ВТЕ) під час діагностики та протягом усього періоду госпіталізації.
- Пацієнти з попереднім показанням для терапевтичної антикоагуляції повинні продовжувати отримувати терапевтичну антикоагуляцію. Перехід на терапевтичний НМГ замість пероральної антикоагуляції (VKA або DOAC) слід розглядати у таких випадках: тяжкохворі пацієнти, пацієнти з ШКР, планові інвазивні процедури, пацієнти з нестабільними INR та/або наявністю лікарських взаємодій.
- Ми рекомендуємо вводити профілактичну антикоагуляцію НМГ пацієнтам у яких немає попередніх показань до антикоагуляції та відсутність ВТЕ при діагностиці.

Схема антикоагуляційної терапії у пацієнтів з попередніми показаннями до антикоагуляційної терапії

- Пацієнтам з попередніми показаннями до терапевтичної антикоагуляції (наприклад, фібриляція передсердь, ВТЕ, механічний серцевий клапан ...) ми рекомендуємо продовжувати антикоагуляцію в терапевтичних дозах. Якщо пероральну антикоагуляцію переключають на парентеральне лікування, ми рекомендуємо терапевтичну дозу НМГ 100 МЕ анти-Ха / кг 2 рази на добу у пацієнтів з високим ризиком тромботичних ускладнень (механічні клапани серця, недавні ВТЕ або тромбофілія високого ризику, фібриляція передсердь з попереднім інсультом або з високим балом CHADS-VASc). У пацієнтів з нижчим ризиком тромботичних ускладнень (фібриляція передсердь із низьким рівнем CHADS-VASc, вторинна профілактика ВТЕ без тромбофілії високого ризику, ...) можна розглядати як терапевтичні дози, так і високі проміжні дози НМГ із урахуванням тяжкості захворювання та ризику кровотечі.

Схема антикоагуляційної терапії у госпіталізованих пацієнтів з COVID-19 для тромбопрофілактики

- Для пацієнтів, які не перебувають у відділенні інтенсивної терапії, рекомендована профілактична доза, скоригована на вагу, мінімум 50 МО анти-Ха/кг/ОД незалежно від функції нирок.
- Для пацієнтів у відділенні інтенсивної терапії ми рекомендуємо високопрофілактичну схему антикоагуляційної терапії з 50 МО антиХа /кг / BID для пацієнтів із CrCl > 30 мл / хв. Пацієнтам із CrCl < 30 мл / хв ми пропонуємо використовувати зменшену дозу 50 МО анти-Ха / кг ОД. У разі тяжкої ниркової дисфункції (CrCl < 15 мл/хв) слід розглянути можливість використання нефракціонованого гепарину. Ми рекомендуємо обмежувати антикоагуляційну терапію пацієнтам із попереднім показанням до антикоагуляційної терапії або пацієнтам із підтвердженою венозною тромбоемболією (ВТЕ) (13). Антикоагуляційна терапія у пацієнтів з COVID-19 може бути пов'язана з поліпшенням результатів у вибраних дуже тяжкохворих пацієнтів, особливо у пацієнтів, які перебувають на штучній вентиляції легень, але це слід узгоджувати з ризиком кровотечі. Тому ми рекомендуємо обмежити використання терапевтичних антикоагулянтів у пацієнтів без чітких вказівок на протоколи клінічних випробувань.
- У пацієнтів з високим ризиком кровотеч (таких як низький рівень тромбоцитів, нещодавні великі кровотечі, діаліз…) ризики та переваги тромбопрофілактики слід оцінювати індивідуально.

Схема антикоагуляційної терапії для лікування ВТЕ, пов’язаного з COVID-19

- Пацієнтам, у яких розвивається ВТЕ під час госпіталізації з COVID-19, ми рекомендуємо лікування терапевтичними дозами НМГ (100 МО анти-Ха/кг два рази на добу). У пацієнтів із CrCl <30 мл / хв слід розглянути можливість коригування дози НМГ або тинзапарину. Пацієнтам із CrCl <15 мл/хв ми рекомендуємо використовувати нефракціонований гепарин, якщо є достатня місцева експертиза.

Коментар робочої групи: *Лікарський засіб тинзапарин (АТС код - B01AB10) станом на 31.12.2020 в Україні не зареєстрований.*

D-димер
Ми не рекомендуємо регулярно адаптувати режим антикоагуляційної терапії на основі рівнів D-димеру, оскільки результати можуть відрізнятися залежно від використовуваного аналізу. Однак підвищення рівня D-димеру може свідчити про розвиток ВТЕ і може допомогти прийняти рішення щодо проведення візуалізації для ВТЕ.

Скринінг на ВТЕ
- Систематичний скринінг на ВТЕ у позитивних пацієнтів з COVID-19 не рекомендується, але слід підвищити обізнаність щодо можливого розвитку ВТЕ під час госпіталізації (зверніть увагу на клінічні ознаки, такі як набряк нижніх кінцівок, гіпоксемія, не пропорційна дихальному статусу, гостра недостатність або розширення правого шлуночка, проблеми з катетером ...). У всіх випадках із підозрою на ВТЕ має бути низький поріг для проведення візуалізації. У разі тяжкого, але непідтвердженого діагнозу, терапевтична антикоагуляція може бути розглянута, особливо ВРІТ.

Моніторинг анти-Ха активності
Ми не рекомендуємо проводити систематичний моніторинг антикоагуляції за допомогою аналізів анти-Ха активності, оскільки цей аналіз доступний не в усіх лікарнях. Однак рекомендується проводити аналіз анти-Ха активності за підозри на накопичення НМГ (і, отже, підвищений ризик кровотечі) за таких обставин: пацієнти з надмірною масою тіла (ІМТ <18 або ІМТ > 30 кг / м^2) або нирковою недостатністю, або у пацієнтів із кровоточивим діатезом.

Ведення антикоагулянтної терапії при виписці

Ми рекомендуємо продовжувати антикоагуляційну терапію після виписки
- Пацієнтам, у яких попередні показання до антикоагуляційної терапії, ми рекомендуємо повернутися до початкового перорального прийому препарату та режиму, якщо до цього моменту вона не застосовувалася.
- Пацієнтам, у яких у період госпіталізації розвинувся ВТЕ, ми рекомендуємо продовжувати терапію НМГ до амбулаторного контролю. Перехід на пероральну терапію, наприклад (ПОАК) DOAC, можна розглядати лише у окремих пацієнтів, які перебувають у задовільному стані та більше не мають симптомів COVID-19. Тривалість прийому антикоагулянтної терапії повинна становити щонайменше три місяці (як зазвичай).
- Пацієнтам без попереднього показання для антикоагуляційної терапії, які отримували тромбопрофілактику під час госпіталізації, ми пропонуємо продовжувати тромбопрофілактику у дозі, яка регулюється за вагою, 50 МО анти-Ха / кг / ОД протягом двох тижнів. Якщо є додаткові фактори ризику розвитку ВТЕ (тобто перебування в реанімації, відома тромбофілія, ожиріння, куріння, вживання високих доз естрогену, іммобілізація, серцева недостатність, дихальна недостатність, вік> 70, активний рак, спадкова або сімейна історія ВТЕ та / або велика хірургічна операція за останні 3 місяці) ми пропонуємо тривалу тромбопрофілактику на 4-6 тижнів після виписки.

Продовження тромбопрофілактики слід обговорювати відповідно до співвідношення ризик-користь (рухливість / ризик кровотечі та інші фактори ризику). З метою обмеження контакту з медичними працівниками, коли пацієнти повертаються додому, можна розглянути можливість переключення НМГ на пероральний прийом антикоагулянта (ПОАК), якщо пацієнт потребує антикоагуляційної терапії, може приймати його перорально за відсутності порушення функції нирок.

COVID-19 RAPID GUIDELINE: REDUCING THE RISK OF VENOUS THROMBOEMBOLISM IN OVER 16S WITH COVID-19 NICE 20 NOVEMBER 2020:

1. Пацієнти з пневмонією COVID-19, які перебувають у лікарні

1.1. Для пацієнтів із пневмонією COVID-19, які перебувають у лікарні:

• оцінити ризик кровотечі якомога швидше після прийому або до першого огляду консультанта

• використовувати інструмент оцінки ризику, опублікований національним органом Великобританії, професійною мережею або рецензованим журналом, такий як інструмент оцінки ризику ВТЕ Міністерства охорони здоров'я.

1.2. Запропонуйте фармакологічну профілактику ВТЕ, якщо це не протипоказано, зі стандартної профілактичної дози (для тяжкохворих пацієнтів) низькомолекулярний гепарин (НМГ).

1.3. Для пацієнтів з надмірною масою тіла або з порушенням функції нирок, розгляньте можливість коригування дози НМГ відповідно до інструкції препарату та узгоджених на місцевому рівні протоколів.

1.4. Для пацієнтів, які не можуть приймати НМГ, використовуйте фондапаринукс натрію або нефракціонований гепарин (НФГ).

У листопаді 2020 року НМГ, натрій фондапаринукс та НФГ були відмінені для використання у пацієнтів до 18 років. Дивіться інформацію NICE щодо призначення ліків.

1.5. Почати профілактику ВТЕ якомога швидше і протягом 14 годин після поступлення та продовжувати протягом перебування у лікарні або 7 днів, залежно від того, що довше.

1.6. Для пацієнтів, які вже отримують антикоагулянтне лікування для іншого стану при надходженні до лікарні:

• продовжувати свою поточну терапевтичну дозу антикоагулянта, якщо це не протипоказано при зміні клінічних обставин

• подумайте про перехід на НМГ, якщо вони не отримують НМГ та їх клінічний стан погіршується.

1.7. Якщо клінічний стан пацієнта змінюється, оцініть ризик розвитку ВТЕ, переоцініть ризик кровотечі та перегляд профілактики ВТЕ.

1.8. Для пацієнтів із підтримкою дихання:

• розглянути можливість збільшення фармакологічної профілактики ВТЕ до проміжної дози з урахуванням маси тіла та функції нирок, прийняття рішення на мультидисциплінарній основі або враховуючи думку керівника, або узгоджені на місцевому рівні протоколи

• щодня переоцінюйте ВТЕ та ризик кровотечі.

У листопаді 2020 року було не рекомендовано використання парентеральних антикоагулянтів. Дивіться інформацію NICE щодо призначення ліків.

1.9. Організації повинні збирати та регулярно переглядати інформацію про кровотечі та інші побічні явища у пацієнтів із пневмонією COVID-19, які отримують середні дози для фармакологічної профілактики ВТЕ.

1.10. Переконайтеся, що пацієнти, яким буде проводитися фармакологічна профілактика ВТЕ після виписки можуть використовувати препарати правильно або домовитись про допомогу.

1. Стандартна доза порівняно з середньою фармакологічною профілактикою ВТЕ

Яка ефективність та безпека стандартної дози порівняно з середньою дозою фармакологічної профілактики ВТЕ для пацієнтів із пневмонією COVID-19, з або без додаткових факторів ризику для ВТЕ?

Запропонована схема ПВКР (популяція, втручання, компаратори, результати)

Популяція	Пацієнти віком від 16 років, які отримують лікування від пневмонії COVID-19 у лікарні чи амбулаторно, які мають:

	• відсутність додаткових факторів ризику розвитку ВТЕ • додаткові фактори ризику для ВТЕ
Втручання	Середня доза: • НМГ • НФГ • фондапаринукс натрію • антикоагулянт прямої дії • антагоністи вітаміну К
Компаратори	Стандартна доза: • НМГ • НФГ • фондапаринукс натрію • антикоагулянти прямої дії • антагоністи вітаміну К • антиагреганти
Результати	• захворюваність на ВТЕ • смертність (від усіх причин, стаціонарна, пов'язана з COVID-19) • доступ до критичної допомоги (включаючи використання розширеної підтримки органів) • серйозні побічні явища, такі як сильна кровотеча або госпіталізація

2. Розширення фармакологічної профілактики ВТЕ після виписки

Яка ефективність та безпека розширеної фармакологічної профілактики ВТЕ для пацієнтів, які виписані після лікування пневмонії COVID-19?

Популяція	Пацієнти віком від 16 років, яких виписали після лікування пневмонії COVID-19
Втручання	Розширена (від 2 до 6 тижнів) фармакологічна профілактика ВТЕ із застосуванням стандартних доз: • НМГ • НФГ • фондапаринукс натрію • антикоагулянт прямої дії • антагоністи вітаміну К
Компаратори	Відсутність розширеної фармакологічної профілактики ВТЕ
Результати	Захворюваність на ВТЕ • смертність (від усіх причин, стаціонарна, пов'язана з COVID-19) • доступ до критичної допомоги (включаючи використання розширеної підтримки органів) • серйозні побічні явища, такі як сильна кровотеча або госпіталізація

<u>Traitement et prise en charge de l'enfant atteint de la COVID-19: Particularités pédiatriques 16 December 2020, Federal Research Centre Sciensano, Belgium</u>

13. Антитромботичні методи лікування

Важливо зазначити, що за загальним правилом (12,14,16,33-34), для дітей із симптомами інфекції ГРВІ-CoV-2 без ознак MIS-C, без підвищених D-димерів та без тромботичних факторів ризику, антитромботична профілактика не рекомендується. Слід надавати перевагу немедикаментозним стратегіям (мобілізація, достатня гідратація). Однак Міжнародне товариство з консенсусу щодо тромбозів та гемостазу рекомендує низькомолекулярний гепарин 2x/d для профілактики

тромбоемболій у дітей із підвищеним D-димером або факторами ризику при тромбозі глибоких вен (ожиріння, КТ центральної вени, контрацепція тощо) (47). Пацієнти з ознаками MIS-C вже отримують аспірин, і лікування антитромболітичними засобами, буде згодом адаптовано відповідно до ступеню коронарної дилатації. Антитромботична терапія може мати місце у важкохворих дітей з ознаками гіперзапалення. В основному, ми використовуватимемо еноксапарин у профілактичній дозі з моніторингом анти-Ха (тобто через 4 години після прийому, залишатиметься від 0,2 до 0,5 од / мл анти-Ха). Доза еноксапарину відповідно до віку.

«CLINICAL MANAGEMENT OF COVID-19: INTERIM GUIDANCE» 27 MAY 2020, WHO

Побічна дія лікарських засобів

√ Необхідно приділяти пильну увагу численним клінічно значущим побічним ефектам лікарських засобів, що використовуються в контексті COVID-19, а також взаємодіям між лікарськими засобами, які можуть впливати на клінічні прояви COVID-19 (в тому числі на функції дихальної, серцево-судинної, імунної та нервової систем, а також на психічний стан пацієнта).

Слід враховувати як фармакокінетичні, так і фармакодинамічні ефекти.

Примітки:

1. Можливі побічні ефекти і наслідки взаємодій між лікарськими засобами, що впливають на симптоматику COVID-19, включають седацію, кардіотоксичність (синдром подовженого інтервалу QTc) і пригнічення дихання; ці ефекти можуть посилюватися зі зростанням дози препарату. З цієї причини слід використовувати мінімальні ефективні дози ліків з дозозалежними негативними наслідками і протягом максимально короткого часу.

2. Використовуйте ЛЗ, що несуть найменший можливий ризик взаємодії з іншими препаратами, які може отримувати пацієнт. Психотропні препарати з седативними властивостями, такі як бензодіазепіни, можуть пригнічувати дихання. Деякі психотропні препарати (наприклад, окремі нейролептики і антидепресанти) викликають подовження QTc. Використовуйте ЛЗ з мінімальним ризиком побічних ефектів, здатних погіршити симптоматику COVID-19, - таких як седація, пригнічення функцій дихальної та серцево-судинної систем, ймовірність лихоманки або інших імунологічних порушень, а також порушення згортання крові.

Інші ускладнення

Дані втручання засновані на положеннях «Surviving Sepsis» (3) та інших посібників (116-119) і, як правило, обмежуються практично здійсненними настановами, заснованими на доказах високої якості. В останніх публікаціях міститься заклик продовжувати використання під час спалаху COVID-19 відомих прийомів передової практики (120). Див. публікацію ВООЗ «Інструментарій для надання клінічної допомоги при тяжкій гострій респіраторній інфекції: адаптація стосовно COVID-19» (45).

Таблиця 3. Профілактика ускладнень

Передбачуваний результат	Втручання
Скоротіть дні інвазивної механічної вентиляції легень	• Використання протоколів відключення від ШВЛ, що включають щоденну оцінку готовності пацієнта до самостійного дихання • Мінімізація безперервної або переривчастої седації, спрямована на певні кінцеві точки титрування (легка седація, якщо вона не протипоказана); при цьому можливе щоденне переривання постійної інфузії седативних засобів • Рання мобілізація

Передбачуваний результат	Втручання
	• Виконання перерахованих вище заходів у формі комплексного алгоритму (може також знижувати ризик делірію), такого як комплекс ABCDE - координація пробудження і дихання (Awakening and Breathing Coordination), діагностика і усунення делірію (Delirium assessment / management) і рання мобільність (Early mobility)
Знизити частоту пневмонії, асоційованої з ШВЛ (вентилятор-асоційована пневмонія)	• Підліткам і дорослим краще виконувати оротрахеальну, а не назотрахеальну інтубацію • Пацієнт повинен перебувати в положенні напівлежачи (спинка ліжка піднята на 30-45º) • Використовуйте замкнуту систему відсмоктування; періодично змивайте і видаляйте конденсат з трубок • Використовуйте новий дихальний контур ШВЛ для кожного пацієнта; після установки контуру замінюйте його тільки при забрудненні або несправності • Замінюйте тепло- та вологообмінник при його несправності, забрудненні або кожні 5-7 днів
Знизити частоту зараження через катетер крові	• Використовуйте контрольний перелік кроків, що перевірявся спостерігачем в режимі реального часу, з метою забезпечення стерильності встановлення катетера, а також в якості щоденного нагадування про необхідність видалення катетера, якщо він більше не потрібен
Зменшити частоту виникнення пролежнів, викликаних тиском	• Перевертайте пацієнта кожні 2 години
Зниження частоти стресових виразок та кровотеч із шлунково-кишкового тракту	• Починайте ентеральне харчування на ранніх етапах (протягом 24-48 годин після надходження пацієнта в ВРІТ) • Призначайте блокатори Н2-гістамінових рецепторів або інгібіторів протонної помпи пацієнтам з факторами ризику шлунково-кишкової кровотечі. Фактори ризику включають штучну вентиляцію легень протягом ≥ 48 годин, коагулопатії, замісну ниркову терапію, захворювання печінки, множинну коморбідність і більш високий показник поліорганної недостатності
Знизити розвиток антимікробної стійкості Зменшити розвиток несприятливого впливу ЛЗ Сприяти призначенню та застосуванню відповідних антимікробних препаратів під час пандемії COVID-19 (121)	• Використовуйте протоколи деескалації, як тільки пацієнт стає клінічно стабільним і відсутні ознаки бактеріальної інфекції • Проводьте емпіричну антибактеріальну терапію протягом якомога коротшого часу, щоб запобігти токсичній дії на нирки і серце та іншим небажаним побічним ефектам протимікробних препаратів • У випадку підозри чи підтвердженій інфекції COVID-19 не призначайте антибіотики пацієнтам з низькою ймовірністю бактеріальної інфекції, щоб уникнути ранніх побічних ефектів і віддалених негативних наслідків у вигляді підвищеної стійкості до протимікробних препаратів

13. Противірусні препарати, імуномодулятори та інші допоміжні методи лікування COVID-19

Коментар робочої групи: *Даний розділ стосується дуже чутливої теми – специфічного лікування коронавірусної хвороби COVID-19 і характеризується динамічними змінами, в ньому інформація швидко оновлюється та змінюється.*

TREATMENT GUIDELINES PANEL. CORONAVIRUS DISEASE 2019 (COVID-19) TREATMENT GUIDELINES. NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH, 2021. https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/management/clinical-management/hospitalized-adults--therapeutic-management/

Терапевтичне ведення госпіталізованих дорослих з COVID-19
Схеми дозування та коментарі до застосування лікарських засобів

Назва лікарського засобу	Режим дозування	Коментарі
Ремдесивір	Ремдесивір 200 мг внутрішньовенно одноразово, потім ремдесивір 100 мг внутрішньовенно один раз на добу протягом 4 днів або до виписки з лікарні	- Лікування можна продовжити до 10 днів, якщо до 5 дня не спостерігається істотного клінічного покращення. - Якщо у пацієнта прогресує більш важке захворювання, закінчіть курс ремдесивіру. - ШКФ <30 мл/хв/1,73 м^2: Ремдесивір не рекомендується .
Дексаметазон	Дексаметазон 6 мг внутрішньовенно або перорально 1 раз на добу протягом 10 днів або до виписки з лікарні	- Якщо дексаметазон недоступний, можна застосувати еквівалентну дозу іншого кортикостероїду.
Барицитиніб	Доза барицитинібу залежить від ШКФ; тривалість терапії до 14 днів або до виписки з лікарні.	- ШКФ ≥60 мл/хв/1,73 м^2: барицитиніб 4 мг перорально 1 раз на добу. - ШКФ від 30 до <60 мл/хв/1,73 м^2: барицитиніб 2 мг перорально 1 раз на добу. - ШКФ від 15 до <30 мл/хв/1,73 м^2: барицитиніб 1 мг перорально 1 раз на добу. - ШКФ <15 мл/хв/1,73 м^2: барицитиніб не рекомендується .

Тофацитиніб	Тофацитиніб 10 мг перорально двічі на добу протягом 14 днів або до виписки з лікарні	- Використовуйте, як альтернативу, якщо барицитиніб недоступний або його неможливо використовувати (BIIa). - ШКФ <60 мл/хв/1,73 м^2: тофацитиніб 5 мг перорально двічі на добу.
Тоцилізумаб	Тоцилізумаб 8 мг/кг фактичної маси тіла (до 800 мг), введений у вигляді одноразової внутрішньовенної дози	У клінічних дослідженнях третина учасників отримувала другу дозу тоцилізумабу через 8 годин після першої дози, якщо клінічного покращення не спостерігалося.
Сарилумаб	Використовуйте однодозовий, попередньо наповнений шприц (не попередньо наповнену ручку) для підшкірної ін'єкції (SQ). Розведіть сарилумаб 400 мг у 100 куб.см 0,9% NaCl і введіть у вигляді внутрішньовенної інфузії протягом 1 години.	Використовуйте як альтернативу, якщо тоцилізумаб недоступний або його неможливо використовувати (BIIa) . У Сполучених Штатах наразі затвердженим способом введення сарилумабу є підшкірна ін'єкція (SQ). У дослідженні REMAP-CAP для приготування внутрішньовенної інфузії використовували склад SQ.
Ключ: ШКФ = швидкість клубочкової фільтрації; IV = внутрішньовенно; PO = перорально; SQ = підшкірно		

Коментар робочої групи: *станом на 01.12.2021р. лікарські засоби з міжнародною непатентованою назвою барицитиніб та сарилумаб в Україні не зареєстровано.*

Пацієнти, яким не потрібен додатковий кисень
Рекомендації

- Група з **рекомендацій щодо** лікування COVID-19 (Група) **рекомендує не** використовувати **дексаметазон (AIIa)** або **інші кортикостероїди (AIII)** для лікування COVID-19. Пацієнти з COVID-19, які отримують дексаметазон або інший кортикостероїд для лікування основного захворювання, повинні продовжувати цю терапію за вказівкою лікаря.
- Немає достатніх доказів, щоб рекомендувати або не рекомендувати рутинне застосування ремдесивіру у цих пацієнтів для лікування COVID-19, але призначення може бути доцільним у пацієнтів з високим ризиком прогресування захворювання.

Обґрунтування для рекомендацій проти використання дексаметазону або інших кортикостероїдів

У дослідженні RECOVERY, багатоцентровому відкритому дослідженні у Сполученому Королівстві, госпіталізовані пацієнти з COVID-19 були рандомізовані для отримання дексаметазону плюс стандартне лікування або тільки стандартне лікування (контрольна група).[1] У учасників, які не потребували додаткового кисню під час поступлення, не спостерігалося жодних переваг для виживання у випадку прийому дексаметазону: 17,8 % учасників у групі дексаметазону та 14 % у контрольній групі померли протягом 28 днів після поступлення (відношення частоти 1,19; 95% ДІ, 0,91–1,55) Виходячи з цих даних, Комісія **рекомендує не** використовувати **дексаметазон (AIIa)** або **інші кортикостероїди (AIII)** для лікування COVID-19 у цій підгрупі, якщо у пацієнта немає інших показань для лікування кортикостероїдами.

Обґрунтування оцінки Групи щодо недостатніх доказів для рекомендацій за або проти застосування Ремдесивіру

Дослідження ACTT-1 було багатонаціональним рандомізованим контрольованим дослідженням, що порівнювало ремдесивір з плацебо у госпіталізованих пацієнтів з COVID-19. Ремдесивір не показав суттєвої користі у пацієнтів із легким та помірним захворюванням, яке було визначено як насичення киснем >94% на кімнатному повітрі або частота дихання <24 вдихів/хв без додаткового кисню (коефіцієнт швидкості відновлення 1,29; 95% ДІ, 0,91– 1,83); однак у цій групі було лише 138 пацієнтів.[2]

У відкритому рандомізованому дослідженні, спонсорованому виробником, що включало 596 пацієнтів із COVID-19 середньої тяжкості, пацієнти, які отримували ремдесивір протягом 5 днів, мали вищі шанси на кращий клінічний стан на 11-й день захворювання (на основі семибальної порядкової шкали), ніж ті, хто отримував стандартне лікування (OR 1,65; 95% ДІ, 1,09–2,48; *P* = 0,02).[3]

Дослідження «Солідарність» було великим міжнаціональним відкритим рандомізованим контрольованим дослідженням, у якому порівнювали 10-денний курс ремдесивіру зі стандартним лікуванням (контрольна група). Близько 25% госпіталізованих пацієнтів в обох групах не потребували додаткового кисню на початку дослідження. Первинний результат внутрішньолікарняної смертності спостерігався у 11 із 661 пацієнта (2%) у групі ремдесивіру та у 13 із 664 пацієнтів (2,1%) у контрольній групі (відношення частоти 0,90; 99% ДІ 0,31–2,58).[4] Відкритий дизайн цього дослідження ускладнює визначення того, чи впливає ремдесивір на час відновлення, що визначається тривалістю госпіталізації, оскільки виписка пацієнта могла бути відкладена для завершення терапії ремдесивіром.

Оскільки ці дослідження дали суперечливі результати щодо переваг ремдесивіру, експертна група вважає наявні докази недостатніми, щоб рекомендувати за або проти рутинного застосування ремдесивіру для усіх госпіталізованих пацієнтів із COVID-19 середньої тяжкості. Тим не менш, Комісія визнає, що клініцисти можуть вважати, що ремдесивір підходить для деяких госпіталізованих пацієнтів із захворюванням середнього ступеня тяжкості (наприклад, у випадках, коли людина має особливо високий ризик клінічного погіршення).

Пацієнти, яким потрібен додатковий кисень, але які не потребують доставки кисню за допомогою пристрою з високим потоком, неінвазивної вентиляції, інвазивної механічної вентиляції або екстракорпоральної мембранної оксигенації

Рекомендації

Комісія рекомендує для цих пацієнтів один із наступних варіантів:

- **Ремдесивір** (наприклад, для пацієнтів, яким потрібна мінімальна кількість додаткового кисню) **(BIIa)**;
- **Дексаметазон плюс ремдесивір** (наприклад, для пацієнтів, яким потрібна збільшення кількості кисню) **(BIII)**; *або*
- **Дексаметазон** (коли комбінована терапія з ремдесивіром не може бути використана або недоступна) **(BI)**.
-
- **Додаткові міркування**

- Якщо дексаметазон не доступний, альтернативний кортикостероїд, такий як **преднізон, метилпреднізолон,** або **гідрокортизон** може бути використаний **(BIII)**.
- Немає достатніх доказів, щоб визначити, яким пацієнтам у цій групі було б корисно додати барицитиніб або тоцилізумаб до лікування дексаметазоном. Деякі члени експертної групи додадуть барицитиніб або тоцилізумаб до лікування дексаметазоном пацієнта у випадках, коли у пацієнта швидко зростає потреба в кисні та підвищені маркери запалення, але ще не потребує кисню під високим тиском або неінвазивної вентиляції.
  - Оскільки немає досліджень, які б прямо порівнювали використання барицитинібу та тоцилізумабу для лікування COVID-19, експертна група не має достатньо доказів, щоб рекомендувати один препарат перед іншим. Рішення щодо лікування слід приймати на основі місцевих рекомендацій, наявності ліків та супутніх захворювань пацієнта.

Обґрунтування застосування Ремдесивіру

У дослідженні ACTT-1 ремдесивір був пов'язаний із коротшим часом одужання у 435 учасників, які потребували додаткового кисню, але не потребували кисню під високим тиском, неінвазивної вентиляції чи інвазивної ШВЛ (7 днів для ремдесивіру проти 9 днів для плацебо; відновлення коефіцієнт частоти 1,45; 95% ДІ 1,18–1,79). Менша кількість пацієнтів у групі ремдесивіру, ніж у групі плацебо, прогресувала до потреби високого потоку кисню, інвазивної механічної вентиляції або екстракорпоральної мембранної оксигенації (ЕКМО) (17% проти 24%). У post hoc аналізі смертей на 29-й день виявилося, що ремдесивір дає значну користь для виживання в цій підгрупі (ЧСС для смерті 0,30; 95% ДІ 0,14–0,64).[2]

У дослідженні «Солідарність» не було повідомлено про відсутність різниці в частоті госпітальних смертей між пацієнтами, які отримували ремдесивір, і тими, хто отримував стандартне лікування (відношення смертності в загальній популяції дослідження 0,95; 95% ДІ 0,81–1,11; співвідношення частоти смерті у пацієнтів, які не потребували ШВЛ на початку 0,86; 99% ДІ 0,67–1,11). Не було різниці між пацієнтами, які отримували ремдесивір, і тими, хто отримував стандартне лікування, у відсотку пацієнтів, які перейшли до інвазивної штучної вентиляції легень (11,9% проти 11,5%), або у тривалості перебування в стаціонарі. [4]Однак відкрите дослідження, як-от Solidarity, менш підходить для оцінки часу до одужання, ніж плацебо-контрольоване дослідження. У дослідженні Solidarity, оскільки і клініцисти, і пацієнти знали, що ремдесивір вводять, можливо, що виписка з лікарні була відкладена, щоб завершити 10-денний курс терапії.

Грунтуючись на результатах дослідження ACTT-1, експертна група рекомендує **ремдесивір** без дексаметазону) як варіант лікування для деяких пацієнтів, яким потрібен додатковий кисень (наприклад, для тих, хто потребує мінімального додаткового кисню) **(BIIa)**. У цих осіб системна запальна відповідь, коли кортикостероїди можуть бути найбільш корисними, може ще не виникнути або повністю розвинутися.

Обґрунтування застосування Ремдесивір плюс дексаметазон

Безпека та ефективність застосування ремдесивіру плюс дексаметазон для лікування COVID-19 не були ретельно оцінені у клінічних дослідженнях. Незважаючи на відсутність даних клінічних

досліджень, існує теоретичне обґрунтування поєднання ремдесивіру та дексаметазону. У пацієнтів із тяжким перебігом COVID-19 може розвинутися системна запальна відповідь, що призводить до синдрома поліорганної дисфункції. Потужні протизапальні ефекти кортикостероїдів можуть запобігти або пом'якшити ці гіперзапальні реакції. Таким чином, комбінація противірусного засобу, такого як ремдесивір, з протизапальним засобом, таким як дексаметазон, може лікувати вірусну інфекцію та послабити потенційно шкідливу запальну відповідь, яка є наслідком інфекції.[5]

Виходячи з теоретичних переваг поєднання противірусних і протизапальних властивостей, експертна група рекомендує комбінацію **дексаметазону та ремдесивіру,** як варіант лікування для пацієнтів цієї групи (наприклад, тих, хто потребує збільшення кількості додаткового кисню) **(BIII)**.

Обґрунтування застосування дексаметазону

У дослідженні RECOVERY лікування дексаметазоном мало переваги для виживання учасників, яким під час госпіталізації потрібен був додатковий кисень. У групі пацієнтів які отримували дексаметазон, протягом 28 днів після госпіталізації померло менше учасників ніж у групі стандартного лікування (23,3% проти 26,2%; співвідношення частоти 0,82; 95% ДІ 0,72–0,94).[1] Однак кількість додаткового кисню, яку отримували учасники, та співвідношення учасників, яким потрібен був кисень через апарат із високим потоком або неінвазивну вентиляцію, не повідомлялися. Цілком можливо, що користь від дексаметазону була найбільшою у тих, кому потрібна більша респіраторна підтримка. Слід зазначити, що < 0,1% пацієнтів у дослідженні RECOVERY одночасно отримували ремдесивір. Дивіться Кортикостероїди розділ для отримання додаткової інформації.

Деякі експерти вважають за краще не використовувати монотерапію дексаметазоном у цій групі через теоретичне занепокоєння, що кортикостероїди можуть уповільнити виведення вірусу при застосуванні окремо від противірусного препарату. Кортикостероїди були пов'язані із затримкою кліренсу вірусу та/або погіршенням клінічних результатів у пацієнтів з іншими вірусними респіраторними інфекціями.[6-8] Деякі дослідження свідчать про те, що кортикостероїди уповільнюють виведення SARS-CoV-2, але результати на сьогодн є непереконливими.[9-13]

Обґрунтування оцінки Групи щодо недостатніх доказів для визначення, які пацієнти отримають користь від дексаметазону з барицитинібом чи тоцилізумабом

У дослідженні COV-BARRIER (багатонаціональне плацебо-контрольоване рандомізоване дослідження) 1525 госпіталізованих пацієнтів із COVID-19 з ознаками пневмонії, підвищенням одного або кількох маркерів запалення та оціночною швидкістю клубочкової фільтрації >30 мл/хв /1,73 м^2 були рандомізовані у відношенні 1:1 для перорального прийому барицитинібу 4 мг або плацебо на додаток до місцевого стандарту лікування.[14] Не було суттєвої різниці між групами дослідження в первинній кінцевій точці дослідження, у частці пацієнтів, які потребували високого потоку кисню, неінвазивної вентиляції, інвазивної штучної вентиляції легень або смерті до 28 дня. У підгрупі пацієнтів, які потребували додаткового кисню, але не через апарат високого потоку або штучної вентиляції легень (n = 962), 28-денна смертність була нижчою в групі барицитинібу, ніж у групі плацебо (ОР 0,72; 95% ДІ, 0,45–1,16; *P* = 0,11); однак ця різниця не була статистично значущою.

Ранні випробування, які оцінювали застосування тоцилізумабу у пацієнтів, які були госпіталізовані з COVID-19, не показали ефекту лікування тоцилізумабу. Ці дослідження включали велику частину пацієнтів, які отримували кисневу терапію; проте багато з цих досліджень були недостатніми, і лише невелика частина пацієнтів також отримувала

кортикостероїди.[15-19] Незважаючи на те, що в дослідженні RECOVERY повідомлялося про підвищення смертності від тоцилізумабу, дослідження не виявило певної підгрупи госпіталізованих пацієнтів, які отримували кисневу терапію та які отримали найбільшу користь від прийому препарату.[20] Серед 21550 учасників, рандомізованих у дослідженні RECOVERY, лише 4116 учасників (19%) були переважно відібрані для зарахування та рандомізації для дослідження тоцилізумабу, що свідчить про те, що результати дослідження можуть не бути узагальненими для більшості госпіталізованих пацієнтів.

Група визнає, що деякі госпіталізовані пацієнти, які отримують кисневу терапію, можуть мати прогресуючу гіпоксемію, пов'язану зі значним системним запаленням. Додавання барицитинібу або тоцилізумабу до їх стандартного лікування може забезпечити помірну користь; однак, немає достатньо доказів, щоб чітко охарактеризувати підгрупи цієї групи пацієнтів, яким би були корисні ці заходи. Оскільки немає досліджень, які б прямо порівнювали використання барицитинібу та тоцилізумабу для лікування COVID-19, експертна група не має достатньо доказів, щоб рекомендувати один препарат замість іншого. Рішення щодо лікування слід приймати на основі місцевих рекомендацій, наявності ліків та супутніх захворювань пацієнта.

Пацієнти, яким потрібен додатковий кисень через апарат з високим потоком або неінвазивна вентиляція, але неінвазивна механічна вентиляція або екстракорпоральна мембранна оксигенація

Рекомендації

Комісія рекомендує для цих пацієнтів один із наступних варіантів:

дексаметазон (AI), або

дексаметазон плюс ремдесивір (BIII).

Для нещодавно госпіталізованих пацієнтів (тобто пацієнтів впродовж 3 днів після госпіталізації), у яких швидко зростає потреба в кисні, які потребують високого потоку кисню або неінвазивної вентиляції та мають підвищені маркери запалення, додайте **барицитиніб (BIIa)** або **тоцилізумаб (BIIa)** (лікарські засоби перераховані в алфавітному порядку, а не в порядку переваги) до одного з двох варіантів вище.

Комісія **рекомендує не** використовувати **барицитиніб** у комбінації з **тоцилізумабом** для лікування COVID-19, за винятком клінічних випробувань **(AIII)**. Оскільки і барицитиніб, і тоцилізумаб є потужними імунодепресантами, існує ймовірність додаткового ризику інфекції.

Додаткові міркування

Імуносупресивна терапія (наприклад, дексаметазон з барицитинібом або тоцилізумабом або без них) може підвищити ризик опортуністичних інфекцій або реактивації прихованих інфекцій; проте рандомізовані дослідження на сьогоднішній день не продемонстрували збільшення частоти інфекцій.

Повідомлялося про випадки тяжкого та поширеного стронгілоїдозу у пацієнтів з COVID-19 під час лікування тоцилізумабом та кортикостероїдами.[21,22] Багато клініцистів розпочинають емпіричне лікування стронгілоїдозу (наприклад, івермектином) із серологічним тестуванням або без нього у пацієнтів із районів, де *Strongyloides* є ендемічними (тобто, тропічні, субтропічні або помірно теплі регіони).

Використання інших кортикостероїдів

Якщо дексаметазон не доступний, еквівалентні дози інших кортикостероїдів, такі як **преднізон, метилпреднізолон,** або **гідрокортизон,** можуть бути використані **(BIII)**. Дивіться Кортикостероїди для отримання додаткової інформації.

Коментар робочої групи: *станом на 01.12.2021р. лікарський засіб з міжнародною непатентованою назвою преднізон зареєстрований в Україні лише у лікарській формі супозиторіїв ректальних.*

Використання барицитинібу та тоцилізумабу

Барицитиніб або тоцилізумаб слід призначати тільки в комбінації з дексаметазоном або іншим кортикостероїдом. Деякі клініцисти можуть вирішити оцінити клінічну відповідь пацієнта на дексаметазон, перш ніж вирішити, чи потрібно додавати барицитиніб або тоцилізумаб.

Дослідження, які прямо порівнюють барицитиніб з тоцилізумабом як ліки від COVID-19, недоступні. Таким чином, Комісія не має достатньо доказів, щоб рекомендувати один препарат замість іншого. Рішення щодо лікування слід приймати на основі місцевих рекомендацій, наявності ліків та супутніх захворювань пацієнта.

Хоча приблизно третина пацієнтів у дослідженнях REMAP-CAP та RECOVERY отримували другу дозу тоцилізумабу на розсуд їх лікуючих лікарів, дані про результати, засновані на отриманні однієї або двох доз, недоступні. Тому немає достатніх доказів, щоб визначити, які пацієнти, якщо такі є, отримають користь **від додаткової дози препарату.**

Обґрунтування застосування дексаметазону

У дослідженні RECOVERY лікування дексаметазоном дало переваги для виживання серед учасників, які потребували додаткового кисню без інвазивної ШВЛ під час реєстрації: 23,3% учасників групи дексаметазону померли протягом 28 днів після реєстрації порівняно з 26,2% у групі стандартного лікування. (співвідношення показників 0,82; 95% ДІ 0,72–0,94). 1

Обґрунтування застосування ремдесивір у комбінації з дексаметазоном

Комбінація ремдесивіру та дексаметазону не була ретельно вивчена у клінічних дослідженнях; тому безпека та ефективність цієї комбінації невідомі. Група визнає, що існують теоретичні причини використовувати цю комбінацію, як описано вище. Виходячи з цих теоретичних міркувань, Комісія вважає комбінацію дексаметазону та ремдесивіру варіантом лікування пацієнтів цієї групи.

Обгрунтування відмови від монотерапії ремдесивіром

У дослідженні ACTT-1 не спостерігалося різниці в часі одужання між групами пацієнтів що отримували ремдесивір та плацебо (коефіцієнт одужання 1,09; 95% ДІ, 0,76–1,57) у підгрупі учасників, які потребували високого потоку кисню або неінвазивної вентиляції. при реєстрації (n = 193). Постійний аналіз не показав переваг для виживання у групі ремдесивіру на 29-й день, дослідження не виявило цієї різниці.[2] Комісія **не рекомендує** використовувати **монотерапію ремдесивіром** у цих пацієнтів, оскільки існує невизначеність щодо того, чи ремдесивір сам по собі дає клінічну користь у цій підгрупі **(AIIa)**. Дексаметазон або ремдесивір плюс дексаметазон є кращими варіантами лікування COVID-19 для цієї групи пацієнтів.

Пацієнтам, які розпочинають монотерапію ремдесивіром, а потім мають потребу у додатковому кисні через апарат високого потоку або неінвазивну вентиляцію, експертна група рекомендує розпочати терапію дексаметазоном та продовжувати лікування ремдесивіром до завершення курсу лікування. Клінічні випробування, які оцінювали застосування ремдесивіру, класифікували пацієнтів на основі тяжкості їхнього захворювання на початку лікування ремдесивіром; тому пацієнти можуть отримати користь від ремдесивіру, навіть якщо їх клінічний перебіг прогресує до тяжкого захворювання, для якого користь від ремдесивіру є менш певною.

Обґрунтування рекомендацій щодо застосування барицитинібу плюс дексаметазон у деяких госпіталізованих пацієнтів

У дослідженні COV-BARRIER 1525 госпіталізованих пацієнтів з COVID-19 та підвищенням одного або кількох біомаркерів запалення були рандомізовані у співвідношенні 1:1 для перорального прийому барицитинібу 4 мг або плацебо на додаток до місцевого стандарту лікування протягом 14 днів (або до виписки з лікарні).[14]

Не було різниці в первинній кінцевій точці прогресування до потреби у високому потоку кисню, неінвазивної вентиляції, інвазивної ШВЛ або смерті на 28-й день між групою барицитинібу (27,8% пацієнтів) і групою плацебо (30,5% пацієнтів; АБО 0,85 95% ДІ 0,67–1,08; *P* = 0,18). Смертність від усіх причин на 28-й день становила 8,1% у групі барицитинібу та 13,1% у групі плацебо, що призвело до зниження смертності при застосуванні барицитинібу на 38,2% (HR 0,57; 95% ДІ, 0,41–0,78; номінальний *P*= 0,002). В усіх попередньо визначених базових підгрупах тяжкості захворювання, оцінки смертності були чисельно нижчими серед тих, хто отримував барицитиніб, ніж серед тих, хто отримував плацебо. Різниця у смертності була найвиразнішою у підгрупі з 370 пацієнтів, які отримували кисень високого потоку або неінвазивну вентиляцію на початковому етапі (17,5% пацієнтів померли в групі барицитинібу проти 29,4% у групі плацебо; HR 0,52; 95% ДІ, 0,33 –0,80; номінальний *P* = 0,007).

Дослідження ACTT-2 продемонструвало, що застосування барицитинібу в комбінації з ремдесивіром зменшує час до одужання у госпіталізованих пацієнтів з COVID-19. Ефект був найбільш вираженим у пацієнтів, які отримували кисень високого потоку або неінвазивну вентиляцію. Хоча пацієнтів, які отримували кортикостероїди, було виключено з дослідження ACTT-2, результати дослідження підтверджують, що барицитиніб може мати клінічну користь у пацієнтів із тяжким перебігом COVID-19, які не можуть отримувати кортикостероїди.[23]

Обґрунтування рекомендацій щодо застосування тоцилізумабу у поєднанні з дексаметазоном у деяких госпіталізованих пацієнтів

У дослідженнях REMAP-CAP і RECOVERY, двох найбільших рандомізованих контрольованих дослідженнях тоцилізумабу на сьогодні, було повідомлено про переваги щодо зменшення смертності від застосування тоцилізумабу серед пацієнтів із швидкою респіраторною декомпенсацією, яким потрібен додатковий кисень через пристрій високого потоку або неінвазивна вентиляція.[20,24] Кортикостероїди призначалися більшості пацієнтів в обох дослідженнях.

У дослідженні REMAP-CAP пацієнти, які були госпіталізовані до відділення інтенсивної терапії (ВІТ) із тяжким або критичним захворюванням на COVID-19 і швидкою дихальною декомпенсацією, були рандомізовані для отримання відкритого лікування тоцилізумабом або звичайного лікування. Порівняно зі звичайним лікуванням, застосування тоцилізумабу зменшило госпітальну смертність (28% проти 36%) і, протягом 21 дня спостереження, збільшило середню кількість днів без підтримки органів дихання та серцево-судинної системи (10 днів проти 0 днів; АБО 1,64; 95% ДІ 1,25–2,14). Зарахування відбулося протягом 24 годин після госпіталізації та в

середньому 1,2 дня після госпіталізації (IQR 0,8–2,8 дня), що свідчить про те, що користь від тоцилізумабу спостерігається у пацієнтів із швидкою дихальною декомпенсацією. Докази терапевтичної користі були сильнішими серед реципієнтів, які нещодавно почали отримувати кисень через апарат високого потоку або неінвазивну вентиляцію, ніж серед тих, хто вже був на ШВЛ; однак відсутність формальних аналізів підгруп за потребою в кисні є помітним обмеженням цього дослідження.

Дослідження RECOVERY також показало перевагу у зменшенні смертності при застосуванні тоцилізумабу та дексаметазону у пацієнтів, яким особливо потрібна неінвазивна вентиляція або кисень із високим потоком. У цьому дослідженні підгрупа учасників з гіпоксемією та рівнем С-реактивного білка ≥75 мг/л була рандомізована для отримання тоцилізумабу або звичайного лікування. Тоцилізумаб знижував смертність від усіх причин у цих пацієнтів; до 28 дня 29% учасників групи тоцилізумабу померли порівняно з 33% у групі звичайного лікування (відношення частоти 0,86; 95% ДІ 0,77–0,96).

Група рекомендує використовувати тоцилізумаб у поєднанні з кортикостероїдами **(BIIa)**, оскільки численні дослідження повідомляють, що клінічна користь тоцилізумабу спостерігається серед пацієнтів, які отримують тоцилізумаб з кортикостероїдами (див. таблицю 4Д).

Обґрунтування рекомендацій проти використання комбінації барицитинібу та тоцилізумабу

Комісія **рекомендує не** використовувати комбінацію **барицитинібу** та **тоцилізумабу** для лікування COVID-19, за винятком клінічних випробувань **(AIII)**, оскільки немає достатніх доказів щодо використання цієї комбінації. Враховуючи, що барицитиніб і тоцилізумаб є потужними імунодепресантами, існує ймовірність додаткового ризику інфікування.

Обґрунтування для рекомендації сарилумабу та дексаметазону як альтернативи тоцилізумабу та дексаметазону у деяких госпіталізованих пацієнтів

В оновленому звіті з дослідження REMAP-CAP ефективності тоцилізумабу та сарилумабу щодо покращення виживання та скорочення тривалості підтримки органів була схожою. Порівняно з контрольними пацієнтами, які отримували плацебо плюс дексаметазон, пацієнти, які отримували сарилумаб та дексаметазон, продемонстрували зниження смертності, коротший час до виписки з реанімації та більше днів без підтримки органів.[25]

У цьому дослідженні сарилумаб у комбінації з дексаметазоном (n = 483) не поступався тоцилізумабу з дексаметазоном (n = 943) за кількістю днів без підтримки органів і зниженням смертності з ймовірністю 99 % і 98 %, відповідно.

Незважаючи на те, що дослідження REMAP-CAP підтверджує, що сарилумаб і тоцилізумаб мають подібну ефективність при лікуванні госпіталізованих пацієнтів з COVID-19, експертна група рекомендує **сарилумаб** лише тоді, коли **тоцилізумаб** недоступний або неможливий для використання **(BIIa)**.

Обґрунтування цієї рекомендації:

Докази ефективності тоцилізумабу є більш обширними, ніж докази ефективності сарилумабу[i]

Наразі сарилумаб схвалений лише як підшкірна (SQ) ін’єкція у Сполучених Штатах.

У дослідженні REMAP-CAP разова доза сарилумабу 400 мг для ін'єкції SQ була розведена в 50 мл або 100 мл звичайного фізіологічного розчину та введена у вигляді внутрішньовенної інфузії протягом 1 години.

Обґрунтування для рекомендацій щодо застосування тофацитинібу у поєднанні з дексаметазоном у деяких госпіталізованих пацієнтів

У дослідженні STOP-COVID, подвійному сліпому, плацебо-контрольованому рандомізованому дослідженні, застосування тофацитинібу було пов'язано зі зниженням ризику дихальної недостатності та смерті (відношення ризику 0,63; 95 % ДІ 0,41–0,97). Смертність від усіх причин протягом 28 днів спостерігалася серед 2,8% учасників групи тофацитинібу (n = 144) і 5,5% у групі плацебо (n = 145) (ОР 0,49; 95% ДІ, 0,15–1,63). Приблизно 80 % учасників у кожній групі також отримували кортикостероїди. Серйозні небажані явища виникли у 14,2 % учасників у групі тофацитинібу та у 12,0 % у групі плацебо.[26]

Дослідження STOP-COVID підтверджує, що тофацитиніб у поєднанні зі стероїдами є ефективним для покращення результатів у госпіталізованих пацієнтів з COVID-19. І барицитиніб, і тофацитиніб належать до одного класу протизапальних препаратів, інгібіторів кінази, і мають механізми дії що перекриваються. Комісія рекомендує **тофацитиніб** як альтернативу **барицитинібу** лише тоді, коли барицитиніб недоступний або його неможливо використати **(BIIa),** оскільки докази ефективності застосування тофацитинібу менш переконливі, ніж докази щодо барицитинібу.

Пацієнти, яким потрібна інвазивна механічна вентиляція або екстракорпоральна мембранна оксигенація

Рекомендації

Група рекомендує використовувати **дексаметазон** у госпіталізованих пацієнтів з COVID-19, яким потрібна інвазивна ШВЛ або ЕКМО **(AI)**.

Комісія рекомендує використовувати **дексаметазон у поєднанні з тоцилізумабом,** пацієнтам, які перебувають упродовж 24 годин після госпіталізації до відділення реанімації **(BIIa)**.

Додаткові міркування

Якщо дексаметазон недоступний, можна використовувати еквівалентні дози альтернативних кортикостероїдів (наприклад, **преднізон, метилпреднізолон, гідрокортизон**) **(BIII)**.

Пацієнтам, які спочатку отримували монотерапію ремдесивіром і потребували інвазивної штучної вентиляції легенів або ЕКМО, слід розпочати прийом дексаметазону та продовжувати лікування ремдесивіром до завершення курсу лікування.

Комісія **рекомендує не** використовувати **монотерапію ремдесивіром (AIIa)**.

Тоцилізумаб слід призначати тільки в комбінації з дексаметазоном (або іншим кортикостероїдом в еквівалентній дозі).

Хоча деякі пацієнти в дослідженнях REMAP-CAP і RECOVERY отримували другу дозу тоцилізумабу на розсуд їх лікуючих лікарів, недостатньо доказів, щоб визначити, які пацієнти, якщо такі є, отримають користь від додаткової дози препарату.

Комбінація дексаметазону та тоцилізумабу може підвищити ризик опортуністичних інфекцій або реактивації прихованих інфекцій. Профілактичне лікування стронгілоїдозу (наприклад, івермектином) слід розглянути для пацієнтів із районів, де *Strongyloides* є ендемічними.

Обґрунтування застосування монотерапії дексаметазоном

Оскільки у пацієнтів з COVID-19 захворювання прогресує, системна запальна відповідь може призвести до синдрому поліорганної дисфункції. Протизапальна дія кортикостероїдів пом'якшує запальну відповідь, а використання кортикостероїдів пов'язано з покращенням результатів у пацієнтів із COVID-19 та критичними захворюваннями.

Згідно з метааналізом, який об'єднав сім рандомізованих досліджень і включав дані щодо 1703 важкохворих пацієнтів, дексаметазон знижує смертність у важкохворих пацієнтів з COVID-19.[27] Найбільшим дослідженням у метааналізі було дослідження RECOVERY, до якого було включено підгрупу пацієнтів на штучній вентиляції легень.[1] Додаткову інформацію щодо метааналізу та дослідження RECOVERY див. у розділі « Кортикостероїди» та у таблиці 4а. Оскільки переваги переважають потенційну шкоду, експертна група рекомендує використовувати **дексаметазон** у госпіталізованих пацієнтів з COVID-19, яким потрібна інвазивна штучна вентиляція легенів або ЕКМО **(AI)**.

Застереження, пов'язані із застосуванням комбінованої терапії Дексаметазон плюс Ремдесивір

Комбінована терапія дексаметазоном та ремдесивіром не оцінювалася в контрольованих дослідженнях; тому інформації недостатньо для того, щоб дати рекомендації за чи проти використання цієї комбінованої терапії. Однак існує теоретична причина вводити дексаметазон к поєднанні з ремдесивіром пацієнтам, які нещодавно перенесли інтубацію. Противірусна терапія може запобігти затримці виведення вірусу через стероїди. Повідомлялося про цю затримку при інших вірусних інфекціях.[6,7]

Деякі дослідження припускають, що кортикостероїди уповільнюють виведення SARS-CoV-2, але результати досліджень на сьогодні не є остаточними. Наприклад, обсерваційне дослідження за участю пацієнтів з нетяжкою формою COVID-19 показало, що у пацієнтів, які отримували кортикостероїди, звільнення від вірусу було затримано,[28] тоді як нещодавнє дослідження за участю пацієнтів із помірною та важкою формою COVID-19 не виявило зв'язку між застосуванням кортикостероїдів та швидкість виведення вірусу.[13] Враховуючи суперечливі результати обсерваційних досліджень та відсутність даних клінічних випробувань, деякі члени комісії призначали б **дексаметазон та ремдесивір** пацієнтам, які нещодавно перебували на **штучній** вентиляції **легень (CIII)** до тих пір, поки не стануть доступні більш переконливі докази, засновані на їхніх занепокоєннях щодо затримки виведення вірусу у пацієнтів, які отримували кортикостероїди. Інші члени Комісії не призначали б ці препарати разом через невизначеність щодо користі застосування ремдесивіру у важкохворих пацієнтів.

Обгрунтування рекомендацій щодо застосування тоцилізумабу плюс дексаметазон у пацієнтів протягом 24 годин після надходження до відділення інтенсивної терапії

У дослідженнях REMAP-CAP і RECOVERY, двох найбільших рандомізованих контрольованих дослідженнях тоцилізумабу на сьогодні, було повідомлено про підвищення смертності при застосуванні тоцилізумабу серед пацієнтів, у яких спостерігалася швидка респіраторна декомпенсація та які нещодавно були госпіталізовані до відділення реанімації, включаючи тих, кому потрібна була інвазивна ШВЛ.[20,24] До дослідження REMAP-CAP були включені пацієнти протягом 24 годин після надходження до відділення реанімації. Попередні дослідження, у яких

брали участь пацієнти після 24 годин лікування у відділенні реанімації та/або які отримували кисень > 24 годин після госпіталізації у відділення реанімації, не показали стійких клінічних переваг тоцилізумабу (див. таблицю 4Д). Таким чином, незрозуміло, чи є клінічна користь від тоцилізумабу у пацієнтів, які отримували інвазивну штучну вентиляцію легень > 24 годин. Результати дослідження RECOVERY свідчать про клінічну користь від застосування тоцилізумабу та кортикостероїдів у пацієнтів із швидким клінічним погіршенням, які отримували інвазивну ШВЛ. Будь ласка, дивіться вище в розділі «Обґрунтування рекомендацій щодо застосування тоцилізумабу у поєднанні з дексаметазоном для деяких госпіталізованих пацієнтів», щоб отримати додаткові відомості про дані клінічних досліджень та обґрунтування застосування тоцилізумабу в цій ситуації.

Обгрунтування рекомендацій проти використання монотерапії ремдесивіром

Явної переваги монотерапії ремдесивіром не було продемонстровано у пацієнтів, яким потрібна інвазивна ШВЛ або ЕКМО. Під час дослідження ACTT-1 ремдесивір не збільшив швидкість одужання у цій підгрупі пацієнтів (коефіцієнт одужання 0,98; 95% ДІ, 0,70–1,36), а в post hoc аналізі смертей до 29 дня ремдесивір не покращив виживаність серед пацієнтів цієї підгрупи (ОР 1,13; 95% ДІ, 0,67–1,89).[2] У дослідженні «Солідарність» спостерігалася тенденція до збільшення смертності серед пацієнтів, які проходили штучну вентиляцію легень і були рандомізовані для отримання ремдесивіру, а не стандартного лікування (співвідношення частоти 1,27; 95% ДІ 0,99–1,62).[4] У сукупності ці результати не демонструють явної переваги ремдесивіру у тяжкохворих пацієнтів.

Пацієнтам, які починають монотерапію ремдесивіром, а потім потребують інвазивної штучної вентиляції легень або ЕКМО, експертна група рекомендує розпочати терапію дексаметазоном та продовжувати лікування ремдесивіром до завершення курсу лікування. Клінічні випробування, які оцінювали ремдесивір, класифікували пацієнтів на основі їх тяжкості захворювання на момент зарахування до дослідження; тому пацієнти можуть отримати користь від прийому ремдесивіру, навіть якщо їх клінічний перебіг прогресує до тяжкого захворювання, для якого користь від ремдсзивіру менш певна.

Обґрунтування для рекомендації щодо застосування сарилумабу та дексаметазону як альтернативи тоцилізумабу та дексаметазону у деяких госпіталізованих пацієнтів

Будь ласка, зверніться до розділу «Пацієнти, яким потрібен додатковий кисень через апарат з високим потоком або неінвазивна вентиляція, але не інвазивна механічна вентиляція або екстракорпоральна мембранна оксигенація», щоб отримати пояснення щодо використання сарилумабу та дексаметазону, як альтернативи тоцилізумабу та дексаметазону у деяких стаціонарних пацієнтів.

«CLINICAL MANAGEMENT OF COVID-19: INTERIM GUIDANCE 27 MAY 2020, WHO

X Ми рекомендуємо не призначати нижчеперелічені препарати з метою лікування або профілактики COVID-19, крім умов клінічних випробувань:

• Хлорохін і гідроксихлорохін (+/- азитроміцин)

• Противірусні препарати, в тому числі, але не обмежуючись:

- Лопінавір / ритонавір

- Ремдесивір
- Уміфеновір
- Фавіпіравір
• Імуномодулятори, в тому числі:
- Тоцилізумаб
- Інтерферон-β-1а
• Реконвалесцентна плазма

Примітки:

1. Опублікована література щодо перерахованих вище препаратів носить в основному характер окремих спостережень, з невеликою кількістю клінічних випробувань, і не надає високоякісних доказів на користь будь-якого з них. Крім того, були описані істотні побічні ефекти (122-131).

• Хлорохін і гідроксихлорохін +/- азитроміцин: кожен з цих препаратів може викликати подовження інтервалу QT, і їх спільне застосування підвищує ризик кардіотоксичності.

• Лопінавір / ритонавір: порушення з боку шлунково-кишкового тракту.

• Ремдесивір: підвищення активності печінкових ферментів, ускладнення з боку шлунково-кишкового тракту, висип, порушення функції нирок і гіпотензія.

• Уміфеновір: діарея, нудота.

• Фавіпіравір: подовження інтервалу QT.

• Інтерферон-β-1а: гіпертермія, рабдоміоліз.

• Тоцилізумаб: інфекції ВДШ, назофарингіт, головний біль, артеріальна гіпертензія, підвищення рівня аланінамінотрансферази (ALT), реакції в місці ін'єкції.

2. Ця рекомендація не змінилася і узгоджується з попередніми настановами ВООЗ та іншими міжнародними настановами, побудованими на принципах GRADE (132).

3. При використанні експериментальних методів лікування поза клінічними випробуваннями повинні бути дотримані наступні критерії:

1) не існує лікування з доведеною ефективністю;

2) неможливо негайно почати клінічні випробування;

3) є попередні дані на користь ефективності та безпеки втручання, принаймні на основі лабораторних досліджень або експериментів на тваринах, і застосування втручання поза клінічними випробуваннями було запропоновано компетентним науково-консультативним комітетом з урахуванням сприятливих результатів порівняльного аналізу ризику і користі;

4) відповідні органи країни, а також комітет з етики схвалили таке використання;

5) є достатні ресурси для мінімізації ризиків;

6) отримано інформовану згоду пацієнта;

7) здійснюється моніторинг екстреного використання втручання, а результати документуються і своєчасно доводяться до відома широкого медичного і наукового співтовариства (133).

Тоцилізумаб

U.S. National Institutes of Health. The COVID-19 Treatment Guidelines Panel's Statement on the Use of Tocilizumab for the Treatment of COVID-19, 05.03.2021
https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/statement-on-tocilizumab/

Колегія американських лікарів, статистиків та інших експертів із Національних інститутів охорони здоров'я (NIH), що входять до складу Міністерства охорони здоров'я і соціальних служб США

Заява Групи керівних принципів лікування COVID-19 щодо використання тоцилізумабу для лікування COVID-19 (The COVID-19 Treatment Guidelines Panel's Statement on the Use of Tocilizumab for the Treatment of COVID-19), 06.03.2021[1]

3 лютого 2021 року Група керівних принципів лікування COVID-19 опублікувала заяву про використання тоцилізумабу для лікування COVID-19. Заява включала рекомендації, засновані на попередньому звіті за результатами рандомізованого, багатофакторного дослідження платформи для негоспітальної пневмонії (REMAP-CAP). З моменту випуску заяви Група розглянула опубліковані результати REMAP-CAP та попередні результати відкритого, рандомізованого дослідження методів лікування COVID-19 (RECOVERY), що були опубліковані 11 лютого 2021 року. На підставі цього розгляду, Група оновила свої рекомендації щодо використання тоцилізумабу для окремих груп пацієнтів з COVID-19.

- Група рекомендує застосовувати тоцилізумаб (разова внутрішньовенна доза 8 мг/кг фактичної маси тіла, до 800 мг) у комбінації з дексаметазоном (6 мг на день протягом 10 днів) у деяких госпіталізованих пацієнтів, у яких спостерігається швидка декомпенсація дихання у зв'язку з COVID-19. Ці пацієнти:
    - нещодавно госпіталізовані пацієнти, які були госпіталізовані до відділення інтенсивної терапії протягом попередніх 24 годин і яким потрібна інвазивна механічна вентиляція легень, неінвазивна механічна вентиляція легень (NIV) або кисень через носові канюлі (HFNC) з високим потоком (>0,4 FiO2/30 L/хв витрати кисню) (BIIa); або
    - нещодавно госпіталізовані пацієнти (які не перебувають у відділенні інтенсивної терапії) із швидко зростаючими потребами в кисні, яким потрібні NIV або HFNC та у яких значно збільшились маркери запалення (BIIa). Примітка: критерієм включення у дослідження RECOVERY для запалення був С-реактивний білок [CRP] ≥75 мг/л.
- Для госпіталізованих пацієнтів з гіпоксемією, яким потрібна звичайна киснева терапія, Група рекомендує використовувати один із наступних варіантів: ремдесивір (BIIa), дексаметазон плюс ремдесивір (BIII) або лише дексаметазон (BI).
    - Немає достатньо доказів, щоб вказати, для яких з цих пацієнтів буде ефективним додавання тоцилізумабу. Деякі члени Групи також рекомендували додавання тоцилізумабу пацієнтам, які приймають

дексаметазон та у яких швидко зростає потреба в кисні і CRP ≥75 мг/л, але яким ще не потрібні NIV або HFNC, як описано вище.

United Kingdom National Health Service (NHS). Interim Clinical Commissioning Policy: Tocilizumab for hospitalised patients with COVID-19 pneumonia (adults), 22.02.2021 https://www.england.nhs.uk/coronavirus/wp-content/uploads/sites/52/2021/02/C1143-interim-clinical-commissioning-policy-tocilizumab-rps-v2.pdf

Національна служба охорони здоров'я Великої Британії (NHS)
Тимчасове положення по клінічному використанню: тоцилізумаб для госпіталізованих пацієнтів з пневмонією COVID-19 (дорослі) (Interim Clinical Commissioning Policy: Tocilizumab for hospitalised patients with COVID-19 pneumonia (adults)), дата публікації 02.02.2021, дата оновлення 22.02.2021.

11 лютого 2021 року оголосили результати дослідження RECOVERY щодо використання тоцилізумабу у госпіталізованих пацієнтів. Тоцилізумаб значно покращував виживаність та інші клінічні результати у пацієнтів з гіпоксемією та системним запаленням. Рекомендації щодо використання тоцилізумабу раніше базувалися на «короткому огляді доказів», оприлюдненому Національним інститутом охорони здоров'я і досконалості медичної допомоги **(**NICE) 15 січня 2021 року, на основі інформації з дослідження REMAP-CAP та інших наявних на той момент. Нижче представлені оновлення відповідно до нових даних дослідження RECOVERY.

Критерії призначення:

• інфекція COVID-19 підтверджена ПЦР тестуванням або якщо багатопрофільна команда спеціалістів має високий рівень впевненості в тому, що клінічні та/або радіологічні особливості свідчать, що COVID-19 є найбільш вірогідним діагнозом; та

• пацієнт отримує (або пройшов курс лікування) дексаметазоном або іншими кортикостероїдами, якщо вони не протипоказані; та

- рівень С-реактивного білка не менше 75 мг/л; та SaO_2<92% або якщо є потреба в додатковій кисневій терапії; або

- якщо інгібітори ІЛ-6 ще не вводилися для лікування COVID-19 під час цієї госпіталізації протягом 24-48 годин після початку респіраторної підтримки (інтенсивний потік кисню через ніс, постійний позитивний тиск в дихальних шляхах (CPAP), неінвазивна або інвазивна механічна вентиляція легень).

Застереження:

• супутня інфекція, яка може посилитися після прийому тоцилізумабу;

• вихідні рівні аланінамінотрансферази (АЛТ) або аспартатамінотрансферази (АСТ) більш ніж в 5 разів перевищують верхню межу норми;

• існуючий раніше стан або лікування, яке призводить до постійної імуносупресії.

Звіт про безпеку:

Тоцилізумаб не має дозволу на продаж для використання при лікуванні COVID-19, тому дуже важливо повідомляти в MHRA про будь-які небажані явища. Крім того, лікування тоцилізумабом може знизити здатність імунної системи до

боротьби з інфекціями, що може підвищити ризик інфікування новою інфекцією або посилити будь-яку інфекцію, яка вже є у пацієнта. Він також викликає тривале зниження рівня С-реактивного білку, що робить цей показник ненадійним маркером активної інфекції. У всіх медичних документах пацієнта обов'язково повинно бути вказано про введення інгібітору ІЛ-6 та дату цього введення.

GUIDELINES ON THE TREATMENT AND MANAGEMENT OF PATIENTS WITH COVID-19 INFECTIOUS DISEASES SOCIETY OF AMERICA

Overview of IDSA COVID-19 Treatment Guidelines Version 3.9.0 – February 10, 2021

Тяжкість захворювання та лікування					
№ п/п	**Лікарський засіб**	**Амбулаторна допомога: захворювання від легкої до середньої тяжкості**	**Госпіталізація: легка та середня тяжкість без додаткового кисню**	**Госпіталізація: важке, але не критичне захворювання (spO2 <94%)**	**Госпіталізація: критичне захворювання (реанімаційне відділення, потреба МВ, або септичний шок, ECMO)**
16.	Барицитиніб + Ремдесивір	НЗ	НЗ	Запропонувати використання **** ⊕⊕◯◯ R: Для госпіталізованих пацієнтів, для кого протипоказані кортикостероїди . Барицитиніб 4мг д/д протягом 14 днів (або до виписки з лікарні). Перевага барицитиніб + ремдесивір для осіб на ШВЛ є непереконлива.	
17.	Барицитиніб + ремдесивір + кортикостероїди	Рекомендуєтьс я лише в контексті клінічного випробування (відсутні докази)	НЗ	НЗ	НЗ
18.	Івермектин	Рекомендація проти використання, за винятком	НЗ	Рекомендація проти використання, за винятком	НЗ

		клінічних випробувань ⊕◯◯◯		клінічних випробувань ⊕◯◯◯	

НЗ: не застосовується / не переглядається; МВ: ШВЛ; ЕСМО: екстракорпоральна мембранна оксигенація; Р: зауваження; АЕ: побічні явища

* Хлорохін вважається препаратом, еквівалентним гідроксихлорохіну.

** Дексаметазон 6 мг внутрішньовенно або перорально протягом 10 днів (або до виписки), або еквівалентна доза глюкокортикоїдів, якщо дексаметазон недоступний.

Еквівалентними загальними добовими дозами глюкокортикоїдів до дексаметазону 6 мг/д є метилпреднізолон 32 мг та преднізон 40 мг.

*** Пацієнти з підвищеним ризиком, див. EUA на https://www.fda.gov/media/143603/download

**** Для госпіталізованих пацієнтів, які не можуть отримувати кортикостероїди через протипоказання

Коментар робочої групи: *станом на 17.02.2021 лікарський засіб преднізон (АТС код H02AB07) зареєстрований в Україні лише у лікарській формі супозиторіїв ректальних у дозуванні 100 мг преднізону.*

Overview of IDSA COVID-19 Treatment Guidelines Version 4.0.0 – February 22, 2021

Рекомендація 7: Серед госпіталізованих дорослих з прогресуючим тяжким * або критичним ** COVID-19, у яких підвищені маркери системного запалення, рекомендаційна група IDSA пропонує тоцилізумаб у комбінації до стандартної допомоги (тобто стероїдів), а не лише до стандартної допомоги. (Умовна рекомендація, низька достовірність доказів)

- **Примітки:**
  - Пацієнти, особливо ті, хто реагує лише на стероїди, які приділяють велике значення уникненню можливих побічних явищ тоцилізумабу, а низьке значення - невизначеному зниженню смертності, розумно відмовляться від прийому тоцилізумабу.
  - У найбільшому дослідженні лікування тоцилізумабом критерієм системного запалення було визначено ≥75 мг / л.

Визначення тяжкості:

* Тяжкою хворобою визначають пацієнтів із SpO_2 ≤94% на повітряному приміщенні, включаючи пацієнтів з додатковим киснем.

** Критичною хворобою визначено пацієнтів, які перебувають на штучній вентиляції легенів та на ЕКМО. Критична хвороба включає дисфункцію кінцевих органів, як це спостерігається при сепсисі / септичному шоці. У COVID-19 найбільш поширеною формою дисфункції кінцевих органів є ARDS.

INTERIM CLINICAL GUIDANCE FOR ADULTS WITH SUSPECTED OR CONFIRMED COVID-19 IN BELGIUM 1 December 2020; Version 15 Addition 2 December 2020 Version 16 Addition 9 February 2021
https://covid-19.sciensano.be/sites/default/files/Covid19/COVID-19_InterimGuidelines_Treatment_ENG.pdf

Таблиця 1. Допоміжне лікування та противірусне/імуномодулююче лікування госпіталізованих дорослих пацієнтів із підозрюваним або підтвердженим COVID-19

Клінічна категорія	Допоміжний догляд	Додаткова терапія
Підозра на COVID-19 **• Помірна (без задухи)**	Симптоматичне лікування	Немає

Клінічна категорія	Допоміжний догляд	Додаткова терапія
• **Не входить до групи ризику** наприклад, госпіталізація за соціальними причинами		(Настійна рекомендація, низька якість або дуже низька якість доказів - 1С)
Підозра на/або підтвердження COVID-19 • **Помірна (без задухи)** • **Входить до групи ризику**[2]	Симптоматичне лікування	Недостатньо даних, щоб рекомендувати або ні цей препарат (ремдесивір) у звичайному режимі при захворюванні легкої та середньої тяжкості, використовуйте лише у клінічних дослідженнях (Настійна рекомендація, низька якість або дуже низька якість доказів - 1С)
Підтверджено COVID-19 **Тяжка хвороба ≥ 1 із наступного:** • **Частота дихання ≥ 30 / хв (дорослі); ≥ 40 / хв (діти <5)** • **Насиченість киснем крові ≤ 93%** • **Співвідношення PaO_2 / FiO_2 < 300** • **Легеневі інфільтрати > 50% легеневого поля протягом 24-48 годин**	Оптимальна підтримка догляд у лікарняній палаті (або відділенні інтенсивної терапії) Призначте O_2 Призначити профілактично НМГ, якщо відсутні протипоказання Розгляньте уважно антибіотики або протимікробні засоби відповідно до місцевої епідситуації	**Дексаметазон** - 6 мг один раз на добу протягом 10 днів (або до виписки з лікарні, якщо це відбудеться раніше), внутрішньовенне введення або перорально; (Настійна рекомендація, високоякісні докази -1А). вирішення питання для дітей та вагітних жінок до отримання додаткових результатів та консультації з відповідними спеціалістами Якщо дексаметазон недоступний, можна використовувати еквівалентні дози кортикостероїдів (гідрокортизон 150 мг/добу або метилпреднізолон 32 мг/добу, або преднізон 40 мг/добу) (Настійна рекомендація, помірна якість доказів - 1В). Комбінація **дексаметазону** та **ремдесивіру** не вивчалась у клінічних випробуваннях, але може бути розглянута на основі індивідуального аналізу ризику та вигоди у випадку **швидкопрогресуючого COVID-19 **Ремдесивір** переважно для пацієнтів < 5 днів після появи симптомів (Слабка рекомендація, помірна якість доказів - 2В)

[2] Групи ризику: вік > 65 років ТА / АБО, що лежить в основі дисфункції кінцевих органів (легені, серце, печінка), діабет, коронаропатія, хронічна обструктивна хвороба легень, артеріальна гіпертензія

Клінічна категорія	Допоміжний догляд	Додаткова терапія
		• 200 мг навантажувальної дози (внутрішньовенно, протягом 30 хв) • 100 мг один раз на день протягом другого дня - 10 днів * * Слід проводити мінімальний 5-денний курс лікування з можливістю одноразового продовження на 5 днів, якщо клінічна відповідь є незадовільною. Враховуючи обмежену доступність ремдесивіру, лікування не слід проводити довше, ніж це необхідно ** Зверніть увагу, що останні дані свідчать про потенційну токсичність для нирок, яку слід враховувати при прийнятті індивідуального рішення. Як і для усіх побічних явищ, про появу ниркової токсичності при застосуванні Ремдесивіру слід повідомляти AFMPS / FAGG.
Підтверджено COVID-19 **Критичне захворювання** **≥ 1 із наступного:** **• Гострий респіраторний дистрес-синдром** **• Сепсис** **• Змінена свідомість** **• Поліорганна недостатність**	Оптимальна підтримка догляд в реанімації Механічна вентиляція Специфічна профілактика та лікування ГРДС Відстежуйте вторинні бактеріальні та умовно-патогенні (Aspergillus) інфекції Профілактика вторинного фіброзу легень	**Дексаметазон** 6 мг внутрішньовенно (або еквівалентні дози кортикостероїдів, див. рядок вище) один раз на день протягом 10 днів; вирішення питання щодо дітей та вагітних жінок до отримання додаткових результатів та консультації з відповідними спеціалістами. (Сильна рекомендація, висока якість доказів -1A). ~~Додатково лікування **ремдесивіром** (та ж доза, що і вище) може розглядатися на основі індивідуального аналізу ризику та користі, якщо спостерігається швидке (тобто 5 днів) прогресування від початку прояву симптомів до прийому в реанімацію та до ШВЛ, та якщо включення до клінічних випробувань неможливе.~~ **Примітка: тоцилізумаб та інші блокатори інтерлейкінів (6 або 1):** Клінічний досвід і невеликі спостережні дослідження показують сприятливий ефект у найбільш критичних пацієнтів, які страждають на стійке та пригнічене запалення, що нагадує синдром

Клінічна категорія	Допоміжний догляд	Додаткова терапія
		вивільнення цитокінів (CRS). Проте, останні дані дають суперечливі результати. На даний момент, однак, цей клас препаратів слід застосовувати лише у клінічних дослідженнях. Поточні дослідження з дексаметазоном, тоцилізумабом, анакінрою, отилімабом, силтуксимабом тощо тривають у Бельгії.

Заходи безпеки та додаткова інформація

Загальне: Використовуйте парацетамол у першій лінії (звичайне дозування) та НППЗ з обережністю (якщо це дійсно потрібно)

Дексаметазон: Звичайні протипоказання

Ремдесивір (VEKLURY): на даний момент дуже обмежена доступність ремдесивіру у Бельгії.

– Протипоказання:

Підвищена чутливість до діючих речовин або будь-яких допоміжних речовин

- Попередження / запобіжні заходи:

Печінкова недостатність: ремдесивір слід застосовувати пацієнтам із порушеннями функції печінки лише тоді, коли потенційна користь перевищує потенційний ризик. Ремдесивір не слід застосовувати пацієнтам з АЛТ, що перевищує верхню межу норми на початковому рівні.

Порушення функції нирок: ремдесивір не слід застосовувати пацієнтам із СКФ <30 мл / хв.

- Взаємодія:

Сильні індуктори CYP2C8, CYP2D6 та CYP3A4 (наприклад, рифампіцин) можуть знижувати концентрацію в плазмі крові і не рекомендуються.

Одночасне застосування ремдесивіру з субстратами CYP1A2 або CYP3A4 з вузьким терапевтичним індексом може призвести до втрати їх ефективності

Досі доступна обмежена інформація про взаємодію з іншими лікарськими засобами.

Оцінка ризику та вигоди повинна проводитися індивідуально.

Рекомендується ретельний моніторинг токсичності ремдесивіру або зниження ефективності супутнього препарату.

Також перевірте наявність взаємодії з ремдесивіром на http://www.covid19-druginteractions.org (Ліверпуль).

Коментар робочої групи: *VEKLURY – торговельна назва лікарського засобу з МНН ремдесивір у Бельгії.*

У грудні були опубліковані результати багатоцентрового дослідження SOLIDARITY в усьому світі, яке не показало загальної клінічної користі від використання ремдесивіру у госпіталізованих пацієнтів з COVID-19. Ремдесивір оцінювали у 2743 пацієнтів порівняно з 2708 (контрольна група). У мета-аналізі 4 опублікованих досліджень ремдесивіру середньозважене значення результатів усіх досліджень дало коефіцієнт смертності (ремдесивір проти контролю) 0,91 (95% ДІ, 0,79-1,05). Однак, у підгрупі пацієнтів, які не отримували ШВЛ під час рандомізації, коефіцієнт смертності становив 0,80 (0,63-1,01) [21]. ВООЗ видала умовну рекомендацію проти застосування ремдесивіру у госпіталізованих пацієнтів, незалежно від тяжкості захворювання, оскільки у даний час немає доказів того, що ремдесивір покращує виживання та інші результати у цих пацієнтів. Тим не менше, ВООЗ продовжує підтримувати дослідження із залученням

пацієнтів, щоб з упевненістю встановити вплив ремдесивіру на виживання серед госпіталізованих пацієнтів з легкою та середньотяжкою формою COVID-19. Випробування «Solidarity» та «Discovery» продовжували рандомізувати госпіталізованих хворих на COVID-19 легкої та середньої тяжкості з використанням ремдесивіру порівняно зі стандартною допомогою. Однак результати «Solidarity», які були оголошені 27 січня, а «Discovery» - 29 січня, свідчать, що набір до груп ремдесивіру був припинений через відсутність користі не лише у важких пацієнтів, але також у госпіталізованих пацієнтів з легкими та середньоважкими формами COVID-19.
Крім того, EMA оцінила дані щодо смертності від вірусних захворювань за даними NIAID ACTT-1, на основі яких EMA рекомендувала не починати використання ремдесивіру у пацієнтів з COVID-19, у яких застосовувалися ШВЛ та ЕСМО.

Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health, 2021. 3 December 2020

Заява Групи щодо керівних принципів лікування COVID-19 та дозволу на екстрене використання бамланівімабу для лікування COVID-19

Бамланівімаб (також відомий як LY-CoV555 та LY3819253) є нейтралізуючим моноклональним антитілом, яке націлене на рецептор-зв'язуючий домен білка спайки тяжкого гострого респіраторного синдрому коронавірусу 2 (SARS-CoV-2). Оскільки цей препарат може блокувати проникнення SARS-CoV-2 у клітини людини, його розглядають для лікування COVID-19.
9 листопада 2020 року Управління з контролю за продуктами та ліками (FDA) видало дозвіл на екстрене використання (EUA), щоб зробити бамланівімаб доступним для лікування негоспіталізованих пацієнтів із COVID-19 легкого та середнього ступеня тяжкості, які мають високий ризик прогресування тяжкої хвороби та / або госпіталізації (див. конкретні критерії EUA щодо його використання нижче). Випуск EUA не означає схвалення FDA продукту. Панель керівних принципів лікування COVID-19 (Група) переглянула наявні докази з опублікованих даних про бамланівімаб для лікування COVID-19 та інформаційний бюлетень FDA, який підтримував EUA.

На підставі наявних доказів, Комісія визначила наступне:

- На даний момент недостатньо даних, щоб рекомендувати бамланівімаб для лікування амбулаторних хворих із COVID-19 легкої та середньої тяжкості.
- Бамланівімаб **не слід вважати** стандартом лікування пацієнтів з COVID-19.
- Проміжний аналіз дослідження BLAZE-1, рандомізоване, плацебо-контрольоване дослідження фази 2, показало потенційну клінічну користь бамланівімабу для амбулаторних хворих із легким та середнім ступенем COVID-19. Однак відносно невелика кількість учасників та низька кількість госпіталізацій або спостережень невідкладних станів ускладнюють чіткі висновки щодо клінічної користі бамланівімабу.
- Потрібно більше даних для оцінки впливу бамланівімабу на перебіг хвороби COVID-19 та для виявлення тих людей, які найімовірніше отримають користь від препарату. Постачальникам медичних послуг рекомендується обговорити зі своїми пацієнтами участь у клінічних випробуваннях з бамланівімабом.
- Враховуючи можливість обмеженого надходження бамланівімабу, а також труднощі з розподілом та введенням препарату, пацієнтам з найвищим ризиком прогресування COVID-19 слід надавати пріоритет для використання препарату через EUA. Крім того, слід докласти зусиль, щоб громади, які найбільше постраждали від COVID-19, мали рівний доступ до бамланівімабу.
- Бамланівімаб не протипоказаний вагітним, якщо їх стан має високий ризик прогресування до важкого ступеню COVID-19, і клініцист вважає, що потенційна користь препарату перевищує потенційний ризик (див. Критерії використання бамланівімабу в ЄУ).

- Пацієнти, які госпіталізовані з приводу COVID-19, **не повинні отримувати** бамланівімаб поза клінічним випробуванням.
- Група продовжить оцінювати нові клінічні дані щодо використання бамланівімабу для лікування амбулаторних хворих із COVID-19 легкого та середнього ступеня тяжкості та очікує оновлення цих рекомендацій у міру того, як стане доступною більше інформації.

TREATMENT GUIDELINES PANEL. CORONAVIRUS DISEASE 2019 (COVID-19) TREATMENT GUIDELINES. NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH, DECEMBER 2021.
https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapies/anti-sars-cov-2-antibody-products/anti-sars-cov-2-monoclonal-antibodies/

Моноклональні антитіла проти SARS-CoV-2, які отримали дозвіл на екстрене використання від Управління з контролю за продуктами і ліками *(FDA)*

Наразі три нейтралізуючих моноклональних антитіла проти SARS-CoV-2 мають дозвіл на екстрене використання (EUAs) від Управління з контролю за продуктами і медикаментами (FDA) для лікування легкого та середнього ступеня тяжкості COVID-19 у негоспіталізованих пацієнтів із лабораторно підтвердженим SARS-CoV- 2, які мають високий ризик прогресування до тяжкого захворювання та/або госпіталізації. Видача EUA не означає схвалення FDA. А саме: моноклональні *антитіла Бамланівімаб плюс етезевімаб, Казірівімаб плюс імдевімаб та Сотровімаб* - це нейтралізуючі моноклональні антитіла (mAb), які зв'язуються з різними, але перекриваються, епітопами в шиповому білку RBD SARS-CoV-2.

FDA розширило (EUA) для бамланівімабу плюс етезевімаб та казірівімабу плюс імдевімаб, для використання їх в якості постконтактної профілактики (PEP) для певних осіб, які мають високий ризик інфікування SARS-CoV-2 і, якщо інфіковані, мають високу ризик прогресування серйозного захворювання. Додаткову інформацію див. у розділі « Профілактика інфекції SARS-CoV-2» та в інформаційних бюлетенях FDA EUA щодо бамланівімабу плюс етезіваміб і казірівімаб плюс імдевімаб .

Моноклональні антитіла проти SARS-CoV-2 для лікування COVID-19

Рекомендації

Група керівних принципів лікування COVID-19 (Панель) рекомендує використовувати 1 з наведених нижче mAb проти SARS-CoV-2 (перелічені в алфавітному порядку) для лікування негоспіталізованих пацієнтів із легкою та середньою тяжкістю COVID-19, які мають високий ризик клінічного прогресування (див. критерії EUA для використання продуктів і пов'язане обговорення нижче):

Бамланівімаб 700 мг плюс етесевімаб 1400 мг (або дозування залежно від маси для дітей з масою тіла < 40 кг)[5,] вводять у вигляді внутрішньовенної (IV) інфузії в регіонах, де сукупна частота потенційно стійких варіантів SARS-CoV-2 низька (див. Веб- сторінка FDA Bamlanivimab і Etesevimab уповноважені штати, території та юрисдикції США ; *або*

Казірівімаб 600 мг плюс імдевімаб 600 мг у вигляді внутрішньовенної інфузії або у вигляді підшкірних (SQ) ін'єкцій; *або*

Сотровімаб 500 мг у вигляді внутрішньовенної інфузії.

При застосуванні казірівімабу плюс імдевімаб Комісія рекомендує:

Казірівімаб 600 мг плюс імдевімаб 600 мг у вигляді внутрішньовенної інфузії **(AIIa)** .

Якщо внутрішньовенна інфузія неможлива або призведе до затримки лікування, **казирівімаб 600 мг плюс імдевімаб 600 мг** можна вводити у вигляді 4 квадратних ін'єкцій (2,5 мл на ін'єкцію) **(BIII)** .

При застосуванні анти-SARS-CoV-2 моноклональних антитіл (mAbs) лікування слід розпочати якомога швидше після того, як пацієнт отримає позитивний результат тесту на антиген SARS-CoV-2 або тесту ампліфікації нуклеїнової кислоти (NAAT) і протягом 10 днів після появи симптомів.

Слід розглянути питання про використання mAbs проти SARS-CoV-2 для пацієнтів із легкою та середньою тяжкістю COVID-19, які госпіталізовані з причини, відмінної від COVID-19, якщо вони в іншому випадку відповідають критеріям EUA для амбулаторного лікування.

Наразі mAbs проти SARS-CoV-2 не дозволено використовувати пацієнтам, які госпіталізовані з тяжкою формою COVID-19; однак вони можуть бути доступні через програми розширеного доступу для пацієнтів, у яких або не розвинулася відповідь антитіл на інфекцію SARS-CoV-2, або не очікується, що вони створять ефективну імунну відповідь на інфекцію.

3 червня 2021 року FDA оновило EUA для казирівімабу плюс імдевімаб, щоб зменшити дозволену дозу для одноразової внутрішньовенної інфузії з казирівімабу 1200 мг плюс імдевімаб 1200 мг до казирівімабу 600 мг плюс імдевімабу 600 мг.[6] Оновлення також дозволило SQ ін'єкцію цих менших доз казирівімабу та імдевімабу, якщо внутрішньовенна інфузія неможлива або призведе до затримки лікування. Введення SQ вимагає 4 ін'єкцій (2,5 мл на ін'єкцію) у 4 різних місцях (докладніше див. FDA EUA)

Критерії використання моноклональних антитіл проти SARS-CoV-2 за дозволами на екстрене використання

ЄСВ FDA щодо mAbs проти SARS-CoV-2 містить перелік специфічних станів, які надають пацієнтів високому ризику клінічного прогресування. 14 травня 2021 року FDA переглянуло EUA, щоб розширити ці критерії.[5,6] Помітні зміни включали зниження граничного значення індексу маси тіла (ІМТ) з ≥35 до >25 та додавання інших умов і факторів (наприклад, вагітність, раса чи етнічна приналежність). За винятком віку ≥12 років, більше не існує жодних вікових критеріїв, що обмежують використання цих препаратів у пацієнтів із такими станами: серповидно-клітинна анемія, розлади нервового розвитку, медична технологічна залежність, астма, серцево-судинні захворювання, гіпертонія та хронічні захворювання, захворювання легень.

Рекомендації

Наявність доказів щодо використання mAbs проти SARS-CoV-2 залежить від стану здоров'я та інших факторів, які піддають пацієнтів високому ризику прогресування до важкої форми COVID-19 та/або госпіталізації. Оцінки для рекомендацій щодо використання mAbs проти SARS-CoV-2 для лікування засновані на критеріях FDA EUA для наступних станів та інших факторів.

Медичні стани або інші фактори, які були представлені у пацієнтів у клінічних дослідженнях, які оцінювали моноклональні антитіла проти SARS-CoV-2

- Вік ≥65 років **(AIIa)**
- Ожиріння (ІМТ >30) **(AIIa)**
- Цукровий діабет **(AIIa)**
- Серцево-судинні захворювання (включаючи вроджені вади серця) або гіпертонія **(AIIa)**
- Хронічні захворювання легень (наприклад, хронічна обструктивна хвороба легень, астма середнього та тяжкого ступеня, інтерстиціальна хвороба легенів, муковісцидоз, легенева гіпертензія) **(AIIa)**

Інші стани або фактори, які мали обмежену репрезентацію у пацієнтів у клінічних дослідженнях, але Центри контролю та профілактики захворювань вважають факторами ризику прогресування до важкої форми COVID-19

• Імунокомпрометований стан або імуносупресивне лікування **(AIII)** . Багато експертів наполегливо рекомендують терапію пацієнтам із цими захворюваннями, незважаючи на їх обмежене представлення в клінічних дослідженнях.
• Надмірна вага (ІМТ 25–30) як єдиний фактор ризику **(BIII)**
• Хронічна хвороба нирок **(BIII)**
• Вагітність **(BIII)**
• Серповидно-клітинна хвороба **(BIII)**
• Розлади нервового розвитку (наприклад, дитячий церебральний параліч) або інші стани, які ускладнюють медичне обслуговування (наприклад, генетичні або метаболічні синдроми та важкі вроджені аномалії) **(BIII)**
• Технологічна залежність, пов'язана з медичною допомогою (наприклад, трахеостомія, гастростомія або вентиляція із позитивним тиском, яка не пов'язана з COVID-19) **(BIII)**
• Немовлята віком до 1 року (лише для **бамланівімабу плюс етесевамаб**) **(CIII)**

Важливо зазначити, що ймовірність розвитку важкої форми COVID-19 зростає, якщо у людини є кілька станів високого ризику або супутні захворювання.[11-14] Медичні стани або інші фактори (наприклад, раса чи етнічна приналежність), не зазначені в EUA, також можуть бути пов'язані з високим ризиком прогресування до важкої форми COVID-19. У поточних EUA зазначено, що використання mAbs проти SARS-CoV-2 може бути розглянуто для пацієнтів із станами високого ризику та факторами, які не зазначені в EUA. Щоб отримати додаткову інформацію про медичні стани та інші фактори, які пов'язані з підвищеним ризиком прогресування важкої форми COVID-19, перегляньте веб-сторінку CDC https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/people-with-medical-conditions.html Люди з певними медичними станами. Рішення про використання мАт анти-SARS-CoV-2 для пацієнта має ґрунтуватися на індивідуальній оцінці ризиків та користі.[7]

Використання моноклональних антитіл проти SARS-CoV-2 у пацієнтів, госпіталізованих з приводу COVID-19

FDA EUA не дозволяє використовувати mAbs проти SARS-CoV-2 для таких пацієнтів:
- госпіталізовані через COVID-19; *або*
- тим, кому потрібна киснева терапія через COVID-19; *або*
- ті, хто проходить хронічну кисневу терапію через супутню патологію, не пов'язану з COVID-19, і яким потрібне збільшення швидкості потоку кисню від вихідного рівня через COVID-19.

EUA FDA дозволяє використовувати ці препарати пацієнтам, які госпіталізовані з діагнозом, відмінним від COVID-19, за умови, що вони мають легку та помірну форму COVID-19 і мають високий ризик прогресування захворювання до тяжкого.

Коментар робочої групи: *Станом на 01.12.2021 лікарські засоби з міжнародними непатентованими назвами Бамланівімаб, Казірівімаб, Імдевімаб, Етесевімаб, Сотровімаб в Україні не зареєстровані.*

THERAPEUTICS AND COVID-19: LIVING GUIDELINE WHO 20 NOVEMBER 2020

7. НАСТАНОВИ З ЛІКУВАННЯ
7.1 Ремдесивір

Госпіталізовані пацієнти з COVID-19, незалежно від тяжкості захворювання
Умовна рекомендація
Ми рекомендуємо не застосовувати ремдесивір на додаток до стандартного лікування.

Докази рішення

Користь і шкода. Можливо, ніякої користі або незначна різниця, порівняно із стандартним лікуванням.

Група GDG виявила відсутність доказів того, що ремдесивір покращував результати, які мають значення для пацієнтів, такі як зниження смертності, потреба в ШВЛ, час до клінічного поліпшення та інші. Однак низькі докази достовірності цих результатів, особливо смертності, не доводять, що ремдесивір неефективний; швидше, недостатньо доказів, що підтверджують, що це покращує важливі для пацієнта результати.

В ході досліджень не було доказів підвищеного ризику серйозних побічних явищ. Однак необхідний подальший фармаконагляд, оскільки недостатньо інформації про ризик серйозних побічних явищ, і рідкісні події можуть бути пропущені навіть у великих РКД.

Аналіз підгрупи показав, що лікування ремдесивіром може збільшити смертність у важкохворих та, можливо, знизити смертність у нетяжких пацієнтів.

GUIDELINES ON THE TREATMENT AND MANAGEMENT OF PATIENTS WITH COVID-19 INFECTIOUS DISEASES SOCIETY OF AMERICA. 02 December 2020

Рекомендації 9-11: ремдесивір за відсутності противірусного лікування для госпіталізованих пацієнтів з COVID-19

Рекомендація 9: У госпіталізованих пацієнтів із тяжкою * COVID-19 керівна група IDSA пропонує ремдесивір за відсутності противірусного лікування. (Умовна рекомендація, Поміркована достовірність доказів)

- **Примітка:** Для врахування в умовах непередбачених ситуацій або кризових можливостей (тобто обмежене надходження ремдесивіру): ремдесивір, мабуть, демонструє найбільшу користь у пацієнтів із тяжким COVID-19 на додатковому кисні, а не у пацієнтів, які перебувають на штучній вентиляції легень або ЕКМО.

* Тяжкою хворобою вважають пацієнтів із $SpO_2 \leq 94\%$ у провітрюваному приміщенні та тих, хто потребує додаткового кисню, штучної вентиляції легень або ЕСМО.

Рекомендація 10: У пацієнтів, які отримують додатковий кисень, але не на штучній вентиляції легень або на ЕКМО, керівна група IDSA пропонує лікування п'ятьма днями ремдесивіру, а не 10 діб ремдесивіру. (Умовна рекомендація, низька достовірність доказів)

- **Примітка:** У пацієнтів, які перебувають на штучній вентиляції легенів або ЕКМО, тривалість лікування може становити 10 днів.

Рекомендація 11: У пацієнтів з COVID-19, госпіталізованих до лікарні без необхідності додаткового насичення киснем і киснем > 94%, керівна група IDSA виступає проти

рутинного використання ремдесивіру. (Умовна рекомендація, дуже низька достовірність доказів)

Traitement et prise en charge de l'enfant atteint de la COVID-19: Particularités pédiatriques 16 December 2020, Federal Research Centre Sciensano, Belgium

10. Противірусні засоби лікування

Ремдесивір

На даний час систематичне використання ремдесивіру не рекомендується. Як і у дорослих, його застосування може розглядатися в індивідуальному порядку у дітей у важкому або критичному клінічному стані (13-16, 38, 48, 49). На підставі цих даних настійно рекомендується вводити ремдесивір, як частину протоколу дослідження після консультації з лікарем, що спеціалізується на імунології або інфекційних захворюваннях. Ремдесивір вводять лише внутрішньовенно і застосовують у Бельгії з обмеженням для співчутливого використання.

Вага	**Доза ремдесивіру**
3,5-40 кг	5 мг / кг у якості навантажувальної дози, потім 2,5 мг / кг * протягом 5-10 днів **
> 40 кг	200 мг у вигляді навантажувальної дози, потім 100 мг х 1 / день * протягом 5-10 днів **

* Розчин потрібно розвести в 0,9% NaCl (мінімальна концентрація 0,8 мг / мл і вводити протягом 30-120 хв

** Звичайна тривалість, як правило, становить 5 днів у дітей з тяжкою формою захворювання, але у дітей з критичною формою захворювання, стан яких не покращується через 5 днів, тривалість може бути продовжена до 10 днів.

11. Імуномодулюючі методи лікування

Ад'ювантну імуномодулюючу терапію слід обговорювати в таких ситуаціях:

• Критичний або тяжкий перебіг

• Мультисистемний запальний синдром у дітей (MIS-C)

• Пацієнти зі швидкою клінічною деградацією та погіршенням дихального дистресу

• Пацієнти в гіперзапальному стані: лімфоцити <1000 / мкл, феритин> 500 нг / мл, ЛДГ> 300 ОД / л, D-димери> 1000 нг / мл, швидке збільшення СРБ та фібриногену, IL-6> 40 пг / мл

• Пацієнт під час другого періоду хвороби COVID-19, через 7 днів з моменту появи симптомів.

Протипоказання до імуномодулюючого лікування:

• У разі важкого сепсису, спричиненого іншим збудником

• У разі перфорації кишківника

• Усі інші відомі протипоказання до імуномодулюючого лікування

«CLINICAL MANAGEMENT OF COVID-19: INTERIM GUIDANCE» 27 MAY 2020, WHO

14. Кортикостероїдна терапія при COVID-19

X Ми рекомендуємо відмовитися від рутинного застосування системних кортикостероїдів для лікування вірусної пневмонії.

Примітки:

1. За результатами систематичного огляду і метааналізу впливу кортикостероїдної терапії на клінічні наслідки у осіб з вірусною інфекцією SARS-CoV-2, SARS-CoV і MERS-CoV, кортикостероїди істотно не знижували ризик смерті, не скорочували тривалість госпіталізації, частоту госпіталізації у ВРІТ і/або застосування ШВЛ і при цьому викликали ряд побічних ефектів (134). Результати систематичного огляду застосування кортикостероїдів у пацієнтів з SARS вказують на відсутність переваг щодо виживання і наявність потенційної шкоди (аваскулярний некроз, психоз, діабет і зниження швидкості елімінації вірусу з організму) (135). Результати систематичного огляду спостережних досліджень при грипі вказують на високий ризик смертності та вторинних інфекцій при застосуванні кортикостероїдів; якість доказів було оцінено як низьку або вкрай низьку через вплив спотворюючих факторів, пов'язаних з клінічними показаннями до призначення препаратів (136). В ході подальшого дослідження, в якому розглядалося дане обмеження з врахуванням мінливих в часі спотворюючих факторів, впливу на смертність виявлено не було (137).

Нарешті, у новому дослідженні пацієнтів, які отримували кортикостероїди у зв'язку з MERS, був використаний подібний статистичний підхід і не було виявлено впливу кортикостероїдів на смертність, але було відзначено уповільнення вірусного кліренсу MERS-CoV в LRT (138).

2. Через недостатню ефективність і потенційну шкоду слід уникати застосування кортикостероїдів на регулярній основі, якщо тільки вони не призначені з іншої причини. Ці інші причини можуть включати загострення астми або хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ), септичний шок або ГРДС; для окремих пацієнтів потрібно проводити аналіз співвідношення користі / ризику.

3. У настанові, розробленій міжнародною групою експертів і заснованій на результатах двох нових масштабних РКД, надана умовна рекомендація про застосування кортикостероїдів для всіх пацієнтів з сепсисом (включаючи септичний шок) (139). Настанова Surviving Sepsis, випущена до того, як були опубліковані результати цих РКД, рекомендує застосовувати кортикостероїди тільки в тих випадках, коли належна інфузійна і вазопресорна терапія не відновлюють гемодинамічну стабільність пацієнта (3). Крім того, в одному з нещодавніх досліджень продемонстровано, що кортикостероїди можуть знижувати смертність при ГРДС помірного та тяжкого ступеня (140). Клініцисти, які розглядають застосування кортикостероїдів у пацієнтів з COVID-19 і сепсисом, повинні зважити користь невеликого потенційного зниження смертності з потенційним негативним аспектом тривалого виділення коронавірусу з дихальних шляхів, як це спостерігалося у пацієнтів з MERS (84, 138, 141).

При призначенні кортикостероїдів необхідно своєчасно виявляти і усувати гіперглікемію, гіпернатріємію та гіпокаліємію. Слід спостерігати за пацієнтом на предмет виникнення рецидиву запалення і ознак недостатності кори надниркових залоз після відміни кортикостероїдів, яка, можливо, має здійснюватися шляхом поступового зниження дози. У районах, ендемічних по стронгілоїдозу, при застосуванні кортикостероїдів слід вживати необхідних заходів діагностики і емпіричного лікування даної інфекції внаслідок підвищеного ризику її приєднання на фоні стероїдної терапії (142).

4. ВООЗ рекомендує призначати антенатальну кортикостероїдну терапію жінкам на терміні від 24 до 34 тижнів вагітності з ризиком передчасних пологів, якщо немає клінічних ознак інфекції у матері і є можливості для надання адекватної допомоги при пологах і належного догляду за новонародженим. Однак у вагітних жінок з легким перебігом COVID-19 клінічні переваги антенатальної кортикостероїдної терапії можуть переважувати ризики потенційної шкоди для матері. У такій ситуації необхідно обговорити з жінкою співвідношення користі і

можливої шкоди для неї і недоношеного новонародженого, щоб прийняти зважене рішення, оскільки ця оцінка може варіюватися в залежності від клінічного стану жінки, її побажань та побажаннь її родини, а також від доступних медичних ресурсів.

5. ВООЗ приділяє пріоритетну увагу оцінці кортикостероїдів в клінічних випробуваннях в плані їх безпеки та ефективності, і в даний час проводиться безліч таких досліджень (143).

GUIDELINES ON THE TREATMENT AND MANAGEMENT OF PATIENTS WITH COVID-19 Infectious Diseases Society of America. 02 December 2020

Рекомендації 4-6: кортикостероїди

Рекомендація 4. Серед госпіталізованих пацієнтів у критичному стані* із COVID-19, керівна група IDSA рекомендує застосування дексаметазону, більше ніж не застосування дексаметазону. (Настійна рекомендація, помірна достовірність доказів)

- **Примітка**
  Якщо дексаметазон недоступний, можуть застосовуватися еквівалентні добові дози альтернативних глюкокортикоїдів. Дексаметазон 6 мг внутрішньовенно або перорально протягом 10 днів (або до виписки) або еквівалентна доза глюкокортикоїдів може бути застосована, якщо дексаметазон недоступний. Еквівалентними загальними добовими дозами альтернативних глюкокортикоїдів до дексаметазону 6 мг на день є метилпреднізолон 32 мг та преднізон 40 мг.

  *Пацієнти у критичному стані – це пацієнти, які перебувають на штучній вентиляції легень та екстракорпоральній мембранній оксигенації (ЕКМО). Критичний стан включає дисфункцію внутрішніх органів, як це зустрічається при сепсисі/септичному шоці. У випадку COVID-19, найбільш часто зустрічається ГРДС, як форма дисфункції внутрішніх органів.

Рекомендація 5. Серед госпіталізованих пацієнтів з тяжким **, але не критичним COVID-19, керівна група IDSA пропонує застосування дексаметазону, більше ніж не застосування дексаметазону (Умовна рекомендація, Поміркована достовірність доказів)

- **Примітка**
  Дексаметазон 6 мг внутрішньовенно або перорально протягом 10 днів (або до виписки) або еквівалентна доза глюкокортикоїдів може бути призначена, якщо дексаметазон недоступний. Еквівалентними загальними добовими дозами альтернативних глюкокортикоїдів до дексаметазону 6 мг на день є метилпреднізолон 32 мг та преднізон 40 мг.

  ** Пацієнти з тяжкою хворобою – це пацієнти із $SpO_2 \leq 94\%$ у провітрюваному приміщенні, включаючи пацієнтів, які отримують додатковий кисень.

Рекомендація 6. Серед госпіталізованих пацієнтів з нетяжкою формою* COVID-19 без гіпоксемії, що потребує додаткового кисню, керівна група IDSA висловлюється проти використання глюкокортикоїдів (Умовна рекомендація, низька достовірність доказів)**

Визначення тяжкості:

- *** Нетяжкою хворобою визначається пацієнт із $SpO_2 > 94\%$, який не потребує додаткового кисню.

Чому кортикостероїди розглядаються для лікування?

У перші дні пандемії SARS-CoV-2, виходячи з досвіду як з ГРВІ, так і з MERS, настанови (69) застерігали від використання системних кортикостероїдів через ризик погіршення клінічного стану, затримки вірусного кліренсу та побічних явищ (70, 72). Враховуючи гіперзапальний стан при COVID-19, включаючи підходи із застосуванням імуномодуляторів, стероїди продовжують оцінюватись для лікування як ГРДС, так і системного запалення. ГРДС, що виникає внаслідок порушення регульованого системного запалення, може призвести до тривалого застосування ШВЛ та смертності в лікарні. При вірусному походженні ГРДС зростає підтримуюча роль стероїдів у лікуванні (73).

AUSTRALIAN NATIONAL COVID-19 CLINICAL EVIDENCE TASKFORCE. AUSTRALIAN GUIDELINES FOR THE CLINICAL CARE OF PEOPLE WITH COVID-19 03 December 2020

6.1.1. Кортикостероїди для дорослих

Рекомендовано

Застосовуйте 6 мг дексаметазону щодня внутрішньовенно або перорально протягом 10 днів (або прийнятний альтернативний режим) у дорослих із COVID-19, які отримують кисень (включаючи пацієнтів з механічною вентиляцією).

Рекомендований режим застосування кортикостероїдів становить 6 мг дексаметазону (перорально або внутрішньовенно) щодня протягом 10 днів. У пацієнтів, для яких дексаметазон недоступний, прийнятні альтернативні схеми лікування включають:

- гідрокортизон: внутрішньовенно (50 мг), кожні 6 годин протягом 10 днів
- преднізолон: перорально (50 мг), щодня протягом 10 днів
- метилпреднізолон також може бути прийнятною альтернативою, проте найбільш відповідна доза не визначена

Умовна рекомендація проти

Не використовуйте рутинно дексаметазон (або інші кортикостероїди) для лікування COVID-19 у дорослих, які не потребують кисню.

6.1.2. Кортикостероїди для вагітних або жінок, які годують груддю

Рекомендовано

Застосовуйте дексаметазон 6 мг щодня внутрішньовенно або перорально протягом 10 днів вагітним або жінкам з COVID-19, що годують груддю, які отримують кисень (включаючи пацієнтів з механічною вентиляцією).

Рекомендований режим застосування кортикостероїдів становить 6 мг дексаметазону (перорально або внутрішньовенно) щодня протягом 10 днів. У пацієнтів, для яких дексаметазон недоступний, прийнятні альтернативні схеми лікування включають:

- гідрокортизон: внутрішньовенно (50 мг), кожні 6 годин протягом 10 днів
- преднізолон: перорально (50 мг), щодня протягом 10 днів

Умовна рекомендація проти

Не використовуйте регулярно дексаметазон (або інші кортикостероїди) для лікування COVID-19 **у вагітних або жінок, які годують груддю, які не потребують кисню**.

Антенатальні кортикостероїди все ще слід застосовувати для дозрівання легенів плода у вагітних жінок із ризиком передчасних пологів, які також мають COVID-19. Дексаметазон та інші кортикостероїди як і раніше слід застосовувати для інших доказів, що базуються на доказах, у вагітних та жінок, які годують груддю та мають COVID-19.

CORTICOSTEROIDS FOR COVID-19 LIVING GUIDANCE 2 SEPTEMBER 2020, WHO

Рекомендації:
Група розробників дала дві рекомендації: настійну рекомендацію щодо системної (тобто внутрішньовенної або пероральної) терапії кортикостероїдами (наприклад, 6 мг дексаметазону перорально або внутрішньовенно щодня або 50 мг гідрокортизону внутрішньовенно кожні 8 годин) протягом 7-10 днів у пацієнтів з тяжкими та критичними станами. COVID-19, а також умовну рекомендацію не застосовувати кортикостероїдну терапію у пацієнтів з нетяжкою формою COVID-19.

Розуміння рекомендації: Враховуючи помірну достовірність свідчень про важливе скорочення щодо ризику смерті, комісія дійшла висновку, що усі або майже усі повністю інформовані пацієнти з тяжким або критичним COVID-19 обиратимуть лікування системними кортикостероїдами. Більше того, комісія вважала, що інші точки зору (тобто витрати, власний капітал, доцільність реалізації), а також цінності та уподобання пацієнтів не можуть змінити рішення. На відміну від цього, комісія дійшла висновку, що повністю інформовані пацієнти з нетяжким COVID-19 переважно вирішать не отримувати це лікування, враховуючи те, що сучасні дані свідчать про те, що воно, ймовірно, не принесе користі та може нашкодити. Більше того, враховуючи як громадське здоров'я, так і перспективу пацієнта, комісія попередила, що невибіркове використання будь-якої терапії COVID-19 потенційно швидко призведе до глобального виснаження ресурсів та позбавить пацієнтів, які можуть отримати від цього найбільшу користь, потенційно рятувальної терапії.

Докази 17 липня 2020 р. Група переглянула дані восьми РКД (7184 пацієнтів), які оцінювали лікування системними кортикостероїдами порівняно із звичайним лікуванням при COVID-19. RECOVERY, найбільше із семи досліджень, з яких були дані про смертність за підгрупами (тяжкі та нетяжкі), оцінювали ефекти дексаметазону 6 мг один раз на день (перорально або внутрішньовенно) протягом 10 днів у 6425 госпіталізованих пацієнтів у Сполученому Королівстві (2104 були рандомізовані на дексаметазон, а 4321 були рандомізовані на звичайний догляд). На момент рандомізації 16% отримували інвазивну механічну вентиляцію легень або екстракорпоральну мембранну оксигенацію; 60% отримували лише кисень (з неінвазивною вентиляцією або без неї); і 24% не отримували ні того, ні іншого (2). Дані семи інших менших досліджень включали 63 пацієнтів, що не перебували у критичному стані, та приблизно 700 пацієнтів з критичним захворюванням (визначення критичних захворювань різнилось у різних дослідженнях). Для останнього – пацієнти були зараховані до 9 червня 2020 року, і приблизно чотири п'ятих знаходились на ШВЛ; приблизно половина була рандомізована для отримання кортикостероїдної терапії, а половина була рандомізована до відсутності терапії кортикостероїдами. Схеми кортикостероїдів включали: метилпреднізолон 40 мг кожні 12 годин протягом 3 днів, а потім 20 мг кожні 12 годин протягом 3 днів (GLUCOVID) (10); дексаметазон 20 мг щодня протягом 5 днів з подальшим 10 мг щодня протягом 5 днів (два випробування, DEXA-COVID, CoDEX) (11); гідрокортизону 200 мг щодня протягом 4 - 7 днів, потім 100 мг щодня протягом 2 - 4 днів, а потім 50 мг щодня протягом 2 - 3 днів (одне дослідження, CAPE-COVID) (12); гідрокортизону 200 мг на день протягом 7 днів (одне дослідження, REMAP-CAP) (13); метилпреднізолон 40 мг кожні 12 годин протягом 5 днів (одне дослідження, стероїди-SARI) (5, 7). Сім випробувань були проведені в окремих країнах (Бразилія, Китай, Данія, Франція, Іспанія), тоді як REMAP-CAP було міжнародним дослідженням (набір у 14 європейських країнах, Австралії, Канаді, Новій Зеландії, Саудівській Аравії та Великобританії). Усі дослідження повідомляли про смертність через 28 днів після рандомізації, за винятком одного дослідження через 21 день та іншого через 30 днів. Оскільки дані смертності в одному дослідженні (GLUCOVID, n = 63) не повідомлялися підгрупою, комісія переглянула лише дані, що стосуються результатів ШВЛ з цього дослідження (10). Додаткове дослідження, в якому рандомізовано госпіталізованих пацієнтів із підозрою на інфекцію SARS-CoV-2, опубліковане 12 серпня 2020 р.

(MetCOVID) (14), був включений як доповнення до публікації PMA, оскільки він був зареєстрований після того, як були здійснені обшуки реєстраційних матеріалів судових розглядів. Додаток показав, що включення не змінить жодних результатів, крім зменшення суперечливості

Розуміння рекомендацій

Рекомендація 1: Ми рекомендуємо системні кортикостероїди, проти не застосування системних кортикостероїдів для лікування пацієнтів з тяжким та критичним COVID-19 (настійна рекомендація, заснована на помірних даних про достовірність).

Ця рекомендація була досягнута після голосування, яке стосувалося сили рекомендації на користь системних кортикостероїдів. З 23 членів комісії з голосування - 19 (83%) проголосували за сильну рекомендацію, а 4 (17%) - за умовну рекомендацію. Причинами чотирьох голосів проти (наведені нижче), поділились деякі члени колегії, які проголосували за сильну рекомендацію.

Баланс користі та шкоди

Члени групи, які проголосували за умовну рекомендацію, стверджували, що під час досліджень, що оцінювали системні кортикостероїди щодо COVID-19, повідомлялося про обмежену інформацію щодо потенційної шкоди. Між двома засіданнями панелі до підсумкової таблиці висновків були додані непрямі докази щодо потенційних шкідливих наслідків застосування системних кортикостероїдів при дослідженні сепсису, ГРДС та позалікарняної пневмонії (CAP). (8, 9). Хоча в цілому вони мають низьку достовірність, ці дані обнадіюють і свідчать про те, що кортикостероїди не пов'язані з підвищеним ризиком побічних явищ, крім ймовірного збільшення частоти гіперглікемії (помірні докази достовірності; оцінка абсолютного ефекту ще 46 на 1000 пацієнтів, 95% CI 23 більше до 72 більше) та гіпернатріємія (докази помірної достовірності; 26 більше на 1000 пацієнтів, 95% CI на 13 більше до 41 більше). Члени групи також зазначили, що, враховуючи очікуваний вплив системних кортикостероїдів на зниження смертності, більшість пацієнтів не відмовляються від їх застосування, щоб уникнути несприятливих явищ, які, як вважають, виявляються менш важливими для більшості пацієнтів, ніж смерть. На відміну від нових препаратів, запропонованих для COVID-19, клініцисти мають великий досвід застосування системних кортикостероїдів, і група була заспокоєна загальним профілем безпеки. Більше того, експертна група була впевнена, що лікарі, які використовують ці рекомендації, будуть обізнані про додаткові потенційні побічні ефекти та протипоказання до системної терапії кортикостероїдами, які можуть географічно відрізнятися залежно від ендемічної мікрофлори. Незважаючи на це, клініцисти повинні проявляти обережність при застосуванні кортикостероїдів у пацієнтів з діабетом або імунодефіцитом.

Рекомендація 2. Ми рекомендуємо не застосовувати кортикостероїди при лікуванні пацієнтів з нетяжкою формою COVID-19 (умовна рекомендація, заснована на доказах низької достовірності).

Ця рекомендація була досягнута консенсусом.

Застосовність

Ця рекомендація поширюється на пацієнтів з нетяжким перебігом захворюваннями незалежно від статусу їх госпіталізації. Експертна група зазначила, що пацієнти з нетяжким COVID-19 зазвичай не потребуватимуть медичної допомоги або респіраторної підтримки в лікарні, але в деяких випадках ці пацієнти можуть бути госпіталізовані лише з метою ізоляції, і в цьому випадку їм не слід призначати системне лікування кортикостероїдами. Комісія дійшла висновку, що системні кортикостероїди не слід припиняти у пацієнтів з нетяжким COVID-19, які уже лікуються системними кортикостероїдами з інших причин (наприклад, пацієнтам із хронічною обструктивною хворобою легень або при інших хронічних аутоімунних захворюваннях не потрібно припиняти курс системних пероральних кортикостероїдів). Якщо клінічний стан пацієнтів з нетяжким COVID-19 погіршується (тобто збільшується частота дихання, з'являються

ознаки респіраторного дистрес-синдрому або гіпоксемії) вони повинні отримувати системні кортикостероїди (див. рекомендацію 1).

Баланс користі та шкоди

Комісія зробила свою рекомендацію на основі доказів низької достовірності, що свідчать про потенційне збільшення на 3,9% смертності за 28 днів серед пацієнтів з COVID-19, які не тяжко хворі. Надійність доказів для цієї конкретної підгрупи була знижена через серйозну неточність (тобто дані не дозволяють виключити зниження смертності) та ризик упередженості через відсутність сліпих випробувань. Висловивши умовну рекомендацію проти невибіркового використання системних кортикостероїдів, комісія дійшла висновку, що найбільш повно обізнані пацієнти з неважкими захворюваннями не хочуть отримувати системні кортикостероїди, але багато хто може розглянути це втручання шляхом прийняття спільного рішення з їх лікуючим лікарем (6).

Примітка:

ВООЗ рекомендує антенатальну терапію кортикостероїдами вагітним жінкам з ризиком передчасних пологів з 24 по 34 тиждень вагітності, коли немає клінічних ознак інфікування матері, а також доступні фізіологічні пологи та догляд за новонародженим. Однак у випадках, коли у жінки спостерігається легкий або помірний COVID-19, клінічна користь антенатальної терапії кортикостероїдами може перевищувати ризик потенційної шкоди для матері. У цій ситуації слід обговорити з жінкою співвідношення користі та шкоди для жінки та недоношеного новонародженого, щоб забезпечити обґрунтоване рішення, оскільки ця оцінка може змінюватися залежно від клінічного стану жінки, побажань її та її сім'ї і доступних ресурсів системи охорони здоров’я.

Traitement et prise en charge de l’enfant atteint de la COVID-19: Particularités pédiatriques 16 December 2020, Federal Research Centre Sciensano, Belgium

Глюкокортикоїди

У дітей, яким потрібна киснева терапія без необхідності проведення неінвазивної вентиляції, застосування глюкокортикоїдів слід розглядати у кожному конкретному випадку. Особливо у випадку швидкого погіршення стану, наявності факторів ризику або підвищенні маркерів запалення. При гострій інфекції ГРВІ-CoV-2 глюкокортикоїди, як правило, не рекомендують дітям, які потребують лише кисню з низьким потоком. Хоча дексаметазон в основному застосовується у відділеннях інтенсивної терапії для дорослих, недостатньо даних, щоб зробити твердження про тип кортикостероїдів, що застосовуються, переважно у дітей. Однак ВООЗ рекомендує еквівалентні дози інших глюкокортикоїдів, описаних нижче.

Таблиця 7. Глюкокортикоїдна терапія за даними ВООЗ

Глюкокортикоїди	**Доза**
Дексаметазон	**0,15 мг / кг** перорально, внутрішньовенно або через назогастральний зонд (NGS) один раз на день, максимальна доза 6 мг, протягом 10 днів.
Преднізолон Метилпреднізолон	1 мг / кг перорально або через SNG один раз на день, максимальна доза 40 мг, наприклад протягом 10 днів 0,8 мг / кг внутрішньовенно один раз на день, максимальна доза 32 мг, протягом 10 днів
Гідрокортизон	Новонароджені: 0,5 мг / кг внутрішньовенно внутрішньовенно два рази на день протягом 7 днів з подальшим введенням 0,5 мг / кг внутрішньовенно один раз на день протягом 3 днів ≥1 місяць: 1,3 мг / кг в / в кожні 8 годин (максимальна сумарна доза на добу 150 мг)

Коментар робочої групи: *За даними Державного реєстру лікарських засобів 17 грудня 2020 http://www.drlz.com.ua/ кортикостероїди (дексаметазон, метилпреднізолон, гідрокортизон) зареєстровані в Україні зокрема для системного застосування, у тому числі у високих дозах для лікування патологічних станів, що потребують ефективної й швидкої дії гормону з сильною протизапальною та імуносупресивною дією. Зауважимо, що коронавірусна хвороба COVID-19 відсутня серед показань в інструкціях для медичного застосування. Водночас, в наведених вище іноземних джерелах застосування кортикостероїдів розглядається як лікування поза інструкцією або симптоматичне.*

Дексаметазон: рекомендована середня початкова добова доза для внутрішньовенного або внутрішньом'язового введення – 0,5-9 мг на добу, за необхідності дозу можна збільшити. Початкові дози препарату слід застосовувати до появи клінічної реакції, а потім дозу слід поступово зменшувати до найнижчої клінічно ефективної дози.

Метилпреднізолон: як допоміжна терапія при станах, що загрожують життю, рекомендований у дозі 30 мг/кг маси тіла при введенні внутрішньовенно протягом щонайменше 30 хвилин; дозу можна вводити повторно в умовах стаціонару кожні 4–6 годин протягом 48 годин залежно від клінічної необхідності. Крім того, в інших випадках початкова доза може становити від 10 до 500 мг залежно від клінічного стану пацієнта та виду захворювання. Початкову дозу до 250 мг включно потрібно вводити внутрішньовенно протягом щонайменше 5 хвилин, а дози, які перевищують 250 мг, слід вводити протягом принаймні 30 хвилин. Наступні дози можна вводити внутрішньовенно або внутрішньом'язово з інтервалами, які залежать від відповіді пацієнта та його клінічного стану. Терапія кортикостероїдами застосовується як допоміжна і не замінює традиційної терапії.

Лікування із застосуванням гідрокортизону слід починати з внутрішньовенного введення впродовж періоду від 30 секунд до 10 хвилин (наприклад, початкове введення солі гідрокортизону в дозі, еквівалентній 100 мг гідрокортизону або до 500 мг і більше). Високодозову кортикостероїдну терапію потрібно проводити до стабілізації стану пацієнта – зазвичай не довше ніж 48–72 години. І хоча небажані ефекти високою мірою пов'язані з застосуванням високих доз, у поодиноких випадках пептична виразка також може виникати під час короткочасної терапії кортикостероїдами, про це необхідно пам'ятати. За необхідності проведення терапії високими дозами гідрокортизону впродовж періоду більше ніж 48–72 години може розвиватися гіпернатріємія. За таких умов бажано замінити гідрокортизон іншим кортикостероїдним засобом, що містить метилпреднізолон, який спричиняє незначну або зовсім не спричиняє затримки натрію в організмі. Застосування початкової дози можна повторювати з інтервалами 2, 4 або 6 годин, що визначається відповіддю пацієнта на лікування і його клінічним станом. Пацієнти, які перенесли тяжкий стрес, після проведення кортикостероїдної терапії повинні підлягати ретельному спостереженню на предмет виявлення ознак та симптомів недостатності кори надниркових залоз.

Терапія кортикостероїдами застосовується як допоміжна і не замінює традиційної терапії.

<u>«CLINICAL MANAGEMENT OF COVID-19: INTERIM GUIDANCE» 27 MAY 2020, WHO</u>

15. Лікування інших гострих та хронічних інфекцій у хворих на COVID-19

Поширеність гострих коінфекцій або вторинних інфекцій, що протікають на тлі COVID-19, точно не визначена, але, здається, є низькою (75) і залежить від місцевих факторів, включаючи наявність в регіоні ендемічних і нових інфекцій (48, 73, 74, 121). Надмірне використання антибіотиків підвищує ризик виникнення і поширення бактерій із множинною стійкістю до них. Інфекції, що викликаються такими бактеріями, важче піддаються лікуванню і обумовлюють підвищення захворюваності і смертності.

Гострі коінфекції

Ми рекомендуємо:

X за підозри чи підтвердженій інфекції COVID-19 з легким перебігом не призначати антибіотики в лікувальних або профілактичних цілях;

X за підозри чи підтвердженній інфекції COVID-19 із середньотяжким перебігом не призначати антибіотики без наявності клінічної підозри на бактеріальну інфекцію;

√ за підозри чи підтвердженій інфекції COVID-19 з тяжким перебігом призначати антимікробні препарати в якості емпіричної терапії проти всіх можливих патогенів на підставі клінічного судження і з урахуванням стану пацієнта і місцевої епідситуації; це слід робити якомога швидше (за можливості, впродовж 1 години після початкового обстеження), в ідеалі, після взяття зразка крові для бактеріологічного посіву. Ефективність антимікробної терапії слід оцінювати щодня для своєчасного прийняття рішення про деескалацію.

Примітки:

1. Для пацієнтів з тяжким перебігом захворювання рання і відповідна емпірична антимікробна терапія (3) може бути розпочата у відділенні екстреної допомоги та/або на догоспітальному етапі. Емпіричне лікування антибіотиками має грунтуватися на клінічному діагнозі (позалікарняна або госпітальна пневмонія або сепсис), даних місцевої епідситуації та сприйнятливості, а також на національних клінічних настановах. Вибирайте антибіотики з найменшим екологічним впливом на основі даних і рекомендацій вашої установи, регіону або країни (наприклад, з групи «Доступ» за класифікацією AWaRe) (76). За класифікацією AWaRe антибіотики ділять на три різні групи - «Доступ», «Спостереження» і «Резерв» (Access, Watch, Reserve) на основі показань до їх застосування при поширених інфекціях, їх спектру активності та потенціалу з підвищення стійкості до антибіотиків. Класифікація AWaRe - це інструмент управління антибіотиками на місцевому, національному та глобальному рівні з метою оптимізації їх використання і зниження стійкості до них.

2. Лікування іншої коінфекції може грунтуватися на лабораторно підтвердженому діагнозі або на епідситуації в регіоні. Наприклад, в районах, ендемічних з малярії, при позитивному результаті ШДТ слід негайно приступати до протималярійної терапії відповідно до місцевого протоколу (40). При локальній циркуляції вірусів сезонного грипу пацієнтам з тяжкою формою COVID-19 або схильним до ризику розвитку тяжкої форми грипу можна призначити емпіричну терапію із застосуванням інгібітора нейрамінідази. У випадку підозри чи підтвердженій супутній інфекції туберкульозу слід діяти відповідно до місцевих протоколів лікування туберкульозу (41).

3. Емпіричну терапію завершують відповідно до результатів мікробіологічного дослідження і клінічної оцінки. Регулярно розглядайте можливість переходу від внутрішньовенного введення препаратів до перорального прийому і проводьте цілеспрямоване лікування на основі мікробіологічних результатів.

4. Тривалість емпіричного лікування антибіотиками повинна бути якомога коротшою, зазвичай 5-7 днів.

5. Зростання масштабів застосування антибіотиків під час пандемії може викликати небажані реакції, такі як інфекції, що викликаються Clostridioides difficile та проявляються різними порушеннями, від діареї і лихоманки до розвитку коліту (144). Стосовно пацієнтів з COVID-19 слід впроваджувати або продовжувати здійснення програм раціонального використання антибіотиків.

Хронічні інфекції

У даний час невідомо, чи є імуносупресія, обумовлена хронічними коінфекціями, такими як ВІЛ-інфекція, фактором підвищеного ризику розвитку тяжкої форми COVID-19. Однак за

наявності ВІЛ-інфекції на деяких стадіях процесу в цілому існує підвищений ризик опортуністичних інфекцій (особливо туберкульозу) і пов'язаних з ними ускладнень. Повинно бути продовжено надання послуг тестування на ВІЛ на базі установ та особам з вперше виявленою інфекцією слід негайно починати антиретровірусну терапію. Для людей, які живуть з ВІЛ та вже отримують лікуванні, вкрай важлива безперервність антиретровірусної терапії та профілактики коінфекцій з багатомісячним призначенням лікарських засобів.

16. Надання допомоги при неврологічних і психічних розладах, пов'язаних з COVID – 19

Пацієнти з COVID-19 схильні до високого ризику розвитку делірію, й іноді цей стан може розвинутися і без респіраторних симптомів (див. Розділ 3). У людей, що проходять обстеження в зв'язку з COVID-19, особливо в умовах стаціонару, можуть виникати тривожні і депресивні прояви внаслідок побоювань за своє здоров'я або здоров'я інших людей, необхідності фізичної ізоляції (яка може призвести до соціальної ізоляції), потенційного ризику смерті, побоювання заразити оточуючих і занепокоєння за залишених членів сім'ї, які можуть потребувати допомоги.

Стресові фактори, характерні для COVID-19, включають: страх захворіти і померти, страх соціальної ізоляції / перебування у карантині, втрати засобів існування, втрати близьких, а також почуття безпорадності, нудьги і самотності в умовах ізоляції. Ці фактори можуть провокувати виникнення нових симптомів або призвести до загострення існуючих порушень психічного здоров'я або неврологічних станів. COVID-19 може впливати на пацієнтів з уже існуючими психічними розладами і розладами, пов'язаними зі зловживанням психоактивних речовин. Пацієнти з COVID-19 схильні до вищого ризику розвитку порушень сну в результаті гострих стресових реакцій, а госпіталізовані пацієнти - також в результаті впливу таких факторів, як незвичне середовище, інвазивні медичні процедури (наприклад, штучна вентиляція легень) і часте поєднання декількох ЛЗ, які можуть порушувати структуру сну (145, 146).

Делірій

√ Ми рекомендуємо при наданні допомоги пацієнтам з COVID-19 вживати заходів щодо запобігання делірію - гострого нервово-психічного розладу. Стан усіх пацієнтів з ризиком розвитку делірію необхідно оцінювати із застосуванням стандартизованих протоколів. У випадку виявлення делірію рекомендується негайне клінічне обстеження для визначення причин розвитку даного стану та проведення відповідного лікування.

Примітки:

1. Впливайте на причини розвитку делірію за допомогою таких заходів: моніторинг оксигенації і водного обміну, корекція метаболічних або ендокринних порушень, лікування коінфекції, мінімізація використання ЛЗ, які можуть викликати або поглибити делірій, усунення синдрому відміни, аналіз та мінімізація будь-яких шкідливих лікарських взаємодій, максимально можливе підтримання нормального циклу сну (147).

2. У пацієнтів на ШВЛ з метою зниження проявів делірію мінімізуйте безперервну або переривчасту седацію з використанням певних кінцевих точок титрування (легка седація, якщо вона не протипоказана) або з щоденним перериванням постійної інфузії седативних засобів (147).

3. Якщо пацієнт демонструє ознаки психомоторного збудження (визначається як виражене занепокоєння або надмірна рухова активність, часто супроводжується тривогою), намагайтеся заспокоїти його, застосовуючи методи психологічної підтримки. Гострий біль, викликаний соматичним захворюванням, або відчуття браку повітря, слід розглядати як рушійну силу збудження; необхідно вживати негайних заходів щодо їх усунення. Якщо пацієнт, незважаючи на описані вище стратегії, продовжує відчувати збудження і сильний дистрес, може виникнути необхідність у застосуванні психотропних препаратів (148).

4. При використанні антипсихотичних препаратів для усунення збудження слід враховувати побічні ефекти, які можуть негативно вплинути на стан пацієнта, включаючи седацію, пригнічення функцій дихальної та серцево-судинної систем, ризик лихоманки або інших імунологічних розладів, порушення згортання крові і будь-які потенційні лікарські взаємодії між даними та іншими препаратами. Використовуйте антипсихотичні препарати в мінімально ефективних дозах, скоригованих відповідно до віку, наявних інших захворювань і ступеня дистресу та протягом найбільш короткого періоду (149). При сильному збудженні можливе введення низьких доз галоперидолу (перорально або внутрішньом'язово) з ретельним моніторингом побічних ефектів, таких як подовження інтервалу QT (150).

5. Якщо галоперидол протипоказаний внаслідок клінічного стану пацієнта (наприклад, збільшений інтервал QT, недавно перенесений інфаркт міокарда, паркінсонізм, деменція Льюї-Тіла та ін.), можна використовувати інші антипсихотичні препарати з більш безпечним серцево-судинним профілем після ретельного врахування інших ризиків (таких як пригнічення дихання або седація) та лікарської взаємодії.

6. Якщо пацієнт залишається сильно збудженим незважаючи на описані вище стратегії, можуть бути додані бензодіазепіни, причому перевага надається препаратам з більш коротким періодом напіввиведення і більш низьким ризиком лікарської взаємодії (наприклад, лоразепам); необхідно використовувати найнижчі дози протягом якомога більш короткого часу. Небажано вводити препарат внутрішньовенно (150).

Психічне здоров'я та психосоціальна підтримка

√ Ми рекомендуємо забезпечувати захист психічного здоров'я і надавати психосоціальну підтримку (ПЗПСП) всім особам з підозрою чи підтвердженою інфекцією COVID-19, уважно реагуючи на їхні потреби і побоювання (151).

Примітки:

1. З огляду на стрес, який COVID-19 може викликати на індивідуальному і сімейному рівні, високу поширеність порушень психічного здоров'я серед жінок під час вагітності та в післяпологовому періоді, а також достатню прийнятність програм, спрямованих на вирішення таких проблем, необхідно більш широко здійснювати заходи щодо ПЗПСП, орієнтовані на матерів. На додаток до послуг з лікування психічних розладів повинні бути доступні послуги з профілактики.

2. Базові навички надання психосоціальної підтримки є важливими для лікування всіх пацієнтів, оскільки вона є невід'ємною частиною допомоги для різних груп пацієнтів, включаючи дітей, літніх людей, вагітних жінок та інших осіб, які постраждали від COVID-19.

3. Ця рекомендація узгоджується з положеннями інформаційної записки Міжвідомчого постійного комітету з питань психічного здоров'я та психосоціальних аспектів COVID-19 (151) і настановами ВООЗ щодо забезпечення доступу до підтримки на основі принципів першої психологічної допомоги людям, що знаходяться у гострому дистресі і нещодавно пережили травматичні події (152).

4. Дізнавайтеся у пацієнтів про їхні потреби і побоювання, обумовлені діагнозом, прогнозом й іншими труднощами і проблемами, пов'язаними з соціальними факторами, сім'єю або роботою. Уважно вислухайте пацієнта, намагайтеся зрозуміти, що найбільш важливо для нього у даний момент, допоможіть йому визначити пріоритети і вкажіть на відповідні ресурси і послуги.

5. Надавайте пацієнтові точну інформацію щодо його стану та планів лікування зрозумілою мовою, без використання спеціальної термінології, оскільки нестача інформації може бути одним з основних джерел стресу. Допомагайте людям вирішувати їхні нагальні проблеми, а також, за необхідності, сприяйте прийняттю рішень. Надавайте пацієнтам можливість

зв'язатися (зокрема, телефоном або через інтернет) з близькими і зі структурами соціальної підтримки.

6. ПЗПСП і подальше спостереження слід продовжувати після виписки пацієнта зі стаціонару, щоб переконатися у тому, що стан пацієнта не погіршується і відновлення проходить успішно. Цей процес за наявності можливостей і доцільності може здійснюватися з використанням засобів телемедицини.

7. Батьки й піклувальники, які були вимушено розлучені з дітьми, і діти, вимушено розлучені з батьками / піклувальниками, повинні отримувати психосоціальну підтримку від належним чином підготовлених медичних або немедичних працівників. Заходи ПЗПСП повинні бути належним чином адаптовані до потреб дітей з урахуванням їх соціального та емоційного розвитку, рівня освіти і особливостей поведінки (151).

√ Ми рекомендуємо своєчасно виявляти симптоми тривоги і депресії в контексті COVID-19, оцінювати їх вираженість і ініціювати стратегії психосоціальної підтримки та втручання першої лінії для усунення наявних порушень.

Примітки:

1. Для пацієнтів, які відчувають симптоми тривоги, слід розглянути такі методи психосоціальної підтримки, як перша психологічна допомога, управління стресом і короткі психологічні втручання, засновані на принципах когнітивно-поведінкової терапії (152, 153).

2. Для усунення тривоги, що викликає тяжкий дистрес, який не вдається зняти засобами психосоціальної підтримки, можна призначати бензодіазепіни, особливо якщо пацієнт отримує лікування в умовах стаціонару. Бензодіазепіни слід застосовувати з особливою обережністю, віддаючи перевагу препаратам з більш коротким періодом напіввиведення і більш низьким ризиком лікарської взаємодії (наприклад, таким як лоразепам). Слід використовувати максимально низькі дози протягом якомога більш короткого строку (154). Бензодіазепіни спричиняють ризик розвитку сплутаності свідомості і пригнічення дихання, можуть посилювати реакції травматичного стресу, викликати толерантність і залежність і, як відомо, призначаються без розбору при багатьох надзвичайних ситуаціях.

3. Для надання допомоги пацієнтам, які відчувають симптоми депресії, можна застосовувати короткі психологічні втручання, засновані на принципах когнітивно-поведінкової терапії, методиках вирішення проблем і релаксаційного тренінгу (149).

4. Якщо тривожні або депресивні симптоми зберігаються після одужання від COVID-19 та/або після виписки зі стаціонару, можна запідозрити тривожний або депресивний розлад, що лежить в їх основі, і слід проконсультуватися з фахівцем з психічного здоров'я, щоб належним чином впоратися з цими станами. Див. Публікацію ВООЗ «Настанова mhGAP з надання допомоги у зв'язку з психічними і неврологічними розладами, а також розладами, пов'язаними з вживанням психоактивних речовин, в неспеціалізованих закладах охорони здоров'я» (155).

5. Опитуючи пацієнта з COVID-19, важливо своєчасно виявити можливі суїцидальні думки або наміри, факторами ризику для яких є почуття ізоляції, втрата коханої людини, втрата роботи, фінансові втрати і почуття безнадії. Усуньте можливі засоби здійснення самоушкодження, активуйте психосоціальну підтримку, простежте за поведінкою пацієнта і, за необхідності, проконсультуйтеся з психіатром. Див. Публікацію ВООЗ «Настанова mhGAP з надання допомоги в зв'язку з психічними і неврологічними розладами, а також розладами, пов'язаними з вживанням психоактивних речовин, в неспеціалізованих закладах охорони здоров'я» (155).

√ Рекомендується застосовувати методи психосоціальної підтримки в якості заходів першої лінії для усунення розладів сну в умовах гострого стресу.

Примітки:

1. Ефективними втручаннями для усунення розладів сну є консультування пацієнта з питань гігієни сну (включаючи відмову від використання психостимуляторів - кофеїну, нікотину або алкоголю) і управління стресом (включаючи методи релаксації і практики усвідомлення). Також можуть бути показані психологічні втручання, засновані на принципах когнітивно-поведінкової терапії.

2. Для пацієнтів, госпіталізованих з COVID-19, додатковими причинами безсоння можуть бути фактори навколишнього середовища (наприклад, надмірне світло і шум вночі), тривога, делірій, збудження, біль або відчуття браку повітря. Виявлення та оперативне усунення перерахованих вище причин слід забезпечувати до використання будь-яких фармакологічних засобів для поліпшення сну.

17. Неінфекційні захворювання та COVID-19

Раніше наявні НІЗ, включаючи серцево-судинні захворювання, діабет, хронічні респіраторні захворювання, артеріальна гіпертензія та онкологічні захворювання, були визначені в якості незалежних факторів ризику летального результату (18).

√ Ми рекомендуємо при наданні допомоги пацієнтам з підозрюваною та підтвердженою інфекцією COVID-19, у яких є перераховані НІЗ, продовжувати або модифікувати раніше розпочату медикаментозну терапію відповідно до клінічного стану.

√ У пацієнтів з COVID-19 не слід, як правило, припиняти застосування антигіпертензивної фармакотерапії, проте, може знадобитися внесення до неї змін з урахуванням загальних міркувань для пацієнтів з гострим захворюванням, особливо в плані підтримки нормального кров'яного тиску і функції нирок.

Примітка:

Вірус SARS-CoV-2 для проникнення в клітину використовує рецептор АПФ-2. Було зроблено припущення, що антигіпертензивні препарати, ефект яких заснований на інгібуванні АПФ або блокуванні рецептора АПФ-2, можуть або погіршувати, або, навпаки, покращувати клінічний перебіг COVID-19 (156). На сьогоднішній день немає досліджень, які могли б підтвердити цей висновок, і зазвичай рекомендується продовжувати прийом таких препаратів, якщо немає інших причин для їх відміни (наприклад, таких як гіперкаліємія, гіпотензія або гостре погіршення функції нирок) (157).

COVID-19 RAPID GUIDELINE: ACUTE MYOCARDIAL INJURY NICE GUIDELINE PUBLISHED: 23 APRIL 2020

Діагностика гострої травми міокарда у пацієнтів з підозрою або підтвердженим COVID-19

3.1. Майте на увазі, що гостра травма міокарда та її ускладнення спостерігались у 11% усіх пацієнтів, які помирали в Італії від COVID-19 (до 4 червня 2020 р.) [змінено 12 червня 2020]
• відображали симптоми та ознаки, подібні до респіраторних ускладнень COVID-19 та розвивалися на будь-якій стадії COVID-19.

3.2. Майте на увазі, що гострі пошкодження міокарда у пацієнтів з COVID-19 включають:
• гострі коронарні синдроми;

• аритмії;
• зупинки серця;
• кардіогенний шок;
• кардіоміопатії;
• серцеву недостатність;
• міокардити;
• перикардити та перикардіальний випіт.

3.3. Майте на увазі, що симптоми, що свідчать про гостру травму міокарда у пацієнтів із COVID-19 включають:
• біль у грудях;
• серцебиття;
• виражену слабкість;
• задуху.

Діагностичні тести

3.4. У пацієнтів із симптомами або ознаками, які вказують на гостре пошкодження міокарда, вимірюють високочутливий тропонін I (hs-cTnI) або T (hs-cTnT) і NT-proBNP та проводять ЕКГ.

Використовуйте такі результати тестів, щоб допомогти встановити діагноз:
• зміни на ЕКГ, що свідчать про ішемію міокарда;
• рівень NT-proBNP вище 400 нг/літр;
•високі рівні високочутливого тропоніну (hs-cTnI або hs-cTnT), особливо їх збільшення з часом.

3.5. Пам'ятайте, що підвищений рівень тропоніну може відображати запалення серця, як відповідь на тяжку хворобу, а не на гострий коронарний синдром, і повинен розглядатися у клінічному контексті.

4. Ведення травми міокарда у пацієнтів з підозрюваним або підтвердженим COVID-19

4.1. Для усіх пацієнтів із підозрюваним або підтвердженним гострим пошкодженням міокарда:
• здійснювати моніторинг в умовах, коли погіршення роботи серця або дихання можуть бути швидко ідентифіковані:
• здійснювати постійний моніторинг ЕКГ
• контролювати артеріальний тиск, частоту серцевих скорочень і рівновагу рідини.

4.2. Для пацієнтів з чітким діагнозом: травма міокарда:
• провести консультації спеціаліста з кардіології щодо лікування, подальших тестів та візуалізації
• дотримуватися місцевих протоколів лікування.

4.3. Для пацієнтів з високою клінічною підозрою на пошкодження міокарда, але без чіткого діагнозу:
• повторне визначення тропоніну високої чутливості (hs-cTnI або hs-cTnT) та ЕКГ щодня, наявність динамічних змін може допомогти контролювати перебіг хвороби та встановити чіткий діагноз
• провести консультації спеціаліста з кардіології щодо подальших досліджень, таких як трансторакальні ехокардіографія та їх частота.

4.4. Обговоріть ризики, переваги та можливі наслідки різних варіантів лікування з пацієнтом, сім'єю та опікунами, використовуючи засоби підтримки прийняття рішень (де доступні), щоб вони могли приймати зважені рішення щодо свого лікування де тільки можливо.

4.5. Пам'ятайте, що лікування, яке може застосовуватися при COVID-19, таке як азитроміцин та гідроксихлорохін, може продовжити інтервал QTc та призвести до аритмії.

На момент публікації (22 квітня 2020 р.) азитроміцин та гідроксихлорохін можна використовувати для лікування COVID-19 лише як частину затверджених на національному рівні рандомізованих контрольованих досліджень.

«CLINICAL MANAGEMENT OF COVID-19: INTERIM GUIDANCE» 27 MAY 2020, WHO

18. Реабілітація хворих із COVID-19

Оскільки COVID-19 є новою хворобою, належить визначити потреби в реабілітації на основі об'єктивних даних спостереження за пацієнтами, які одужують після лікування, яке вимагало інтенсивної терапії. Ці дані дозволяють припускати, що гострі втручання в ході ведення пацієнтів з тяжким і вкрай тяжким (критичним) перебігом COVID-19, включаючи штучну вентиляцію легень, седацію та/або тривалий ліжковий режим, можуть призводити до цілого ряду порушень. До них відносяться, серед іншого, погіршення загального фізичного стану, порушення дихання і ковтання, когнітивні та психічні розлади (145, 158-168). Ці прояви в сукупності складають так званий синдром наслідків інтенсивної терапії (ІІТ-синдром) (169). До найбільшого ризику його розвитку схильні люди похилого віку та пацієнти усіх вікових категорій, які страждають на хронічні захворювання (170-173). Пацієнти, які одужують після COVID-19 з тяжким перебігом, але які не потребували переведення в ВІТ, також можуть в деякій мірі відчувати такі симптоми (174).

√ Необхідно проводити оцінку фізичної рухливості за загальним правилом, за наявністю функціональних порушень, розладів ковтання, когнітивних порушень і психічних розладів і на цій основі визначати готовність до виписки, а також потреби в реабілітації та подальшому спостереженні для наступних груп пацієнтів:

- пацієнтів, які перебувають або раніше перебували у ВІТ;
- літніх пацієнтів, які перенесли тяжку форму захворювання;
- пацієнтів, які проявляють ознаки будь-якого з перерахованих вище порушень.

Примітка:

За можливості і доцільності використовуйте стандартизовані інструменти оцінки (175) для виявлення наявності та тяжкості будь-яких порушень, у тому числі тих, що відносяться до загального фізичного стану, дихання, когнітивних функцій, харчування, комунікацій, ковтання, повсякденної діяльності та психосоціальних потреб. Розглядайте дані чинники в контексті індивідуальної ситуації пацієнта, включаючи стан його здоров'я до захворювання, наявність соціальної підтримки, домашнє середовище і доступ до подальшої реабілітації. Особливу увагу слід приділяти літнім людям, особам з обмеженими фізичними можливостями та із коморбідністю, оскільки ці категорії пацієнтів можуть мати великий комплекс потреб (176, 177). Залучіть пацієнта, його сім'ю і піклувальників до оцінки та прийняття рішень щодо планування реабілітації та виписки.

√ У тих випадках, коли виявляється потреба в реабілітації, забезпечте подальше спостереження та заходи в стаціонарі, амбулаторно або за місцем проживання пацієнта, відповідно до наявних показань.

Примітки:

1. Забезпечте дотримання заходів КПІЗ у приміщеннях, де проводяться реабілітаційні заходи для пацієнтів з COVID-19, що залишаються контактними.

2. Якщо пацієнт виходить з гострого стану, але все ще потребує стаціонарної реабілітації, його слід переводити до реабілітаційного відділення або до призначеної установи для надання допомоги в необхідному обсязі.

3. Якщо пацієнту не потрібна стаціонарна реабілітація, але показані послуги реабілітації після виписки, направте його до відповідної амбулаторної установи або громадської служби, залежно від наявних можливостей на місцевому рівні. Відберіть варіанти, які містять найменші бар'єри для відвідуваності/використання послуг, і, де це можливо і доречно, зверніться до послуг, що надаються через засоби телемедицини, особливо у тих випадках, коли заходи КПІЗ перешкоджають проведенню особистих консультацій. Забезпечте пацієнтів освітніми та інформаційними ресурсами для самостійної роботи, особливо в тих випадках, коли очікуються перешкоди для доступу до служб реабілітації.

√ Забезпечте здійснення індивідуалізованих програм реабілітаційних заходів, починаючи з тих, що проводяться в найближчий період після виходу з гострого стану та до довгострокових, відповідно до потреб пацієнта.

Примітки:

1. Забезпечте доступ до послуг мультидисциплінарної реабілітації, де пацієнти можуть отримати допомогу фахівців, чиї навички відповідають їхнім потребам. Може йтися про фізіотерапію, трудотерапію, мовну терапію, психосоціальну підтримку; у складних випадках допомога надається на рівні лікарів-спеціалістів. Склад персоналу, який надає реабілітаційні послуги, може варіюватися в залежності від контексту та регіонів світу.

2. Програми реабілітації повинні бути орієнтовані на потреби та бажання пацієнтів і можуть включати: фізичні вправи; навчання і консультування зі стратегії самодопомоги (в тому числі щодо когнітивних функцій, ковтання і повсякденного самообслуговування); дихальні техніки (такі як дихальні вправи і прийоми); надання допоміжних послуг; надання підтримки та навчання осіб, які доглядають за пацієнтами; групи взаємної підтримки; управління стресом; модифікація домашнього середовища.

3. Доповніть послуги реабілітації наданням освітніх ресурсів, таких як інформаційні листки, які містять відомості щодо можливих симптомів, опис вправ, методів самостійної роботи, а також рекомендації для осіб, які здійснюють догляд.

4. У тих випадках, коли очевидні довгострокові реабілітаційні потреби, пов'язані з перенесеним тяжким респіраторним захворюванням і наявністю HIT-синдрому з такими проявами, як тривала загальна слабкість, зниження толерантності до фізичного навантаження і труднощі з повсякденною діяльністю, пацієнтам можуть принести користь програми легеневої реабілітації (або аналогічні програми), що пропонуються на місцевому рівні (176). Якщо етіологія симптомів не з’ясована, може бути доцільним проведення спеціального реабілітаційного обстеження пацієнта. Це, можливо, потребуватиме залучення відповідних фахівців, працівників первинної медичної допомоги (лікарів загальної практики), реабілітологів, фахівців в області психічного здоров'я і психосоціальних послуг, а також представників служб соціальної підтримки для забезпечення скоординованого надання необхідної допомоги.

COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19 NICE guideline Published: 18 December 2020

Ця настанова охоплює виявлення, оцінку та ведення довгострокових симптомів COVID-19, які часто називають «тривалим COVID». У ній даються рекомендації щодо догляду в усіх закладах охорони здоров’я для дорослих, дітей та молоді, які мають нові або постійні симптоми

4 тижні або більше після початку гострого захворювання на COVID-19, також включено поради щодо організації обстежень у випадку тривалого COVID.

Щоб ефективно діагностувати, лікувати та управляти станом, його слід визначити та відрізнити від інших захворювань. Набір визначень був використаний для розрізнення 3 фаз після зараження, що відповідають COVID-19, та для визначення терміну «тривалий COVID». Ці етапи визначені нижче:

Гострий COVID-19: Ознаки та симптоми COVID-19 протягом 4 тижнів.

Постійний симптоматичний COVID-19: Ознаки та симптоми COVID-19 від 4 до 12 тижнів.

Пост-COVID-19 синдром: Ознаки та симптоми, що розвиваються під час або після інфекції, що відповідає COVID-19 та тривають більше 12 тижнів і не пояснюються альтернативними діагнозами.

Зазвичай пост-COVID-19 синдром представляє сукупність симптомів, що часто перекриваються, можуть коливатися і змінюватися з часом та впливати на будь-яку систему організму. Постковідний синдром може розглядатися до 12 тижнів, тому також оцінюється можливість альтернативного основного захворювання.

Тривалий COVID

На додаток до визначень клінічних випадків, термін «Тривалий COVID», зазвичай, використовується для опису ознак та симптомів, які продовжуються або розвиваються після гострого COVID-19. Він включає як постійний симптоматичний COVID-19 (від 4 до 12 тижнів), так і пост-COVID-19 синдром (12 тижнів або більше).

Загальні симптоми постійної симптоматики COVID-19 та пост-COVID-19 синдром

Симптоми після гострого захворювання на COVID-19 дуже мінливі та широкомасштабні. Найчастіше повідомляється щодо наступних симптомів (але не обмежуються ними):

Дихальні симптоми:
• задишка
• кашель

Серцево-судинні симптоми:
• ущільнення у грудях
• біль у грудях
• серцебиття

Генералізовані симптоми:
• втома
• лихоманка
• біль

Неврологічні симптоми:
• когнітивні порушення («туман мозку», втрата концентрації або проблеми з пам'яттю)
• головний біль
• порушення сну
• симптоми периферичної нейропатії («мурашки» та оніміння)
•запаморочення
• делірій (у людей старшого віку)

Шлунково-кишкові симптоми:
• біль у животі
• нудота
• діарея
• анорексія та зниження апетиту (у людей старшого віку)

Кістково-м’язові симптоми:
• болі в суглобах
• біль у м'язах

Психологічні / психіатричні симптоми:
• симптоми депресії

•симптоми тривоги
Симптоми ЛОР – органів:
• шум у вухах
• біль у вусі
•біль у горлі
•запаморочення
• втрата смаку та/або запаху
Дерматологічний:
• висипання на шкірі

1. Виявлення людей з постійними симптомами Синдром COVID-19 або пост-COVID-19

1.1. Надайте людям, які підозрювали або підтвердили гострий COVID-19 (та їхнім сім'ям або опікунам, відповідно), поради та письмову інформацію щодо:

• найпоширеніших нових або постійних симптомів після гострого COVID-19 (див. розділ про загальні симптоми постійного симптоматичного COVID-19 та синдрому після COVID-19)

• можливих очікувань під час відновлення, включаючи те, що:

- час відновлення у кожного різний, але для багатьох людей симптоми зникають до 12 тижнів

- ймовірності розвитку постійного симптоматичного синдрому COVID-19 або пост-COVID-19, що як вважають, не пов’язана з тяжкістю перебігу гострого захворювання COVID-19 (включаючи перебування в лікарні)

- можливості появи нових або постійних симптомів, які можуть змінюватися непередбачувано, впливаючи по-різному у різний час

• можливості самостійно управляти постійним симптоматичним синдромом COVID-19 або пост-COVID-19 (див. рекомендації щодо самокерування та підтриманого самоконтролю)

• симптомів, на які слід звертати увагу, що означає, що їм слід звернутися до свого медичного працівника

• до кого звернутися, якщо вони стурбовані новими, постійними або погіршення симптомів, особливо якщо вони мають їх більше ніж через 4 тижні після початку гострого COVID-19.

1.2. Надайте всю інформацію у доступних форматах, щоб люди могли зрозуміти та взяти участь у прийнятті рішень щодо догляду за ними. Дотримуйтесь відповідних національних вказівок щодо спілкування, надання інформації (включаючи різні формати та мови) та спільного прийняття рішень, наприклад, рекомендацій NICE щодо пацієнта.

1.3. Запідозрити попередню хворобу COVID-19 як можливу основну причину нових або постійних симптомів у людей після гострого COVID-19 наступним чином:

• триваючий симптоматичний COVID-19, якщо люди мають симптоми з 4 по 12 тиждень після початку гострого COVID-19 або

• синдром після COVID-19, якщо симптоми у людини не зникли через 12 тижнів після початку гострого COVID-19.

1.4. Для людей, які стурбовані новими або постійними симптомами через 4 тижні або більше після гострого захворювання на COVID-19, запропонуйте первинну консультацію та скористайтеся спільним рішенням, щоб обговорити та домовитись із людиною, чи це слід робити за допомогою відео, телефону чи особисто.

1.5. Розгляньте можливість використання скринінгової анкети як частини первинної консультації, щоб допомогти вловити усі симптоми даного пацієнта. Їх слід застосовувати лише разом із клінічною оцінкою.

1.6. Майте на увазі, що деякі люди (включаючи дітей та осіб похилого віку) можуть не мати найчастіших нових або постійних симптомів після гострого COVID-19.

1.7. На основі первинних консультацій скористайтеся спільним рішенням, щоб обговорити та домовитись з особою, чи потрібна їй подальша оцінка, і чи слід це робити по

телефону, відео чи особисто. Враховуйте, чи можуть вони мати симптоми, які потребують особистого обстеження, чи вимагають термінового звернення до відповідної служби.

1.8. Підтримувати доступ до оцінки та догляду за особами з новими або постійними симптомами після гострого COVID-19, особливо для тих, хто знаходиться в недостатньо забезпечених або вразливих групах, які можуть відчувати труднощі у доступі до послуг наприклад, шляхом:

•надання додаткового часу або додаткової підтримки (наприклад, перекладача або адвоката) під час консультацій

•підвищення обізнаності щодо можливих нових або постійних симптомів COVID-19 - це може включати роботу з керівниками місцевих громад або організаціями - особливо у вразливих групах та етнічних групах чорношкірих, азіатських та меншин. Дивіться оцінку впливу на рівність для отримання додаткової інформації про розглянуті питання рівності.

1.9. Розгляньте можливість подальшого спостереження з боку первинної медичної допомоги або громадських служб для осіб у вразливих групах або групах ризику, які знаходяться у громаді після підозри або підтвердження гострого захворювання на COVID-19.

1.10 Медичний працівник ЗОЗ, що надає вторинну медичну допомогу повинен запропонувати відео або телефон.

3. Обстеження та направлення

Ці рекомендації призначені для медичних працівників, які проводять первинне обстеження у закладах первинної медичної допомоги у пацієнтів з новими або постійними симптомами через 4 тижні або більше після початку підозри на або підтвердження гострого COVID-19.

3.1. Направляйте осіб з постійним симптоматичним COVID-19 або підозрою на синдром COVID-19 терміново до відповідних служб, якщо вони мають ознаки або симптоми, які можуть бути спричинені гострими ускладненнями, що загрожують життю, включаючи (але не обмежуючись цим):

• важку гіпоксемію або кисневу десатурацію під час фізичних вправ;
• ознаки важкого захворювання легень;
• болі у грудях;
• мультисистемний запальний синдром (у дітей).

3.2. Запропонуйте тести та дослідження з урахуванням ознак та симптомів пацієнтів, для виключення гострих або загрожуючих життю ускладнень та з'ясувати, чи можуть симптоми бути спричинені постійним симптоматичним COVID-19, синдромом post-COVID-19 або можуть бути новими, не пов'язаними з цим захворюванням.

3.3. Якщо підозрюється інший діагноз, не пов’язаний із COVID-19, запропонуйте дослідження та направлення, відповідно до відповідних національних або місцевих рекомендацій.

3.4. Запропонуйте аналізи крові, які можуть включати загальний аналіз крові, тести на виявлення порушень функції нирок та печінки, тест на С-реактивний білок, феритин, натрійуретичний пептид типу В (BNP) та функції щитовидної залози.

3.5. За необхідності, запропонуйте тест на толерантність до фізичних навантажень, що відповідає можливостям людини (наприклад, 1-хвилинний тест "присідання"). Під час перевірки фіксуйте рівень задишки, частоту серцевих скорочень і насичення киснем. Дотримуйтесь відповідного протоколу для безпечного проведення тесту.

3.6. Для людей з постуральними симптомами, наприклад, серцебиття або запаморочення у положенні стоячи, проводять реєстрацію артеріального тиску та частоти серцевих скорочень у положенні лежачи та стоячи (3-хвилинна активна перевірка на стійці або 10 хвилин, якщо ви підозрюєте синдром постуральної тахікардії або інші форми вегетативної дисфункції).

3.7. Запропонуйте рентген грудної клітки до 12 тижнів після гострого захворювання COVID-19, якщо людина його раніше не робила, і у неї зберігаються симптоми порушення дихання. Попередні результати рентгенографії грудної клітки не повинні визначати необхідність

направлення на подальший огляд. Майте на увазі, що звичайної рентгенограми грудної клітки може бути недостатньо для виключення захворювань легень.

3.8. Негайно скеруйте людей з постійним симптоматичним COVID-19 або підозрою на синдром COVID-19 на консультацію до психіатра, якщо вони мають важкі психічні симптоми або ризикують заподіяти собі шкоду чи самогубство.

3.9. Дотримуйтесь відповідних національних або місцевих рекомендацій щодо направлення для людей, які страждають від тривоги та розладів настрою або мають інші психічні симптоми. Розгляньте напрямок:

• психологічної терапії, якщо вони мають загальні симптоми легкої тривоги та легкої депресії або

• психіатричної служби, якщо вони мають більш складні потреби (особливо, якщо вони мають складні фізичні та психічні розлади здоров'я).

3.10. Після виключення гострих або небезпечних для життя ускладнень та альтернативних діагнозів, розгляньте можливість направлення людей до інтегрованої мультидисциплінарної служби оцінки (за наявності) у будь-який час з 4 тижнів після початку гострого COVID-19.

3.11. Не виключайте людей із звернення до служби мультидисциплінарної оцінки або для подальших досліджень або введення спеціалістів на основі відсутності позитивного тесту на SARS-CoV-2 (ПЛР, антиген чи антитіло).

5. Рекомендації

Ці рекомендації призначені для медичних працівників, які надають допомогу людям із постійним симптоматичним синдромом COVID-19 або пост-COVID-19 у закладах, що надають первинну медичну допомогу та в громадах, або в мультидисциплінарних службах оцінки та реабілітації.

Самодопомога та підтримка самоврядування

5.1. Давати поради та інформацію щодо самоконтролю людям із постійним симптоматичним синдромом COVID-19 або пост-COVID-19, починаючи з їх первинної оцінки. Це повинно включати:

• способи самостійного управління своїми симптомами, наприклад, встановлення реалістичних цілей

• до кого звернутися, якщо є стурбованість симптомами або потрібна підтримка у самоврядуванні

• джерела порад та підтримки, включаючи групи підтримки, соціальні рекомендації, онлайн-форуми та додатки

• як отримати підтримку в інших службах, включаючи соціальну допомогу, житло та працевлаштування, а також поради щодо фінансової підтримки

•інформація про нові або постійні симптоми COVID-19, якими людина може поділитися зі своєю сім'єю, опікунами та друзями (див. розділ про загальні симптоми триваючого симптоматичного COVID-19 та пост-COVID-синдрому).

5.2. Поясніть людям, що немає доказів того, що безрецептурні вітаміни та добавки корисні, шкідливі або не впливають на лікування нових або постійних симптомів COVID-19.

5.3. Підтримувати людей у дискусіях зі своїм роботодавцем, школою чи коледжем щодо повернення на роботу чи освіту, наприклад, шляхом поетапного повернення. Щоб отримати пораду щодо повернення на роботу, дотримуйтесь національних вказівок, наприклад рекомендацій NICE щодо здоров'я на робочому місці: тривала відсутність через хворобу та працездатність.

Підтримка літніх людей та дітей

5.7. Розгляньте можливість додаткової підтримки для людей похилого віку з постійним симптоматичним синдромом COVID-19 або пост-COVID-19, наприклад, короткострокові пакети допомоги, попереднє планування допомоги та підтримки при соціальній ізоляції, самотності та втраті, якщо це необхідно.

5.8. Розгляньте можливість направлення з 4-х тижнів на консультацію фахівця для дітей із постійним симптоматичним синдромом COVID-19 або після COVID-19.

6. Подальші заходи та моніторинг

Ці рекомендації призначені для медичних працівників, які надають допомогу людям із постійним симптоматичним синдромом COVID-19 або пост-COVID-19 у будь-яких умовах, включаючи ЗОЗ, що надають первинну медичну допомогу та соціальні установи, ЗОЗ, що надають послуги вторинної медичної допомоги та реабілітації.

6.1. Погодьте між собою, як часто необхідні спостереження та моніторинг, і які медичні працівники повинні брати участь. Враховуйте рівень потреби людини та залучені послуги.

6.2. За допомогою спільного прийняття рішень запропонуйте людям можливість моніторингу особисто або віддалено залежно від наявності, уподобань людини та того, чи є це клінічно придатним для них.

6.3. Пристосувати моніторинг до симптомів людей та обговорити будь-які зміни, включаючи нові або погіршення симптомів та їх вплив на життя та самопочуття людини.

6.4. Подумайте про підтримку самоконтролю вдома, наприклад, частоту серцевих скорочень, артеріальний тиск та пульсоксиметрію, якщо це узгоджується як частина оцінки пацієнта. Переконайтеся, що люди мають чіткі інструкції та параметри, коли слід звертатися за подальшою допомогою.

6.5. Будьте обережні щодо розвитку симптомів, які можуть означати необхідність направлення або розслідування, дотримуючись рекомендацій у розділі щодо оцінки людей з новими або постійними симптомами після гострого COVID-19.

8. Організація обслуговування

8.1. Забезпечити доступ до мультидисциплінарних послуг (це можуть бути «універсальні» клініки) для оцінки симптомів фізичного та психічного здоров'я та проведення подальших тестів та досліджень. Їх повинен вести лікар з відповідними навичками та досвідом та відповідною підтримкою фахівців, беручи до уваги різноманітність симптомів, що проявляються.

8.2. Надавати комплексні, міждисциплінарні послуги з реабілітації, виходячи з місцевих потреб та ресурсів. Медичні працівники повинні мати низку спеціальних навичок, що мають досвід у лікуванні втоми та респіраторних симптомів (включаючи задишку). Залежно від віку та симптомів людини може знадобитися додаткова експертиза. Основна команда може включати, але не обмежуючись цим, такі спеціалізовані галузі:

•трудотерапія
•фізіотерапія
•клінічна психологія та психіатрія
•реабілітаційна медицина.

8.3. Поділіться знаннями, навичками щодо проведення оцінки втручання та проведіть тренінги між службами, які допоможуть практикуючим фахівцям у громадах.

8.4. Погодити місцеві інтегровані шляхи направлення між первинною та громадською допомогою, послугами мультидисциплінарної реабілітації та спеціалізованими службами, клініками мультидисциплінарного оцінювання та спеціалізованими службами психічного здоров'я.

<u>«CLINICAL MANAGEMENT OF COVID-19: INTERIM GUIDANCE» 27 MAY 2020, WHO</u>

19. Надання допомоги жінкам з COVID-19 під час та після вагітності

На сьогодні є лише обмежені дані щодо клінічних проявів COVID-19 у жінок під час вагітності і у післяпологовий період та про випадки захворювання матері і дитини. Наявні результати слід інтерпретувати з обережністю, враховуючи невеликі розміри вибірки і обмеження в структурі досліджень. Станом на 24 квітня 2020 р дані свідчать про те, що поширеність і характер клінічних проявів у вагітних жінок в цілому такі ж, як і у загальній популяції. Однак ці дані відносяться тільки до жінок, які з будь-якої причини перебували на лікуванні в лікарнях, при цьому відомості щодо післяпологового періоду ще менші. Дослідження

з виявлення передачі інфекції від матері до дитини різнилися за рівнем детальності і ретельності. До теперішнього часу можливість такої передачі не підтверджена.

Аналогічно, докази збільшення частоти несприятливих наслідків у матерів або новонароджених носять невизначений характер і застосовуються лише до інфекції в третьому триместрі. Наявні повідомлення щодо окремих випадків передчасного розриву плодових оболонок, дистрес-синдрому плода та передчасних пологів. За наявними даними діти, народжені від матерів з COVID-19, не схильні до серйозних ризиків розвитку будь-яких ускладнень.

Даний розділ базується на чинних настановах ВООЗ щодо вагітності та інфекційних захворювань і містить додаткові примітки щодо ведення вагітних і жінок, що нещодавно народили.

√ Ми рекомендуємо ретельне спостереження за всіма вагітними жінками, які мали в анамнезі контакт з особами з підтвердженим COVID-19, з огляду на можливість безсимптомної передачі інфекції.

√ Вагітні жінки, або ті, які нещодавно народили, з підозрюваною чи підтвердженою легкою формою COVID-19 можуть не потребувати невідкладної допомоги в умовах стаціонару, якщо тільки немає побоювань швидкого погіршення стану, або якщо жінка не може швидко повернутися до лікарні; проте, в цілях запобігання подальшої передачі вірусу рекомендується ізоляція в медичному закладі або призначеній муніципальній установі, або вдома, у відповідності до встановленого клінічного маршруту COVID-19.

Примітки:

1. Консультуйте вагітних жінок і тих, які нещодавно перенесли пологи, щодо можливих проявів захворювання у матері і у новонародженого, включаючи ознаки погіршення стану в зв'язку з COVID-19 і ослаблення рухів плоду, що суб'єктивно сприймається матір'ю. Рекомендуйте їм звертатися за невідкладною допомогою при погіршенні або інших небезпечних симптомах, зокрема ознаках ускладнень вагітності (таких як кровотеча або виділення рідини, нечіткий зір, сильні головні болі, слабкість або запаморочення, сильний біль у животі, набряк обличчя, пальців і стоп, непереносимість їжі або рідин, судоми, утруднене дихання, послаблення рухів плоду). Оновіть плани забезпечення готовності до пологів і до виникнення ускладнень, так щоб жінка знала, коли і куди звертатися за медичною допомогою.

2. Жінкам, які перебувають на самоізоляції вдома під час вагітності та у післяпологовому періоді, слід рекомендувати самостійне проведення необхідних профілактичних процедур. Планові допологові або післяпологові відвідування медичного закладу повинні бути відкладені; надання допологових і післяпологових консультацій, а також подальше спостереження та інші види допомоги слід здійснювати за допомогою альтернативних платформ, таких як відвідування на дому, консультації телефоном або із застосуванням засобів телемедицини (178, 179). Для жінок, які потребують послуг переривання вагітності, розгляньте альтернативні способи надання послуг з переривання вагітності, включаючи самостійне проведення медикаментозного аборту в домашніх умовах при строках вагітності до 12 тижнів, якщо жінки мають доступ до точної інформації і до отримання медичної допомоги на будь-якому етапі процесу. Відстрочка переривання вагітності може призводити до зростання захворюваності і смертності у тих випадках, коли люди вдаються до небезпечної практики абортів, оскільки надання послуг переривання вагітності обмежене строком гестації, встановленим законом (180). Відстрочені відвідування медичного закладу повинні бути перенесені на період після завершення самоізоляції, відповідно до національних настанов та рекомендацій, а також після консультації з медичним працівником. Див. Публікацію ВООЗ «Зведена настанова щодо заходів самодопомоги по відношенню до охорони здоров'я» (181).

Коментар робочої групи: *в Україні відсутні законні альтернативні способи надання послуг з переривання вагітності, включаючи самостійне проведення медикаментозного аборту в домашніх умовах при строках вагітності до 12 тижнів.*

3. Консультуйте жінок з питань здорового харчування і фізичної активності, споживання мікроелементів для себе і своєї дитини, відмови від вживання тютюну та профілактики вторинного впливу тютюнового диму, а також щодо вживання алкоголю та інших психоактивних речовин у відповідності до настанов ВООЗ з допологового і післяпологового догляду. Необхідно виявляти клінічну пильність щодо можливості гендерного насильства, коли є можливість забезпечити заходи підтримки для жінки (включаючи направлення до спеціалізованих служб) і при дотриманні мінімальних вимог ВООЗ. Див. джерело (182).

√ Вагітні жінки і ті, які нещодавно народили, з підозрюваною, ймовірною або підтвердженою інфекцією COVID-19 повинні мати доступ до кваліфікованої допомоги, орієнтованої на потреби жінок, що надається в атмосфері належної поваги, включаючи послуги акушерів та лікарів, акушерів-гінекологів, перинатальну допомогу та догляд за новонародженими, а також психосоціальну підтримку; при цьому повинна бути забезпечена готовність до надання допомоги при виникненні ускладнень як у матері, так і у новонародженого.

Примітки:

1. Орієнтована на потреби жінок кваліфікована допомога передбачає організацію та надання медичних послуг усім жінкам з повагою до їх гідності, недоторканності приватного життя і конфіденційності, без нанесення шкоди і жорстокого поводження із забезпеченням можливості інформованого вибору. Це включає вільний вибір близької людини, яка буде присутня при пологах, полегшення болю, можливість пересувань і вибір найбільш зручного для породіллі положення тіла під час пологів.

2. Обстежте особу, яка супроводжує жінку під час пологів, з використанням стандартизованого визначення випадку. Якщо у неї запідозрений або підтверджений діагноз COVID-19, запропонуйте жінці обрати іншого супроводжуючого. Поясніть супроводжуючому важливість заходів КПІЗ під час пологів і у період післяпологового перебування матері та новонародженого у медичному закладі, зокрема проведіть відповідну підготовку з питань використання ЗІЗ та обмеження пересувань територією медичного закладу.

√ Спосіб допомоги при пологах слід визначати індивідуально, на основі акушерських показань і побажань жінки. ВООЗ рекомендує проводити індукцію пологів і кесарів розтин тільки у тому випадку, якщо це виправдано з медичної точки зору і засновано на оцінці стану матері та плоду. Позитивний статус COVID-19 сам по собі не є показанням для кесаревого розтину. див. «Настанови ВООЗ з індукції пологів» (183).

Примітки:

1. Ухвалення рішення про екстрені пологи або переривання вагітності є складним завданням і залежить від багатьох факторів, у тому числі від строку вагітності, тяжкості стану матері і життєздатності та стану плода.

2. Втручання, спрямовані на прискорення пологів (наприклад, стимуляція пологової діяльності, епізіотомія, оперативне вагінальне розродження), повинні проводитися тільки у тому випадку, якщо вони виправдані з медичної точки зору і засновані на клінічному стані матері та плоду. Див. “Настанови ВООЗ: внутрішньоутробна допомога щодо позитивного досвіду пологів”(184).

3. Рекомендується відстрочене затискання пуповини (не раніше ніж через 1 хвилину після народження дитини), оскільки це приносить користь для здоров'я матері і дитини і покращує показники харчування новонародженого. Ризик передачі COVID-19 через кров, ймовірно, мінімальний. Немає доказів того, що відстрочене затискання пуповини збільшує ймовірність

передачі вірусу від матері новонародженому. Доведені переваги затримки затискання пуповини не менше ніж на 1-3 хвилини перевищують теоретичну і недоведену шкоду.

4. Слід приймати індивідуальні рішення щодо відстрочення планової (елективної) індукції або кесаревого розтину у вагітних з підозрою чи підтвердженою легкою формою COVID-19 (182).

√ Вагітним жінкам і тим, які нещодавно народили, та які одужали від COVID-19 і звільнені з клінічного маршруту COVID-19, слід рекомендувати звертатися до медичних установ для отримання стандартної допологової і післяпологової/післяабортної медичної допомоги. У разі розвитку ускладнень слід надавати додаткову медичну допомогу.

Примітки:

1. Усім вагітним жінкам, інфікованим COVID-19 або тим, які перенесли цю інфекцію, слід надати консультативну підтримку та інформацію щодо потенційного ризику несприятливих наслідків вагітності.

2. Для усіх жінок, незалежно від їх COVID-19-статусу, повинно зберігатися право вибору і право на охорону сексуального та репродуктивного здоров'я, що передбачає доступ до контрацепції і безпечного переривання вагітності в повному обсязі, встановленому законом (180).

ANTICOAGULATION MANAGEMENT IN COVID-19 POSITIVE PATIENTS BSTH CONSENSUS GUIDELINE 25 November 2020

Проведення антикоагулянтної терапії під час вагітності та післяпологового періоду у жінок з COVID-19

Робоча група наголошує, що ці настанови не змінюють стандартних засобів тромбопрофілактики під час вагітності та після пологів. Вагітність не змінює загальних рекомендацій, як зазначено вище.

Жінки на амбулаторному лікуванні

- Вагітним жінкам з відомою інфекцією ГРВІ-CoV-2 без виражених симптомів ми не рекомендуємо проведення тромбопрофілактики, якщо інше не показано.
- Вагітним жінкам з важкими симптомами COVID-19 (висока температура, іммобілізація…) рекомендується тромбопрофілактика.

Жінки на стаціонарному лікуванні

- Для госпіталізованих безсимптомних пацієнток з COVID-19 рекомендується стандартна акушерська оцінка ризику тромбозу (на основі сучасних настанов [14]). За необхідності, цю оцінку слід повторювати.
- Для госпіталізованих пацієнток з симптомами COVID-19 ми рекомендуємо тромбопрофілактику (якщо це не протипоказано).
- Якщо ВТЕ підтверджено, лікування антикоагулянтами (НМГ під час вагітності) слід продовжувати до 6 тижнів після пологів та як мінімум протягом 3 місяців [14].

Профілактику ВТЕ слід розглядати у жінок з COVID-19 після пологів на основі індивідуальної оцінки ризику.

- Якщо не проводилася передпологова фармакологічна профілактика, то можна не починати її у післяпологовому періоді при безсимптомному/легкому перебігу COVID-19, неускладнених пологах та за відсутності акушерських показань для профілактики ВТЕ після пологів.

- Якщо вагітній з позитивним COVID-19 проводилася попередня профілактика, то продовжуйте профілактику протягом 14 днів. Через 14 днів потребу в антикоагулянтній терапії слід переглянути за співвідношенням ризик-користь (тяжкість інфекції COVID та інші фактори ризику).

«CLINICAL MANAGEMENT OF COVID-19: INTERIM GUIDANCE» 27 MAY 2020, WHO

20. Вигодовування і догляд за дітьми грудного та раннього віку, матері яких інфіковані COVID-19

У немовлят була зареєстрована відносно невелика кількість підтверджених випадків COVID-19, і при цьому перебіг захворювання проходив в легкій формі. За даними огляду 17 статей з описом 115 пар «мати-дитина», де у матері була підтверджена інфекція COVID-19, 13 дітей також були інфіковані COVID-19 (4 з них отримували грудне вигодовування, 5 - штучні суміші, 2 - змішане вигодовування, для 2 характер годування був невідомий). У 20 матерів зразки грудного молока були протестовані на наявність РНК SARS-CoV-2 методом РТ-ПЛР; у 7 з них діти були інфіковані COVID-19 (2 на грудному вигодовуванні, 1 - на штучному, 2 - на змішаному, 2 - не відомо). З 20 обстежених зразків грудного молока для 18 були отримані негативні результати, для 2 - позитивні. У однієї з двох матерів, чий зразок грудного молока був позитивним на SARS-CoV-2, дитина перебувала на змішаному вигодовуванні і не була інфікована COVID-19; в іншої була дитина з COVID-19 (практика годування не повідомлялася) (185-195).

Грудне вигодовування захищає від захворюваності і смерті дітей в постнеонатальному періоді, а також в більш старшому віці. Захисна дія особливо ефективна проти інфекційних захворювань, яким запобігають як шляхом прямої передачі антитіл, так і за допомогою інших протиінфекційних факторів і тривалої передачі імунологічної компетентності і пам'яті.

Див. публікацію ВООЗ «Основи догляду за новонародженим і грудного вигодовування» (196). Тому слід дотримуватися стандартних рекомендацій з вигодовування дитини із застосуванням відповідних запобіжних заходів в рамках КПІЗ.

Рекомендації з догляду та годування немовлят, у матерів яких є підозра чи підтверджена інфекція COVID-19, спрямовані на зміцнення здоров'я і благополуччя матері і дитини. Такі рекомендації повинні враховувати не тільки ризики інфікування дитини вірусом COVID-19, але і ризики серйозної захворюваності і смертності, пов'язані з відмовою від грудного вигодовування або неналежним використанням замінників грудного молока, а також захисних ефектів контакту «шкіра до шкіри» дитини з тілом матері та материнського догляду за методом кенгуру. У світлі наявних фактичних даних ВООЗ дійшла висновку, що матері з підозрою чи підтвердженою інфекцією COVID-19 не повинні бути ізольовані від своїх немовлят. Тісний фізичний контакт оптимізує терморегуляцію та інші фізіологічні функції немовляти, значно знижує смертність і захворюваність, а також сприяє розвитку емоційного зв'язку між матір'ю і дитиною. В цілому рекомендація спільного перебування інфікованих матерів і їхніх дітей заснована на ряді важливих переваг, які переважують потенційні (і, ймовірно, несуттєві) шкідливі наслідки передачі COVID-19 дитині.

√ Ми рекомендуємо, щоб матерям з підозрою чи підтвердженою інфекцією COVID-19 активно радили починати / продовжувати грудне вигодовування. Посилаючись на наявні фактичні дані, матерям слід пояснювати, що переваги грудного вигодовування істотно переважують потенційні ризики передачі інфекції.

Примітка:

ВООЗ визнає, що рекомендація, щоб інфікована мати перебувала в тісному контакті зі своєю дитиною, може суперечити заходам КПІЗ, які включають ізоляцію осіб, інфікованих вірусом COVID-19 (41). Однак співвідношення ризиків для немовлят істотно відрізняється від такого для дорослих. У немовлят ризик зараження COVID-19 невеликий, інфекція зазвичай протікає в легкій або безсимптомній формі, а наслідки відмови від грудного вигодовування або розлучення матері і дитини можуть бути значними. На даний момент видається, що COVID-19 у дітей грудного та більш старшого віку тягне за собою набагато нижчий ризик для виживання і здоров'я, ніж інші інфекції і несприятливі фактори, від яких захищає грудне вигодовування. Цей захист особливо важливий в умовах значного перевантаження системи охорони здоров'я та інших громадських служб. У дорослих, навпаки, ризик, пов'язаний з COVID-19, значно вищий і більш серйозний. Для усунення невизначеностей і плутанини серед керівників програм, медичних працівників і місцевих спільнот з цього питання необхідні додаткові зусилля в області комунікації.

Таблиця 4. Підсумок рекомендацій для матерів з COVID-19, які доглядають за немовлям

	Втручання
Контакт матері з немовлям при народженні	Мати не слід розлучати з немовлям, за винятком випадків, коли за станом здоров'я вона не може доглядати за дитиною. У такій ситуації для виконання цієї функції слід визначити іншого члена сім'ї. Матері і діти повинні мати можливість постійно перебувати разом, практикувати фізичний контакт «шкіра до шкіри», включно із застосуванням методу кенгуру, особливо відразу після народження і під час налагодження грудного вигодовування, незалежно від наявності підозрюваної, ймовірної або підтвердженої інфекції COVID-19 у матері або немовляти. Новонароджену дитину, у матері якої підозрюється або підтверджена інфекція COVID-19, слід прикладати до грудей не пізніше ніж через 1 годину після народження. Матері повинні застосовувати відповідні правила КПІЗ. Слід всіляко сприяти встановленню безперервного контакту «шкіра до шкіри» між матерями і немовлятами якомога швидше після народження, застосовуючи при цьому необхідні заходи КПІЗ. Це відноситься також до немовлят, які народжуються недоношеними або з низькою масою тіла. Якщо немовля хворе і потребує спеціального догляду (наприклад, у відділенні для новонароджених), слід вжити заходів для забезпечення вільного доступу для матері у відділення з відповідними заходами КПІЗ. Чим раніше починається грудне вигодовування, тим більше виражений його корисний ефект. Це може відноситися до матерів, які народили шляхом кесаревого розтину, після анестезії або чий стан перешкоджає початку грудного вигодовування протягом першої години після народження.
Протягом раннього дитинства	Немовлята повинні протягом перших 6 місяців життя отримувати виключно грудне вигодовування, оскільки грудне молоко забезпечує їх всіма необхідними поживними речовинами і рідиною. Починаючи з шестимісячного віку грудне молоко слід доповнювати різними безпечними і багатими поживними речовинами харчовими продуктами. Грудне вигодовування необхідно продовжувати протягом перших двох років життя і пізніше.

	Всім вагітним жінкам і матерям з немовлятами та дітьми раннього віку, якщо у них або у дітей підозрюється або підтверджена інфекція COVID-19, необхідно надавати послуги консультування і практичної підтримки з питань грудного вигодовування, а також базової психосоціальної підтримки.
Якщо годування перервано	У ситуаціях, коли тяжкий перебіг захворювання у матері позбавляє її можливості доглядати за дитиною і продовжувати безпосереднє грудне вигодовування, слід рекомендувати зціджувати молоко і використовувати його для годування немовляти із застосуванням відповідних заходів КПІЗ. Якщо стан матері не дозволяє зціджувати грудне молоко, рекомендуйте використовувати донорське молоко. Якщо воно відсутнє, розгляньте можливість використання послуг годувальниці або вигодовування дитини замінниками грудного молока, з урахуванням практичної здійсненності, безпеки, довгострокової стабільності постачання сумішей, культурного контексту, прийнятності для матері і наявності відповідних послуг. Матерям, які не змогли почати грудне годування протягом першої години після пологів, слід надати допомогу у налагодженні грудного вигодовування, як тільки для цього з'являться більш сприятливі умови. Слід надавати допомогу у відновленні лактації та продовженні грудного вигодовування після одужання.
Практики, які повинна виконувати мати під час догляду за немовлятами та дітьми	Часто, особливо перед контактом з дитиною, проводити гігієнічну обробку рук шляхом миття з милом або використовуючи спиртовмісний дезінфікуючий засіб. Дотримуватися правил респіраторної гігієни: при кашлі та чханні закривати рот і ніс серветкою, яку потім слід негайно викинути. Після цього проводити гігієнічну обробку рук шляхом миття з милом або використовуючи спиртовмісний дезінфікуючий засіб. Мити і дезінфікувати поверхні, з якими мати контактує. Носити медичну маску до зникнення симптомів і виконання критеріїв для припинення ізоляції. Крім того, матері-годувальниці слід допомагати мити груди з милом перед годуванням, якщо на неї могли потрапити краплі при кашлі. Перед кожним годуванням мити груди не обов'язково. Хоча матерям рекомендується носити медичну маску, за її відсутності все ж слід рекомендувати продовження грудного вигодовування, оскільки за умови застосування інших заходів КПІЗ переваги грудного вигодовування переважують потенційні ризики передачі вірусу.
Кращі практики годування груддю	Медичні установи, що надають послуги з охорони здоров'я матерів і новонароджених, повинні забезпечувати матері можливість годувати грудьми так часто і так довго, як вона того забажає. Зведення до мінімуму порушень грудного вигодовування вимагає застосування медичних методів, які дозволяють матері годувати грудьми. Всі матері повинні отримувати практичну підтримку для початку і налагодження грудного вигодовування, а також щодо подолання труднощів, що нерідко виникають. Таку підтримку повинні надавати належним чином підготовлені професійні медичні, а також громадські працівники і члени груп взаємної підтримки з питань грудного вигодовування.

	В установах, де надають допомогу матерям та новонародженим, неприпустимо розміщення реклами замінників грудного молока, пляшечок для годування, пустушок чи сосок. Така реклама також не повинна виходити від персоналу цих установ. У медичних установах не слід видавати матерям пляшечки для годування, соски або інші подібні вироби, згадані у Міжнародному переліку правил щодо збуту замінників грудного молока і в пов'язаних з ним подальших резолюціях Всесвітньої асамблеї охорони здоров'я. Якщо стан матері не дозволяє їй годувати грудьми або зціджувати грудне молоко, розгляньте наступні альтернативи грудного вигодовування немовляти в порядку зменшення пріоритетності: 1) використання донорського молока, якщо його можна отримати з відповідних банків; 2) при обмеженості поставок донорського молока використання його в першу чергу для недоношених і новонароджених з низькою вагою при народженні; 3) використання послуг годувальниці, якщо це прийнятно для матерів і сімей, за наявності таких послуг і забезпеченні необхідної підтримки для годувальниць. Тестування жінки, яка є потенційною годувальницею, на COVID-19 не потрібне. Послуги годувальниць слід надавати в першу чергу для дітей найбільш раннього віку. У місцевостях, де наявні високі показники поширеності ВІЛ-інфекції, майбутні годувальниці повинні пройти консультацію з ВІЛ і, за можливості, швидке тестування. За відсутності умов для тестування проведіть, якщо це практично можливо, оцінку ризику ВІЛ-інфекції. Надайте сприяння в залученні послуг годувальниці навіть за неможливості провести оцінку ризику ВІЛ-інфекції; 4) в якості крайнього варіанту - використання замінників грудного молока.

21. Надання допомоги людям похилого віку з COVID-19

За наявними повідомленнями, похилий вік є фактором ризику збільшення смертності серед осіб, інфікованих COVID-19. Інші фактори ризику - це куріння, діабет, підвищений кров'яний тиск, цереброваскулярні захворювання, рак і хронічні захворювання легень. Оскільки люди похилого віку часто страждають від цих станів, вони потенційно піддаються найбільш високому ризику летального результату.

Ті, хто має слабкість, одна з найбільш вразливих груп населення. Див. настанову ВООЗ «Інтегрована допомога людям похилого віку (ICOPE) (197)» щодо орієнтованої на особу та координованої моделі допомоги.

√ Ми рекомендуємо проводити літнім людям скринінг на COVID-19 в першій точці доступу до системи охорони здоров'я, швидко виявляти випадки підозри на інфекцію і надавати пацієнтам належну медичну допомогу відповідно до встановлених клінічних маршрутів COVID-19.

Ці заходи повинні застосовуватися у всіх установах, куди люди похилого віку можуть звернутися за медичною допомогою, у тому числі у відділеннях екстреної допомоги, установах первинної і догоспітальної допомоги та в стаціонарних установах тривалого догляду.

Примітки:

У літніх пацієнтів з COVID-19 можуть розвиватися атипові симптоми (включаючи делірій) (див. табл. 1); медичні працівники повинні враховувати це в процесі скринінгу.

√ З'ясуйте, чи існує план надання додаткової допомоги пацієнтам з COVID-19 (наприклад, рекомендації щодо інтенсивної терапії), і поважайте їх пріоритети і вподобання. Модифікуйте план лікувальних заходів з урахуванням висловлених побажань пацієнтів і забезпечте найкраще надання допомоги незалежно від вибору методу лікування.

√ Ми рекомендуємо переглянути перелік лікарських призначень, щоб запобігти поліпрагмазії, взаємодіям між лікарськими засобами та побічними ефектами ЛЗ під час лікування COVID-19.

Примітки:

1. Люди похилого віку піддаються більшому ризику поліпрагмазії через новопризначені ЛЗ, неналежну узгодженість призначень і відсутність координації при наданні медичної допомоги; все це збільшує ризик негативних наслідків для здоров'я. Якщо ЛЗ призначаються у зв'язку з психічними та неврологічними проявами COVID-19, це слід робити з особливою обережністю, з огляду на підвищену сприйнятливість людей похилого віку до побічних ефектів препаратів і взаємодій між ЛЗ з іншими призначеними препаратами.

2. Більше 20% осіб у віці старше 60 років страждають від психічних або неврологічних розладів, через які вони, можливо, вже приймали ЛЗ до захворювання COVID-19 (198). Якщо у пацієнта є раніше діагностовані психічні або неврологічні порушення і він вже приймає ЛЗ, подумайте про те, як ці ЛЗ (або відмова від них) можуть вплинути на перебіг COVID-19. Скасування або коригування дози ЛЗ у пацієнтів з COVID-19 - це рішення, які вимагають ретельного аналізу співвідношення ризику і користі, і, коли це можливо, рекомендується проконсультуватися з фахівцем.

√ У процесі прийняття рішень з надання допомоги пацієнтам з декількома хворобами і зниженими функціональними можливостями, забезпечте міждисциплінарне співробітництво між місцевими соціальними працівниками, лікарями, медсестрами, провізорами, фармацевтами, фізіотерапевтами, методистами трудотерапії, представниками служб психосоціальної підтримки та іншими фахівцями.

Примітки:

1. Вікові зміни призводять до зниження фізіологічного потенціалу, що проявляється в недостатності харчування, ослабленні когнітивних функцій і депресивних симптомах. Взаємодії цих станів, що відбуваються на різних рівнях, вимагають комплексного підходу до скринінгу, обстеження і надання допомоги літнім людям (197).

2. Серед літніх людей більшою мірою поширені порушення слуху і зору, що може ускладнювати комунікацію, особливо коли маски перешкоджають читанню по губах і знижують чіткість голосу. При спілкуванні з літніми пацієнтами також необхідно брати до уваги можливе ослаблення когнітивних функцій. Такі порушення необхідно виявляти на ранніх стадіях, для того щоб медичні працівники, які беруть участь у наданні допомоги таким пацієнтам, могли відповідним чином коригувати свою комунікацію (199).

3. У літніх людей, які перенесли COVID-19, включаючи тих, хто проходив лікування у ВІТ і/або отримував тривалу оксигенотерапію, перебуваючи на ліжковому режимі, частіше спостерігається виражене зниження функціональних можливостей, що вимагає скоординованої реабілітаційної допомоги після виписки зі стаціонару (див. розділ 17: Реабілітація пацієнтів з COVID-19).

4. Переконайтеся, що у літніх пацієнтів належним чином виявляють хронічні інфекції та проводять їх відповідне лікування. Інші інфекції, такі як туберкульоз, можуть імітувати або

співіснувати з COVID-19, що ускладнює їх своєчасне виявлення і стає причиною підвищеної смертності (38, 39, 41).

22. Паліативна допомога при COVID-19

Паліативна допомога – це багатогранний, комплексний підхід до поліпшення якості життя дорослих і педіатричних пацієнтів, а також членів їх сімей, які стикаються з проблемами у зв'язку із захворюваннями, що загрожують життю, такими як COVID-19. Паліативна допомога спрямована на запобігання та полегшення страждань за допомогою раннього виявлення, оцінки та усунення фізичних, психосоціальних і емоційних факторів стресу. Паліативна допомога, зокрема, включає допомогу на кінцевому відрізку життя, але не обмежується цим (200). Паліативні втручання повинні проводитися в комплексі з іншими видами лікування (200). Базову паліативну допомогу, включаючи полегшення відчуття задухи або інших симптомів, а також соціальну підтримку, повинні надавати всі лікарі, медсестри, соціальні працівники та інші особи, які беруть участь у лікуванні пацієнтів з COVID-19 (200, 201). Див. «Настанова ВООЗ Інтегрована паліативна допомога та полегшення симптомів в програмі реагування на гуманітарні надзвичайні ситуації і кризи" (200).

√ Ми рекомендуємо з'ясовувати по відношенню до всіх пацієнтів з COVID-19 наявність плану надання додаткової допомоги (наприклад, рекомендації щодо інтенсивної терапії) і поважати їх пріоритети і вподобання; слід відповідно модифікувати план лікувальних заходів з метою забезпечення найкращої допомоги незалежно від вибору методу лікування.

√ У кожному закладі, який надає допомогу пацієнтам з COVID-19, повинна існувати можливість проведення паліативних втручань.

Примітки:

1. Усі втручання, описані у Додатку 3, повинні бути доступні в кожному закладі, який надає допомогу пацієнтам з COVID-19. Необхідно вживати заходів, спрямованих на забезпечення доступності таких втручань на дому (200).
2. Паліативна допомога включає допомогу на кінцевому відрізку життя, але не обмежується нею. Паліативні втручання повинні бути інтегровані з іншими видами допомоги. Базову паліативну допомогу, включаючи полегшення відчуття задухи або інших симптомів, а також соціальну підтримку, повинні надавати всі лікарі, медсестри, соціальні працівники та інші особи, які беруть участь в лікуванні пацієнтів з COVID-19.
3. В лікарнях паліативної допомоги не потрібні окремі палати або відділення. Паліативну допомогу можна надавати в будь-яких умовах.
4. Для полегшення почуття задухи, що не піддається усуненню заходами патогенетичної терапії, і / або як елемент допомоги наприкінці життя можливе застосування опіоїдних препаратів та інших лікарських засобів і немедикаментозних втручань (202). Оскільки для опіоїдів характерний вузький терапевтичний інтервал при лікуванні задухи, такі препарати необхідно призначати відповідно до науково-обгрунтованих лікувальних протоколів; при цьому пацієнти повинні перебувати під пильним наглядом для запобігання ненавмисним негативним ефектам, пов'язаним з неправильним використанням опіоїдів. При призначенні опіоїдів для полегшення задухи у пацієнтів з COVID-19 слід керуватися інституційними стандартами.

COVID-19 Clinical management: living guidance

https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-clinical-2021-1

23. Догляд за хворими на COVID-19 після гострої хвороби

З'являються нові докази щодо стійких симптомів, пов'язаних з COVID-19, поряд з іншими захворюваннями, пов’язаними з коронавірусами.

Клінічна характеристика середньо- та довгострокового ефекту від COVID-19 залишається чітко описаною та зрозумілою. У госпіталізованих пацієнтів як відділення інтенсивної терапії, так і пацієнтів терапевтичного відділення, фіксуються нові випадки пов’язаної із хворобою втома, задишка, симптоми посттравматичного стресового розладу, біль, зміна голосу, кашель, дисфагія, тривога, депресія та проблеми з концентрацією, пам’яттю та стримування функції сечового міхура чи кишечника. У пацієнтів відділення інтенсивної терапії зафіксовано більшу поширеність симптомів майже у всіх зареєстрованих групах симптомів, порівняно із пацієнтами з COVID-19, які отримували лікування не у відділенні інтенсивної терапії. Крім того, більше половини всіх госпіталізованих пацієнтів з COVID-19, незалежно від клінічного лікування, повідомили про стійкість втоми протягом 60 днів з моменту появи симптомів.

Згідно з попередніми даними, найпоширенішими стійкими симптомами (незалежно від типу госпіталізації) є втома, біль у м'язах, задишка та головний біль протягом 4 місяців. Приблизно третина симптоматичних дорослих пацієнтів, які отримували лікування в амбулаторних умовах, повідомила про те, що стан їх здоров’я не відновився до звичного рівня протягом 2–3 тижнів після проведення тестування. Дослідження свідчить про те, що через 3 місяці після появи симптомів третина негоспіталізованих пацієнтів певною мірою була залежною від інших осіб для забезпечення персонального догляду.

Найкраща практика

Пацієнти, які мали підозру на COVID-19 або підтверджений COVID-19 (будь-якої тяжкості) і які мають постійні, нові або мінливі симптоми, повинні мати доступ до подальшого догляду.

Примітки:

Розпізнавання

- Усім пацієнтам (та їхнім доглядачам) із COVID-19 необхідно радити контролювати наявність ознак та симптомів. Якщо один або кілька симптомів зберігаються, або у пацієнта з’являється новий або мінливий симптом, необхідно радити звертатися за медичною допомогою відповідно до національних (місцевих) систем надання послуг охорони здоров'я.
- Це включає одержання консультацій щодо гострих ускладнень, що загрожують життю, таких як легенева емболія, інфаркт міокарда, порушення ритму, міоперикардит та серцева недостатність, інсульт, судоми та енцефаліт, що вимагають звернення за екстреною допомогою.
- У пацієнтів з тяжким та критичним перебігом захворювання на COVID-19 може розвинутися синдром “після інтенсивної терапії” (PICS) із цілим рядом порушень, включаючи (але не обмежуючись) фізичну дезадаптацію, когнітивні та психічні симптоми. Див. розділ 19 “Реабілітація пацієнтів із COVID-19”, щоб отримати докладнішу інформацію про PICS.

Ведення

- Слід налагодити національні (місцеві) скоординовані системи надання послуг охорони здоров'я, до яких можуть бути залучені постачальники первинної медичної допомоги (тобто лікарі загальної практики), відповідні спеціалісти, фахівці з багатопрофільної реабілітації, психіатричні та психосоціальні служби та служби соціального обслуговування.
- Ведення має бути адаптоване відповідно до потреб пацієнта та бути координованим.
- Заходи ведення включають оперативне усунення загрожуючих життю ускладнень. Для ускладнень, що не загрожують життю, ведення може охоплювати освітні заходи, поради щодо стратегій самоменеджменту (наприклад, техніки дихання, стимуляції), підтримку та навчання доглядача, колегіальні групи, управління стресом, пом’якшення характерних ознак хвороби та адаптацію житла; призначення програм реабілітації та/або особливого ведення.
- Див. розділ 19 “Реабілітація пацієнтів з COVID-19”, щоб отримати рекомендації щодо скринінгу, оцінки та реабілітаційних втручань для полегшення подальших направлень на

подальший догляд у стаціонарних, амбулаторних або громадських закладах, щоб забезпечити безперервність процесу під час зміни догляду.

Докази, що підкріплюють рішення

Цінності та уподобання Не очікується суттєвої змінності

Застосовуючи узгоджені цінності та уподобання, група з розробки клінічної настанови (GDG) зробила висновок, що добре обізнані пацієнти вважатимуть можливу шкоду, пов'язану з подальшим спостереженням за COVID-19, незначною, і що забезпечення доступу до медичної допомоги є важливим аспектом, який слід враховувати.

Ресурси та інші міркування Важливі міркування

Слід створити національні (місцеві), скоординовані системи надання послуг охорони здоров'я, які можуть включати постачальників первинної медичної допомоги (тобто лікарів загальної практики), відповідних спеціалістів, мультидисциплінарних фахівців з реабілітації, психіатричних та психосоціальних служб та служб соціальної допомоги. Можуть використовуватися альтернативні платформи, такі як домашні телефони, засоби телемедицини або групи з громадської роботи.

Обґрунтування

Застосовність

Особливі популяції

Слід враховувати питання спостереження за особливими групами населення, такими як літні люди, а також за дітьми та їх вихователями.

Практична інформація

Невизначеність

Подальші дослідження середньо- та довгострокових наслідків COVID-19 є пріоритетними. Деякі ідентифіковані позиції включають:

- Визначення консенсусу щодо сприяння глобальному нагляду, діагностиці, управлінню та дослідженням, яке скликає ВООЗ.
- Детальна клінічна характеристика середньо- та довгострокових наслідків із використанням стандартизованих інструментів для збору даних.
- Мультидисциплінарний підхід до дослідження, в якому беруть участь пацієнти та громади, уражені COVID-19.
- Вплив терапевтичних засобів на більш віддалені результати.

24. Етичні принципи оптимального надання медичної допомоги під час пандемії COVID-19

Дотримання етичних норм займає центральне місце в наданні медичної допомоги пацієнтам з COVID-19 так само, як і в будь-яких інших аспектах клінічної медицини. Медична допомога включає в себе використання клінічних знань і досвіду в контексті міжособистісних взаємин в процесі надання допомоги для забезпечення максимальної користі для пацієнта. У цьому розділі дається вступний огляд деяких етичних міркувань, які важливо пам'ятати у зв'язку з COVID-19 (203, 204).

Етичні міркування, які відносяться до всіх пацієнтів з COVID-19

Рівна моральна повага: кожна людина однаково цінна. Рішення про лікування і догляд повинні грунтуватися на медичних потребах, без урахування нерелевантних або дискримінаційних ознак, таких як **етнічна приналежність, релігія, стать, вік, інвалідність або**

політична орієнтація. Пацієнти з аналогічними вадами здоров'я або симптомами повинні отримувати рівноцінне лікування і догляд. Прояв моральної поваги означає максимально можливе залучення пацієнтів і їх піклувальників до процесу прийняття рішень з роз'ясненням варіантів і обмежень тих чи інших методів лікування.

Обов'язок надавати допомогу: кожен пацієнт має право отримувати найкращу допомогу і лікування, доступне в даних обставинах. Навіть в тих випадках, коли під час кризи необхідно унормувати обмежені кошти, медичні працівники першої лінії зобов'язані піклуватися про добробут своїх пацієнтів в межах наявних ресурсів. Медичні працівники першої лінії також мають право на турботу про своє благополуччя. У зв'язку з цим, з метою забезпечення їх безпеки, їм повинні бути надані належні ЗІЗ. Це приносить користь як їм самим, так і всьому суспільству, оскільки від стану здоров'я медичних працівників залежить, як довго вони зможуть забезпечувати виконання своїх клінічних функцій.

Не залишення без допомоги: з міркувань рівної моральної поваги і обов'язку надавати допомогу, жодна людина, що потребує медичної допомоги, не повинна бути залишена без уваги. Надання допомоги поширюється на сім'ю та інших осіб, близьких до пацієнтів; слід вишукувати можливості для комунікації з ними. Всім пацієнтам з дихальною недостатністю, з відсутністю показань для ШВЛ або у яких вона була припинена, слід надавати паліативну допомогу.

Захист здоров'я населення: необхідно передбачати і дотримуватися належних заходів КПІЗ і забезпечувати контроль за їх виконанням. Ці заходи захищають пацієнтів, медичних працівників і суспільство в цілому. Під час пандемії основна увага повинна приділятися як клінічній допомозі пацієнтам, так і зміцненню громадського здоров'я.

Конфіденційність: всі комунікації між пацієнтом і клініцистом повинні залишатися конфіденційними, за винятком випадків виникнення серйозних загроз для громадського здоров'я (наприклад, стосовно відстеження контактів і спостереження за ними тощо) або інших прийнятих обґрунтувань для порушення конфіденційності. Приватна індивідуальна інформація повинна зберігатися конфіденційно, за винятком ситуацій обґрунтованого розкриття.

√ Ми рекомендуємо всім медичним установам і системам охорони здоров'я на місцевому, регіональному, національному та глобальному рівні забезпечувати в плановому порядку готовність до екстреного нарощування потенціалу клінічної допомоги (персонал, інфраструктура, матеріали та обладнання), щоб мати можливість надавати належну допомогу всім пацієнтам з COVID-19 при збереженні основних видів інших медичних послуг (33, 205).

√ Розподіл обмежених ресурсів: ми рекомендуємо кожній установі розробити план дій в ситуаціях дефіциту ресурсів з метою розподілу повноважень для проведення критично важливих медичних втручань (таких як киснева терапія, надання місць у відділеннях реанімації та інтенсивної терапії, оснащення апаратами штучної вентиляції легенів). Такий план повинен містити чітку спільну мету.

√ Прийняття рішень щодо розподілу ресурсів: частиною планування на випадок дефіциту є створення справедливої системи прийняття рішень щодо розподілу ресурсів.

Примітки:

1. Один з варіантів - формування групи працівників, які ознайомлені з критеріями медичного сортування та протоколами розподілу, але не входять до складу бригад надання клінічної допомоги. Рішення про розподіл повинні прийматися відповідно до встановленого плану і регулярно переглядатися. За необхідності слід перерозподілити раніше виділений ресурс, якщо він не приносить користі.

2. Мета плану може полягати в забезпеченні найкращого можливого використання обмежених ресурсів на основі вибраних медичних критеріїв. Критерії сортування повинні

забезпечувати баланс медичної корисності і справедливості, а також бути легко застосовними. Одні і ті ж критерії повинні застосовуватися до всіх пацієнтів з однаковими рівнями потреб, незалежно від наявності або відсутності COVID-19.

√ Ми рекомендуємо чітко визначити поріг, коли процес прийняття рішень переходить від рутинного розподілу до пандемічного, для того, щоб установи не робили занадто поспішних кроків щодо обмеження доступу до ресурсів в очікуванні майбутнього дефіциту, який може і не виникнути.

Примітки:

1. Повинно бути ясно, який «переломний момент» для переходу до пандемічного розподілу ресурсів (наприклад, повідомлення від Міністерства охорони здоров'я або граничне задіяння наявних ліжок в ВРІТ або апаратів ШВЛ). При цьому слід враховувати максимальне використання резервних клінічних потужностей.

2. Який би метод не був обраний, він повинен застосовуватись в рамках справедливого процесу, зокрема з використанням наступних процедурних принципів:

- **Інклюзивність**: в процесі повинні брати участь представники найбільш постраждалих груп населення.
- **Прозорість**: механізм повинен бути легко доступний і зрозумілий на елементарному рівні. Відповідна інформація повинна бути надана всіма основними мовами, що використовуються населенням на території, яку обслуговує даний заклад.
- **Підзвітність**: повинен бути створений механізм для перегляду деталей застосування затвердженого протоколу сортування або перегляду конкретного рішення в світлі нової клінічної інформації або інших чинників.
- **Послідовність**: принципи розподілу повинні застосовуватися послідовно і одноманітно.

√ Ми рекомендуємо дотримуватись таких умов щодо осіб, які здійснюють догляд за пацієнтами:

• Забезпечення доступу до адекватної навчальної підготовки з питань догляду за хворими, включаючи КПІЗ.

• Надання належних ЗІЗ в адекватній кількості.

• Звільнення від обмежень на поїздки, які виключали б можливість догляду за пацієнтом.

• Надання доступу до психологічної, соціальної та духовної допомоги, а також можливості для короткої перерви в наданні догляду («перепочинку») і отримання підтримки в разі смерті близької людини.

Примітка:

Особи, які здійснюють догляд, схильні до ризику виникнення тих же видів психологічного, соціального і духовного дистресу, що і самі пацієнти. Вони також схильні до ризику зараження. Всіх осіб, які здійснюють догляд за пацієнтами, слід опитувати на предмет наявних у них потреб та проблем і надавати відповідну допомогу у їх вирішенні (206).

25. Реєстрація випадків смерті під час пандемії COVID-19

√ Ми рекомендуємо використовувати створені в екстреному порядку коди МКБ, описані в «Міжнародній настанові щодо засвідчення та кодування COVID-19 в якості причини смерті» (207). Оскільки існує шість типів коронавірусів, ми рекомендуємо не використовувати термін «коронавірус» замість COVID-19.

Примітки:

1. Основна мета полягає в тому, щоб виявити всі випадки смерті, викликані COVID-19. Смерть від COVID-19 для цілей спостереження визначається як смерть, що настала в результаті клінічно встановленого захворювання з діагнозом ймовірного або підтвердженого випадку COVID-19, за відсутності чітко встановленої альтернативної причини смерті, яка не може бути пов'язана із захворюванням COVID-19 (наприклад, травма). При цьому не повинно спостерігатись періоду повного одужання від COVID-19 між хворобою і смертю. Причиною смерті від COVID-19 не може бути визначено інше захворювання (наприклад, рак), і його слід враховувати незалежно від того, чи раніше були захворювання, які, ймовірно, могли спровокувати тяжкий перебіг COVID-19.

2. Велике значення має точна вказівка в частині 1 свідоцтва про смерть причинної послідовності процесів, що призвели до смерті. Наприклад, в тих випадках, коли COVID-19 викликає пневмонію, сепсис та ГРДС, ці стани повинні бути включені поряд з COVID-19 в частину 1. При заповненні свідоцтва необхідно включати в нього якомога більше подробиць, заснованих на всій відомій інформації про даний випадок, отриманої як з медичної документації, так і з результатів лабораторних досліджень. (207).

3. Використання офіційної назви - COVID-19 має застосовуватися у всіх випадках при посвідченні даної причини смерті. COVID-19 слід вказувати в якості причини смерті в медичному свідоцтві про смерть для всіх померлих, у яких ця інфекція викликала або імовірно викликала смерть, або сприяла настанню смерті. Це допоможе зменшити невизначеність при класифікації або кодуванні випадків смерті і правильно проводити моніторинг смертності.

26. Клінічні випробування під час пандемії COVID-19

В даний час проводиться велика кількість клінічних випробувань, які досліджують різні потенційні противірусні препарати; відомості про які розміщені на веб-сайті https://clinicaltrials.gov/, у Китайському реєстрі клінічних випробувань (http://www.chictr.org.cn/abouten.aspx), а також на сайті ВООЗ «Living mapping and living systematic review of COVID-19 studies» (Інвентаризація і систематичний огляд випробувань COVID-19 в режимі реального часу) (208). Додаткові відомості про дорожню карту випробувань ВООЗ - см. Https://www.who.int/teams/blueprint/covid-19

√ Ми рекомендуємо збирати стандартизовані клінічні дані по всіх госпіталізованих пацієнтах з метою поглиблення уявлень про природний перебіг захворювання та внесення відомостей до Глобальної платформи ВООЗ для реєстрації клінічних даних по COVID-19.

Примітки:

1. Державам-членам пропонується вносити знеособлені відомості до Глобальної платформи ВООЗ для реєстрації клінічних даних по COVID-19; для отримання облікових даних для входу в систему звертайтеся за адресою COVID_ClinPlatform@who.int. Цю інформацію можна буде використовувати для інформування заходів з громадського здоров'я та відповіді у клінічній сфері.

2. На даний час розроблені три індивідуальні карти реєстрації випадків захворювання (CRF): з ними можна ознайомитися на веб-сайті ВООЗ (209).

• Коротка версія CRF

• CRF для вагітних жінок

• CRF для випадків мультисистемного запального синдрому, тимчасово асоційованого з COVID-19.

3. Також доступні для ознайомлення протоколи дослідження клінічних характеристик (210).

√ В даний час під егідою ВООЗ здійснюється рандомізоване клінічне випробування «Solidarity». Додаткова інформація про нього наведена на веб-сайті ВООЗ (211).

Примітка:

За наявними повідомленнями, похилий вік є фактором ризику збільшення смертності серед осіб, інфікованих COVID-19. Систематичне виключення літніх людей з контингентів досліджуваних або позбавлення їх доступу до експериментальних засобів лікування не є виправданим (204).

Коментар робочої групи: *За даними міжнародної бази даних клінічних випробувань https://clinicaltrials.gov/ станом на 23.12.2020 в Україні проводиться більше 10 клінічних випробувань, з яких 4 зареєстровано для ЛЗ, розроблених вітчизняними фармацевтичними компаніями, решта – міжнародні мультицентрові клінічні випробування.*

Крім того, інформація щодо зареєстрованих в Україні клінічних випробувань лікарських засобів розміщується на сайті http://clinicaltrials.dec.gov.ua/, який ведеться Державним експертним центром МОЗ України.

ПОСИЛАННЯ ТА ЛІТЕРАТУРА

1. Country & technical guidance – coronavirus disease (COVID-19) [website]. Geneva: World Health Organization; 2020 (https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance).
2. Alhazzani W, Moller MH, Arabi YM, Loeb M, Gong MN, Fan E, et al. Surviving Sepsis Campaign: Guidelines on the Management of Critically Ill Adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Crit Care Med. 2020. Epub 2020/04/01.
3. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. Intensive Care Med. 2017;43(3):304-77. Epub 2017/01/20.
4. Weiss SL, Peters MJ, Alhazzani W, Agus MSD, Flori HR, Inwald DP, et al. Surviving Sepsis Campaign International Guidelines for the Management of Septic Shock and Sepsis-associated Organ Dysfunction in Children. Intensive Care Med. 2020;46(Suppl 1):10-67. Epub 2020/02/08.
5. Burke RM, Midgley CM, Dratch A, Fenstersheib M, Haupt T, Holshue M, et al. Active monitoring of persons exposed to patients with confirmed COVID-19 — United States, January–February 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2020.
6. Ong SWX, Tan YK, Chia PY, Lee TH, Ng OT, Wong MSY, et al. Air, Surface Environmental, and Personal Protective Equipment Contamination by Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) From a Symptomatic Patient. JAMA. 2020. Epub 2020/03/05.
7. Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, Jones FK, Zheng Q, Meredith HR, et al. The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. Ann Intern Med. 2020. Epub 2020/03/10.
8. Liu Y, Yan LM, Wan L, Xiang TX, Le A, Liu JM, et al. Viral dynamics in mild and severe cases of COVID-19. Lancet Infect Dis. 2020. Epub 2020/03/23.
9. Yu P, Zhu J, Zhang Z, Han Y, Huang L. A familial cluster of infection associated with the 2019 novel coronavirus indicating potential person-to-person transmission during the incubation period. J Infect Dis. 2020. Epub 2020/02/19.
10. Huang R, Xia J, Chen Y, Shan C, Wu C. A family cluster of SARS-CoV-2 infection involving 11 patients in Nanjing, China. Lancet Infect Dis. 2020;20(5):534-5. Epub 2020/03/03.
11. Pan X, Chen D, Xia Y, Wu X, Li T, Ou X, et al. Asymptomatic cases in a family cluster with SARS-CoV-2 infection. Lancet Infect Dis. 2020;20(4):410-1. Epub 2020/02/23.
12. Tong ZD, Tang A, Li KF, Li P, Wang HL, Yi JP, et al. Potential Presymptomatic Transmission of SARS-CoV-2, Zhejiang Province, China, 2020. Emerg Infect Dis. 2020;26(5):1052-4. Epub 2020/02/25.
13. Wei WE, Li Z, Chiew CJ, Yong SE, Toh MP, Lee VJ. Presymptomatic Transmission of SARS-CoV-2 - Singapore, January 23-March 16, 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2020;69(14):411-5. Epub 2020/04/10.
14. Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team. Vital surveillances: the epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) – China. China CDC Weekly. 2020;2(8):113-22.
15. Alqahtani JS, Oyelade T, Aldhahir AM, Alghamdi SM, Almehmadi M, Alqahtani AS, et al. Prevalence, Severity and Mortality Associated with COPD and Smoking in Patients with COVID-19: A Rapid Systematic Review and Meta-Analysis. PLoS One. 2020;15(5):e0233147. Epub 2020/05/12.
16. Tobacco use and COVID-19. 11 May 2020 Statement. Geneva: World Health Organization; 2020 (https://www.who.int/news-room/detail/11-05-2020-who-statement-tobacco-use-and-covid-19, accessed14 May 2020).
17. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet. 2020;395(10223):497-506. Epub 2020/01/28.
18. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Lancet. 2020;395(10229):1054-62. Epub 2020/03/15.
19. Spinato G, Fabbris C, Polesel J, Cazzador D, Borsetto D, Hopkins C, et al. Alterations in Smell or Taste in Mildly Symptomatic Outpatients With SARS-CoV-2 Infection. JAMA. 2020. Epub 2020/04/23.
20. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. JAMA Neurol. 2020. Epub 2020/04/11.
21. Helms J, Kremer S, Merdji H, Clere-Jehl R, Schenck M, Kummerlen C, et al. Neurologic Features in Severe SARS-CoV-2 Infection. N Engl J Med. 2020. Epub 2020/04/16.
22. Chen T, Wu D, Chen H, Yan W, Yang D, Chen G, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. BMJ. 2020;368:m1091. Epub 2020/03/29.
23. Oxley TJ, Mocco J, Majidi S, Kellner CP, Shoirah H, Singh IP, et al. Large-Vessel Stroke as a Presenting Feature of Covid-19 in the Young. N Engl J Med. 2020. Epub 2020/04/29.
24. Klok FA, Kruip M, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers D, Kant KM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. Thromb Res. 2020. Epub 2020/04/16.
25. Zhao H, Shen D, Zhou H, Liu J, Chen S. Guillain-Barre syndrome associated with SARS-CoV-2 infection: causality or coincidence? Lancet Neurol. 2020;19(5):383-4. Epub 2020/04/05.
26. Poyiadji N, Shahin G, Noujaim D, Stone M, Patel S, Griffith B. COVID-19-associated Acute Hemorrhagic Necrotizing Encephalopathy: CT and MRI Features. Radiology. 2020;201187. Epub 2020/04/02.
27. Cai J, Xu J, Lin D, Yang Z, Xu L, Qu Z, et al. A case series of children with 2019 novel coronavirus infection: clinical and epidemiological features. Clin Infect Dis. 2020. Epub 2020/03/01.

28. Xia W, Shao J, Guo Y, Peng X, Li Z, Hu D. Clinical and CT features in pediatric patients with COVID-19 infection: Different points from adults. Pediatr Pulmonol. 2020;55(5):1169-74. Epub 2020/03/07.
29. Wei M, Yuan J, Liu Y, Fu T, Yu X, Zhang ZJ. Novel Coronavirus Infection in Hospitalized Infants Under 1 Year of Age in China. JAMA. 2020. Epub 2020/02/15.
30. Lu X, Zhang L, Du H, Zhang J, Li YY, Qu J, et al. SARS-CoV-2 Infection in Children. N Engl J Med. 2020;382(17):1663-5. Epub 2020/03/19.
31. Riphagen S, Gomez X, Gonzalez-Martinez C, Wilkinson N, Theocharis P. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. Lancet. 2020. Epub 2020/05/11.
32. CDC COVID-19 Response Team. Coronavirus Disease 2019 in Children - United States, February 12-April 2, 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2020;69(14):422-6. Epub 2020/04/10.
33. Operational considerations for case management of COVID-19 in health facility and community. Geneva: World Health Organization; 2020 (https://www.who.int/publications-detail/operational-considerations-for-case-management-of-covid-19-in-health-facility-and-community, accessed 13 May 2020).
34. Arons MM, Hatfield KM, Reddy SC, Kimball A, James A, Jacobs JR, et al. Presymptomatic SARS-CoV-2 Infections and Transmission in a Skilled Nursing Facility. N Engl J Med. 2020. Epub 2020/04/25. 57 Clinical management of COVID-19: interim guidance
35. McMichael TM, Currie DW, Clark S, Pogosjans S, Kay M, Schwartz NG, et al. Epidemiology of Covid-19 in a Long-Term Care Facility in King County, Washington. N Engl J Med. 2020. Epub 2020/03/29.
36. Tay HS, Harwood R. Atypical presentation of COVID-19 in a frail older person. Age Ageing. 2020. Epub 2020/04/22.
37. Dengue guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control. Geneva: World Health Organization; 2009 (https://www.who.int/neglected_diseases/resources/9789241547871/en/, accessed 13 May 2020).
38. WHO guidelines on tuberculosis infection prevention and control. Geneva: World Health Organization; 2019 (https://www.who.int/tb/publications/2019/guidelines-tuberculosis-infection-prevention-2019/en/, accessed 14 May 2020).
39. Information Note. Tuberculosis and COVID-19. Geneva: World Health Organization; 2020 (https://www.who.int/tb/COVID_19considerations_tuberculosis_services.pdf, accessed 15 May 2020).
40. Guidelines for the treatment of malaria, 3rd edition. Geneva: World Health Organization; 2015 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/162441/1/9789241549127_eng.pdf?ua=1&ua=1, accessed 14 May 2020).
41. Guidelines for treatment of drug-susceptible tuberculosis and patient care. Geneva: World Health Organization; 2017 (https://www.who.int/tb/publications/2017/dstb_guidance_2017/en/, accessed 13 May 2020).
42. Infection prevention and control guidance for long-term care facilities in the context of COVID-19. Geneva: World Health Organization; 2020 (https://www.who.int/publications-detail/infection-prevention-and-control-for-long-term-care-facilities-in-the-context-of-covid-19, accessed 13 May 2020).
43. Community based health care including outreach and campaigns in the context of the COVID-19 pandemic Interim Guidance May 2020 WHO IFRC UNICEF. Geneva: World Health Organization; 2020 (https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331975/WHO-2019-nCoV-Comm_health_care-2020.1-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y, accessed 14 May 2020).
44. WHO-ICRC Basic Emergency Care: approach to the acutely ill and injured. Geneva: World Health Organization; 2018 (https://www.who.int/publications-detail/basic-emergency-care-approach-to-the-acutely-ill-and-injured, accessed 14 May 2020).
45. Clinical care for severe acute respiratory infections toolkit: COVID-19 adaptation. Geneva: World Health Organization; 2020 (https://www.who.int/publications-detail/clinical-care-of-severe-acute-respiratory-infections-tool-kit, accessed 14 May 2020).
46. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. JAMA. 2020. Epub 2020/02/25.
47. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. Lancet Respir Med. 2020. Epub 2020/02/28.
48. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. Lancet. 2020;395(10223):507-13. Epub 2020/02/03.
49. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. JAMA. 2020. Epub 2020/02/08.
50. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. N Engl J Med. 2020;382(18):1708-20. Epub 2020/02/29.
51. Giacomelli A, Pezzati L, Conti F, Bernacchia D, Siano M, Oreni L, et al. Self-reported olfactory and taste disorders in SARS-CoV-2 patients: a cross-sectional study. Clin Infect Dis. 2020. Epub 2020/03/28.
52. Tong JY, Wong A, Zhu D, Fastenberg JH, Tham T. The Prevalence of Olfactory and Gustatory Dysfunction in COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-analysis. Otolaryngol Head Neck Surg. 2020:194599820926473. Epub 2020/05/06.
53. Elshafeey F, Magdi R, Hindi N, Elshebiny M, Farrag N, Mahdy S, et al. A systematic scoping review of COVID-19 during pregnancy and childbirth. Int J Gynaecol Obstet. 2020. Epub 2020/04/25.

54. IMAI District Clinician Manual. Hospital care for adolescents and adults. Geneva: World Health Organization; 2020 (https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/77751/9789241548290_Vol2_eng.pdf?sequence=3, accessed 13 May 2020).
55. Pocket book of hospital care for children: Guidelines for the management of common childhood illnesses: Second edition. Geneva: World Health Organization; 2013 (https://www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/child_hospital_care/en/, accessed 13 May 2020).
56. Russell FM, Reyburn R, Chan J, Tuivaga E, Lim R, Lai J, et al. Impact of the change in WHO's severe pneumonia case definition on hospitalized pneumonia epidemiology: case studies from six countries. Bull World Health Organ. 2019;97(6):386-93. Epub 2019/06/19.
57. Force ADT, Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. JAMA. 2012;307(23):2526-33. Epub 2012/07/17.
58. Khemani RG, Smith LS, Zimmerman JJ, Erickson S, Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference Group. Pediatric acute respiratory distress syndrome: definition, incidence, and epidemiology: proceedings from the Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference. Pediatr Crit Care Med. 2015;16(5 Suppl 1):S23-40. Epub 2015/06/04.
59. Riviello ED, Kiviri W, Twagirumugabe T, Mueller A, Banner-Goodspeed VM, Officer L, et al. Hospital Incidence and Outcomes of the Acute Respiratory Distress Syndrome Using the Kigali Modification of the Berlin Definition. Am J Respir Crit Care Med. 2016;193(1):52-9. Epub 2015/09/10.
60. Goldstein B, Giroir B, Randolph A, International Consensus Conference on Pediatric Sepsis. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. Pediatr Crit Care Med. 2005;6(1):2-8. Epub 2005/01/08.
61. Davis AL, Carcillo JA, Aneja RK, Deymann AJ, Lin JC, Nguyen TC, et al. American College of Critical Care Medicine Clinical Practice Parameters for Hemodynamic Support of Pediatric and Neonatal Septic Shock. Crit Care Med. 2017;45(6):1061-93. Epub 2017/05/17.
62. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonca A, Bruining H, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. Intensive Care Med. 1996;22(7):707-10. Epub 1996/07/01.
63. Infection prevention and control during health care when novel coronavirus (nCoV) infection is suspected. Interim guidance. Geneva: World Health Organization; 2020 (https://www.who.int/publications-detail/infection-prevention-and-control-during-health-care-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected-20200125, accessed 13 May 2020).
64. Your 5 moments of hand hygiene. Geneva: World Health Organization; 2009 (https://www.who.int/gpsc/5may/Your_5_Moments_For_Hand_Hygiene_Poster.pdf?ua=1, accessed 13 May 2020).
65. WHO guidelines on tuberculosis infection prevention and control. Geneva: World Health Organization; 2019 (https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/311259/9789241550512-eng.pdf, accessed 14 May 2020).
66. Laboratory testing strategy recommendations for COVID-19. Geneva: World Health Organization; 2020 (https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331509/WHO-COVID-19-lab_testing-2020.1-eng.pdf, accessed 13 May 2020).
67. Xia W, Shao J, Guo Y, Peng X, Li Z, Hu D. Clinical and CT features in pediatric patients with COVID-19 infection: Different points from adults. Pediatr Pulmonol. 2020. Epub 2020/03/07.
68. Compendium of WHO malaria guidance – prevention, diagnosis, treatment, surveillance and elimination. Geneva: World Health Organization; 2019 (https://www.who.int/malaria/publications/atoz/compendium/en/, accessed 13 May 2020).
69. Yan G, Lee CK, Lam LTM, Yan B, Chua YX, Lim AYN, et al. Covert COVID-19 and false-positive dengue serology in Singapore. Lancet Infect Dis. 2020. Epub 2020/03/08. 58 Clinical management of COVID-19: interim guidance
70. Home care for patients with COVID-19 presenting with mild symptoms and management of their contacts. Geneva: World Health Organization; 2020 (https://www.who.int/publications-detail/home-care-for-patients-with-suspected-novel-coronavirus-(ncov)-infection-presenting-with-mild-symptoms-and-management-of-contacts, accessed 14 May 2020).
71. The use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in patients with COVID-19. Geneva: World Health Organization; 2020 (https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/the-use-of-non-steroidal-anti-inflammatory-drugs-(nsaids)-in-patients-with-covid-19, accessed 14 May 2020).
72. Greenhalgh T, Koh GCH, Car J. Covid-19: a remote assessment in primary care. BMJ. 2020;368:m1182. Epub 2020/03/28.
73. Goossens H, Ferech M, Vander Stichele R, Elseviers M, ESAC Project Group. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. Lancet. 2005;365(9459):579-87. Epub 2005/02/15.
74. Llor C, Bjerrum L. Antimicrobial resistance: risk associated with antibiotic overuse and initiatives to reduce the problem. Ther Adv Drug Saf. 2014;5(6):229-41. Epub 2014/12/02.
75. Rawson TM, Moore LSP, Zhu N, Ranganathan N, Skolimowska K, Gilchrist M, et al. Bacterial and fungal co-infection in individuals with coronavirus: A rapid review to support COVID-19 antimicrobial prescribing. Clin Infect Dis. 2020. Epub 2020/05/03.
76. AWARE classification of antibiotics: World Health Organization Model List of Essential Medicines 21st List, 2019. Geneva: World Health Organization; 2019. Antibacterials, pages 8-15 (https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/325771/WHO-MVP-EMP-IAU-2019.06-eng.pdf?ua=1, accessed 14 May 2020).

77. Duncan H, Hutchison J, Parshuram CS. The Pediatric Early Warning System score: a severity of illness score to predict urgent medical need in hospitalized children. J Crit Care. 2006;21(3):271-8. Epub 2006/09/23.
78. Oxygen sources and distribution for COVID-19 treatment centres Interim Guidance. Geneva: World Health Organization; 2020 (https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331746/WHO-2019-nCoV-Oxygen_sources-2020.1-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y, accessed 13 May 2020).
79. Paediatric emergency triage, assessment and treatment. Geneva: World Health Organization; 2016 (https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/204463/9789241510219_eng.pdf?sequence=1, accessed 13 May 2020).
80. Oxygen therapy for children: a manual for health workers. Geneva: World Health Organization; 2016 (http://www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/child-oxygen-therapy/en/, accessed 14 May 2020).
81. Thomas P, Baldwin C, Bissett B, Boden I, Gosselink R, Granger CL, et al. Physiotherapy management for COVID-19 in the acute hospital setting: clinical practice recommendations. J Physiother. 2020. Epub 2020/04/22.
82. Schultz MJ, Dunser MW, Dondorp AM, Adhikari NK, Iyer S, Kwizera A, et al. Current challenges in the management of sepsis in ICUs in resource-poor settings and suggestions for the future. Intensive Care Med. 2017;43(5):612-24. Epub 2017/03/30.
83. Rochwerg B, Brochard L, Elliott MW, Hess D, Hill NS, Nava S, et al. Official ERS/ATS clinical practice guidelines: noninvasive ventilation for acute respiratory failure. Eur Respir J. 2017;50(2). Epub 2017/09/02.
84. Lee MK, Choi J, Park B, Kim B, Lee SJ, Kim SH, et al. High flow nasal cannulae oxygen therapy in acute-moderate hypercapnic respiratory failure. Clin Respir J. 2018;12(6):2046-56. Epub 2018/02/03.
85. Luo Y, Ou R, Ling Y, Qin T. [The therapeutic effect of high flow nasal cannula oxygen therapy for the first imported case of Middle East respiratory syndrome to China]. Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue. 2015;27(10):841-4. Epub 2016/05/03.
86. Arabi YM, Arifi AA, Balkhy HH, Najm H, Aldawood AS, Ghabashi A, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with Middle East respiratory syndrome coronavirus infection. Ann Intern Med. 2014;160(6):389-97. Epub 2014/01/30.
87. Ekhaguere OA, Mairami AB, Kirpalani H. Risk and benefits of Bubble Continuous Positive Airway Pressure for neonatal and childhood respiratory diseases in Low- and Middle-Income countries. Paediatr Respir Rev. 2019;29:31-6. Epub 2018/06/17.
88. Peng PWH, Ho PL, Hota SS. Outbreak of a new coronavirus: what anaesthetists should know. Br J Anaesth. 2020;124(5):497-501. Epub 2020/03/03.
89. Cheung JC, Ho LT, Cheng JV, Cham EYK, Lam KN. Staff safety during emergency airway management for COVID-19 in Hong Kong. Lancet Respir Med. 2020;8(4):e19. Epub 2020/02/28.
90. Detsky ME, Jivraj N, Adhikari NK, Friedrich JO, Pinto R, Simel DL, et al. Will This Patient Be Difficult to Intubate?: The Rational Clinical Examination Systematic Review. JAMA. 2019;321(5):493-503. Epub 2019/02/06.
91. NIH NHLBI ARDS Network Tools [website]. 2020 (http://www.ardsnet.org/files/ventilator_protocol_2008-07.pdf, accessed 15 May 2020).
92. Rimensberger PC, Cheifetz IM, Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference Group. Ventilatory support in children with pediatric acute respiratory distress syndrome: proceedings from the Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference. Pediatr Crit Care Med. 2015;16(5 Suppl 1):S51-60. Epub 2015/06/03.
93. Guerin C, Reignier J, Richard JC, Beuret P, Gacouin A, Boulain T, et al. Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med. 2013;368(23):2159-68. Epub 2013/05/22.
94. Messerole E, Peine P, Wittkopp S, Marini JJ, Albert RK. The pragmatics of prone positioning. Am J Respir Crit Care Med. 2002;165(10):1359-63. Epub 2002/05/23.
95. National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trials Network, Wiedemann HP, Wheeler AP, Bernard GR, Thompson BT, et al. Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. N Engl J Med. 2006;354(24):2564-75. Epub 2006/05/23.
96. Amato MB, Meade MO, Slutsky AS, Brochard L, Costa EL, Schoenfeld DA, et al. Driving pressure and survival in the acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med. 2015;372(8):747-55. Epub 2015/02/19.
97. Briel M, Meade M, Mercat A, Brower RG, Talmor D, Walter SD, et al. Higher vs lower positive end-expiratory pressure in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: systematic review and meta-analysis. JAMA. 2010;303(9):865-73. Epub 2010/03/04.
98. Writing Group for the Alveolar Recruitment for Acute Respiratory Distress Syndrome Trial (ART) Investigators, Cavalcanti AB, Suzumura EA, Laranjeira LN, Paisani DM, Damiani LP, et al. Effect of Lung Recruitment and Titrated Positive End-Expiratory Pressure (PEEP) vs Low PEEP on Mortality in Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2017;318(14):1335-45. Epub 2017/10/04.
99. Goligher EC, Kavanagh BP, Rubenfeld GD, Adhikari NK, Pinto R, Fan E, et al. Oxygenation response to positive end-expiratory pressure predicts mortality in acute respiratory distress syndrome. A secondary analysis of the LOVS and ExPress trials. Am J Respir Crit Care Med. 2014;190(1):70-6. Epub 2014/06/12.
100. Papazian L, Forel JM, Gacouin A, Penot-Ragon C, Perrin G, Loundou A, et al. Neuromuscular blockers in early acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med. 2010;363(12):1107-16. Epub 2010/09/17.
101. National Heart, Lung, and Blood Institute PETAL Clinical Trials Network, Moss M, Huang DT, Brower RG, Ferguson ND, et al. Early Neuromuscular Blockade in the Acute Respiratory Distress Syndrome. N Engl J Med. 2019;380(21):1997-2008. Epub 2019/05/22.

102. Combes A, Hajage D, Capellier G, Demoule A, Lavoue S, Guervilly C, et al. Extracorporeal Membrane Oxygenation for Severe Acute Respiratory Distress Syndrome. N Engl J Med. 2018;378(21):1965-75. Epub 2018/05/24.
103. Combes A, Brodie D, Bartlett R, Brochard L, Brower R, Conrad S, et al. Position paper for the organization of extracorporeal membrane oxygenation programs for acute respiratory failure in adult patients. Am J Respir Crit Care Med. 2014;190(5):488-96. Epub 2014/07/26. 59 Clinical management of COVID-19: interim guidance
104. Munshi L, Walkey A, Goligher E, Pham T, Uleryk EM, Fan E. Venovenous extracorporeal membrane oxygenation for acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. Lancet Respir Med. 2019;7(2):163-72. Epub 2019/01/16.
105. Weiss SL, Peters MJ, Alhazzani W, Agus MSD, Flori HR, Inwald DP, et al. Surviving Sepsis Campaign International Guidelines for the Management of Septic Shock and Sepsis-Associated Organ Dysfunction in Children. Pediatr Crit Care Med. 2020;21(2):e52-e106. Epub 2020/02/08.
106. Andrews B, Semler MW, Muchemwa L, Kelly P, Lakhi S, Heimburger DC, et al. Effect of an Early Resuscitation Protocol on In-hospital Mortality Among Adults With Sepsis and Hypotension: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2017;318(13):1233-40. Epub 2017/10/04.
107. Maitland K, Kiguli S, Opoka RO, Engoru C, Olupot-Olupot P, Akech SO, et al. Mortality after fluid bolus in African children with severe infection. N Engl J Med. 2011;364(26):2483-95. Epub 2011/05/28.
108. Bridwell RE, Carius BM, Long B, Oliver JJ, Schmitz G. Sepsis in Pregnancy: Recognition and Resuscitation. West J Emerg Med. 2019;20(5):822-32. Epub 2019/09/21.
109. Rochwerg B, Alhazzani W, Sindi A, Heels-Ansdell D, Thabane L, Fox-Robichaud A, et al. Fluid resuscitation in sepsis: a systematic review and network meta-analysis. Ann Intern Med. 2014;161(5):347-55. Epub 2014/07/23.
110. Loubani OM, Green RS. A systematic review of extravasation and local tissue injury from administration of vasopressors through peripheral intravenous catheters and central venous catheters. J Crit Care. 2015;30(3):653 e9-17. Epub 2015/02/12.
111. Lamontagne F, Richards-Belle A, Thomas K, Harrison DA, Sadique MZ, Grieve RD, et al. Effect of Reduced Exposure to Vasopressors on 90-Day Mortality in Older Critically Ill Patients With Vasodilatory Hypotension: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2020. Epub 2020/02/13.
112. Violi F, Pastori D, Cangemi R, Pignatelli P, Loffredo L. Hypercoagulation and Antithrombotic Treatment in Coronavirus 2019: A New Challenge. Thromb Haemost. 2020. Epub 2020/04/30.
113. Siddamreddy S, Thotakura R, Dandu V, Kanuru S, Meegada S. Corona Virus Disease 2019 (COVID-19) Presenting as Acute ST Elevation Myocardial Infarction. Cureus. 2020;12(4):e7782. Epub 2020/04/28.
114. Wichmann D, Sperhake JP, Lutgehetmann M, Steurer S, Edler C, Heinemann A, et al. Autopsy Findings and Venous Thromboembolism in Patients With COVID-19: A Prospective Cohort Study. Ann Intern Med. 2020. Epub 2020/05/07.
115. NICE. Venous thromboembolism in over 16s: reducing the risk of hospital-acquired deep vein thrombosis or pulmonary embolism. NICE guideline [NG89] 21 March 2018, last updated 13 August 2019. London: National Institute for Health and Care Excellence; 2019 (https://www.nice.org.uk/guidance/ng89, accessed 15 May 2020).
116. Klompas M, Branson R, Eichenwald EC, Greene LR, Howell MD, Lee G, et al. Strategies to prevent ventilator-associated pneumonia in acute care hospitals: 2014 update. Infect Control Hosp Epidemiol. 2014;35(8):915-36. Epub 2014/07/16.
117. Marschall J, Mermel LA, Fakih M, Hadaway L, Kallen A, O'Grady NP, et al. Strategies to prevent central line-associated bloodstream infections in acute care hospitals: 2014 update. Infect Control Hosp Epidemiol. 2014;35(7):753-71. Epub 2014/06/11.
118. Muscedere J, Dodek P, Keenan S, Fowler R, Cook D, Heyland D, et al. Comprehensive evidence-based clinical practice guidelines for ventilator-associated pneumonia: prevention. J Crit Care. 2008;23(1):126-37. Epub 2008/03/25.
119. Schmidt GA, Girard TD, Kress JP, Morris PE, Ouellette DR, Alhazzani W, et al. Official Executive Summary of an American Thoracic Society/American College of Chest Physicians Clinical Practice Guideline: Liberation from Mechanical Ventilation in Critically Ill Adults. Am J Respir Crit Care Med. 2017;195(1):115-9. Epub 2016/11/01.
120. Kotfis K, Williams Roberson S, Wilson JE, Dabrowski W, Pun BT, Ely EW. COVID-19: ICU delirium management during SARS-CoV-2 pandemic. Crit Care. 2020;24(1):176. Epub 2020/04/30.
121. Struelens MJ. The epidemiology of antimicrobial resistance in hospital acquired infections: problems and possible solutions. BMJ. 1998;317(7159):652-4. Epub 1998/09/04.
122. Borba MGS, Val FFA, Sampaio VS, Alexandre MAA, Melo GC, Brito M, et al. Effect of High vs Low Doses of Chloroquine Diphosphate as Adjunctive Therapy for Patients Hospitalized With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection: A Randomized Clinical Trial. JAMA Netw Open. 2020;3(4):e208857. Epub 2020/04/25.
123. Chen J, Lui D, Liu L, Lui P, Xu Q, Xia L, et al. A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with moderate COVID-19. J Zhejiang Univ (Med Sci). 2020;49(2):215-219 doi: 10.3785/j.issn.1008-9292.2020.03.03.
124. Gautret P, Lagier JC, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. Int J Antimicrob Agents. 2020:105949. Epub 2020/03/25.
125. Gautret P, Lagier JC, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Sevestre J, et al. Clinical and microbiological effect of a combination of hydroxychloroquine and azithromycin in 80 COVID-19 patients with at least a six-day follow up: A pilot observational study. Travel Med Infect Dis. 2020:101663. Epub 2020/04/15.

126. Molina JM, Delaugerre C, Le Goff J, Mela-Lima B, Ponscarme D, Goldwirt L, et al. No evidence of rapid antiviral clearance or clinical benefit with the combination of hydroxychloroquine and azithromycin in patients with severe COVID-19 infection. Med Mal Infect. 2020. Epub 2020/04/03.
127. Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, et al. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. N Engl J Med. 2020. Epub 2020/03/19.
128. Grein J, Ohmagari N, Shin D, Diaz G, Asperges E, Castagna A, et al. Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe Covid-19. N Engl J Med. 2020. Epub 2020/04/11.
129. Cai Q, Yang M, Liu D, Chen J, Shu D, Xia J, et al. Experimental Treatment with Favipiravir for COVID-19: An Open-Label Control Study. Engineering (Beijing). 2020. Epub 2020/04/30.
130. Xu X, Han M, Li T, Sun W, Wang D, Fu B, et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. Proc Natl Acad Sci USA; 2020. Epub 2020/05/01.
131. Geleris J, Sun Y, Platt J, Zucker J, Baldwin M, Hripcsak G, et al. Observational Study of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. N Engl J Med. 2020. Epub 2020/05/08.
132. Ye Z, Rochwerg B, Wang Y, Adhikari NK, Murthy S, Lamontagne F, et al. Treatment of patients with nonsevere and severe coronavirus disease 2019: an evidence-based guideline. CMAJ. 2020. Epub 2020/05/01.
133. Off-label use of medicines for COVID-19. Scientific brief. Geneva: World Health Organization; 2020 (https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/off-label-use-of-medicines-for-covid-19, accessed 18 May 2020).
134. Li H, Chen C, Hu F, Wang J, Zhao Q, Gale RP, et al. Impact of corticosteroid therapy on outcomes of persons with SARS-CoV-2, SARS-CoV, or MERS-CoV infection: a systematic review and meta-analysis. Leukemia. 2020. Epub 2020/05/07.
135. Stockman LJ, Bellamy R, Garner P. SARS: systematic review of treatment effects. PLoS Med. 2006;3(9):e343. Epub 2006/09/14.
136. Rodrigo C, Leonardi-Bee J, Nguyen-Van-Tam J, Lim WS. Corticosteroids as adjunctive therapy in the treatment of influenza. Cochrane Database Syst Rev. 2016;3:CD010406. Epub 2016/03/08.
137. Delaney JW, Pinto R, Long J, Lamontagne F, Adhikari NK, Kumar A, et al. The influence of corticosteroid treatment on the outcome of influenza A(H1N1pdm09)-related critical illness. Crit Care. 2016;20:75. Epub 2016/04/03.
138. Alshahrani MS, Sindi A, Alshamsi F, Al-Omari A, El Tahan M, Alahmadi B, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for severe Middle East respiratory syndrome coronavirus. Ann Intensive Care. 2018;8(1):3. Epub 2018/01/14.
Lamontagne F, Rochwerg B, Lytvyn L, Guyatt GH, Moller MH, Annane D, et al. Corticosteroid therapy for sepsis: a clinical practice guideline. BMJ. 2018;362:k3284. Epub 2018/08/12.
140. Villar J, Ferrando C, Martinez D, Ambros A, Munoz T, Soler JA, et al. Dexamethasone treatment for the acute respiratory distress syndrome: a multicentre, randomised controlled trial. Lancet Respir Med. 2020;8(3):267-76. Epub 2020/02/12.
141. Poissy J, Goffard A, Parmentier-Decrucq E, Favory R, Kauv M, Kipnis E, et al. Kinetics and pattern of viral excretion in biological specimens of two MERS-CoV cases. J Clin Virol. 2014;61(2):275-8. Epub 2014/07/31.
142. CDC. Resources for health professionals: parasites - Strongyloides [website]. Washington (DC): Centers for Disease Control and Prevention; 2020 (https://www.cdc.gov/parasites/strongyloides/health_professionals/index.html, accessed 15 May 2020).
143. A Coordinated Global Research Roadmap 2019 Novel Coronavirus. Geneva: World Health Organization; 2020 (https://www.who.int/who-documents-detail/a-coordinated-global-research-roadmap, accessed 18 May 2020).
144. Aldeyab MA, Kearney MP, McElnay JC, Magee FA, Conlon G, MacIntyre J, et al. A point prevalence survey of antibiotic use in four acute-care teaching hospitals utilizing the European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC) audit tool. Epidemiol Infect. 2012;140(9):1714-20. Epub 2011/11/26.
145. Brodsky MB, Huang M, Shanholtz C, Mendez-Tellez PA, Palmer JB, Colantuoni E, et al. Recovery from Dysphagia Symptoms after Oral Endotracheal Intubation in Acute Respiratory Distress Syndrome Survivors. A 5-Year Longitudinal Study. Ann Am Thorac Soc. 2017;14(3):376-83. Epub 2016/12/17.
146. Bourne RS, Mills GH. Sleep disruption in critically ill patients--pharmacological considerations. Anaesthesia. 2004;59(4):374-84. Epub 2004/03/17.
147. Barr J, Fraser GL, Puntillo K, Ely EW, Gelinas C, Dasta JF, et al. Clinical practice guidelines for the management of pain, agitation, and delirium in adult patients in the intensive care unit. Crit Care Med. 2013;41(1):263-306. Epub 2012/12/28.
148. WHO mhGAP Intervention Guide - Version 2. Management of persons with agitated and/or aggressive behaviour. Geneva: World Health Organization; 2019 (https://www.who.int/publications-detail/mhgap-intervention-guide---version-2.0, accessed 13 May 2020).
149. WHO mhGAP [website]. Evidence-based recommendations for management of depression in non-specialized health settings. Geneva: World Health Organization; 2012 (https://www.who.int/mental_health/mhgap/evidence/depression/en/, accessed 14 May 2020).
150. NICE. COVID-19 rapid guideline: managing symptoms (including at the end of life) in the community. NICE Guideline [NG163] 3 April 2020, last updated 30 April 2020. London: National Institute for Health and Care Excellence; 2020.
151. Interim Briefing Note Addressing Mental Health and Psychosocial Aspects of COVID-19 Outbreak (developed by the IASC's Reference Group on Mental Health and Psychosocial Support). Geneva: World Health Organization; 2020 (https://interagencystandingcommittee.org/iasc-reference-group-mental-health-and-psychosocial-support-emergency-settings/interim-briefing, accessed 14 May 2020).

152. WHO mhGAP [website]. Support based on psychological first aid principles in people recently exposed to a traumatic event. Geneva: World Health Organization; 2012 (https://www.who.int/mental_health/mhgap/evidence/other_disorders/q6/en/, accessed 13 May 2020).
153. WHO mhGAP [website]. Psychological first aid: guide for fieldworkers. Geneva: World Health Organization; 2012 (https://www.who.int/mental_health/publications/guide_field_workers/en/ accessed 18 May 2020).
154. Psychosocial support for pregnant women and for families with microcephaly and other neurological complications in the context of Zika virus: Interim guidance for health-care providers. Geneva: World Health Organization; 2016 https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/204492/WHO_ZIKV_MOC_16.6_eng.pdf;sequence=1, accessed 15 May 2020).
155. mhGAP Intervention Guide - Version 2.0. Geneva: World Health Organization; 2019 (https://www.who.int/publications-detail/mhgap-intervention-guide---version-2.0, accessed 13 May 2020).
156. Mehra MR, Desai SS, Kuy S, Henry TD, Patel AN. Cardiovascular Disease, Drug Therapy, and Mortality in Covid-19. N Engl J Med. 2020. Epub 2020/05/02.
157. COVID-19 and the use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and receptor blockers. Scientific Brief 7 May 2020. Geneva: World Health Organization; 2020 (https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/covid-19-and-the-use-of-angiotensin-converting-enzyme-inhibitors-and-receptor-blockers, accessed 14 May 2020).
158. Mikkelsen ME, Shull WH, Biester RC, Taichman DB, Lynch S, Demissie E, et al. Cognitive, mood and quality of life impairments in a select population of ARDS survivors. Respirology. 2009;14(1):76-82. Epub 2009/01/16.
159. Dijkstra-Kersten SMA, Kok L, Kerckhoffs MC, Cremer OL, de Lange DW, van Dijk D, et al. Neuropsychiatric outcome in subgroups of Intensive Care Unit survivors: Implications for after-care. J Crit Care. 2020;55:171-6. Epub 2019/11/19.
160. Oeyen SG, Vandijck DM, Benoit DD, Annemans L, Decruyenaere JM. Quality of life after intensive care: a systematic review of the literature. Crit Care Med. 2010;38(12):2386-400. Epub 2010/09/15.
161. Needham DM, Feldman DR, Kho ME. The functional costs of ICU survivorship. Collaborating to improve post-ICU disability. Am J Respir Crit Care Med. 2011;183(8):962-4. Epub 2011/04/19.
162. Cuthbertson BH, Roughton S, Jenkinson D, Maclennan G, Vale L. Quality of life in the five years after intensive care: a cohort study. Crit Care. 2010;14(1):R6. Epub 2010/01/22.
163. Pfoh ER, Wozniak AW, Colantuoni E, Dinglas VD, Mendez-Tellez PA, Shanholtz C, et al. Physical declines occurring after hospital discharge in ARDS survivors: a 5-year longitudinal study. Intensive Care Med. 2016;42(10):1557-66. Epub 2016/09/18.
164. Pandharipande PP, Girard TD, Jackson JC, Morandi A, Thompson JL, Pun BT, et al. Long-term cognitive impairment after critical illness. N Engl J Med. 2013;369(14):1306-16. Epub 2013/10/04.
165. Huang M, Parker AM, Bienvenu OJ, Dinglas VD, Colantuoni E, Hopkins RO, et al. Psychiatric Symptoms in Acute Respiratory Distress Syndrome Survivors: A 1-Year National Multicenter Study. Crit Care Med. 2016;44(5):954-65. Epub 2016/01/26.
166. Hopkins RO, Weaver LK, Collingridge D, Parkinson RB, Chan KJ, Orme JF, Jr. Two-year cognitive, emotional, and quality-of-life outcomes in acute respiratory distress syndrome. Am J Respir Crit Care Med. 2005;171(4):340-7. Epub 2004/11/16.
167. Herridge MS, Tansey CM, Matte A, Tomlinson G, Diaz-Granados N, Cooper A, et al. Functional disability 5 years after acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med. 2011;364(14):1293-304. Epub 2011/04/08.
168. Dinglas VD, Aronson Friedman L, Colantuoni E, Mendez-Tellez PA, Shanholtz CB, Ciesla ND, et al. Muscle Weakness and 5-Year Survival in Acute Respiratory Distress Syndrome Survivors. Crit Care Med. 2017;45(3):446-53. Epub 2017/01/10.
169. Needham DM, Davidson J, Cohen H, Hopkins RO, Weinert C, Wunsch H, et al. Improving long-term outcomes after discharge from intensive care unit: report from a stakeholders' conference. Crit Care Med. 2012;40(2):502-9. Epub 2011/09/29.
170. Cuthbertson BH, Wunsch H. Long-Term Outcomes after Critical Illness. The Best Predictor of the Future Is the Past. Am J Respir Crit Care Med. 2016;194(2):132-4. Epub 2016/03/10.
171. Griffith DM, Salisbury LG, Lee RJ, Lone N, Merriweather JL, Walsh TS, et al. Determinants of Health-Related Quality of Life After ICU: Importance of Patient Demographics, Previous Comorbidity, and Severity of Illness. Crit Care Med. 2018;46(4):594-601. Epub 2018/01/03.
172. Herridge MS, Chu LM, Matte A, Tomlinson G, Chan L, Thomas C, et al. The RECOVER Program: Disability Risk Groups and 1-Year Outcome after 7 or More Days of Mechanical Ventilation. Am J Respir Crit Care Med. 2016;194(7):831-44. Epub 2016/03/15.
173. Puthucheary ZA, Denehy L. Exercise Interventions in Critical Illness Survivors: Understanding Inclusion and Stratification Criteria. Am J Respir Crit Care Med. 2015;191(12):1464-7. Epub 2015/06/16. 61 Clinical management of COVID-19: interim guidance
174. Kortebein P. Rehabilitation for hospital-associated deconditioning. Am J Phys Med Rehabil. 2009;88(1):66-77. Epub 2008/08/09.
175. NICE. Rehabilitation after critical illness. NICE Clinical Guideline 83. London: National Institute for Health and Care Excellence; 2009 (http://www.nice.org.uk/guidance/cg83, accessed 21 May 2020).
176. Bolton CE, Singh SJ, Walker PP, British Thoracic Society Pulmonary Rehabilitation Guideline Group. Commentary: the British Thoracic Society guideline on pulmonary rehabilitation in adults. Thorax. 2013;68(9):887-8. Epub 2013/08/13.

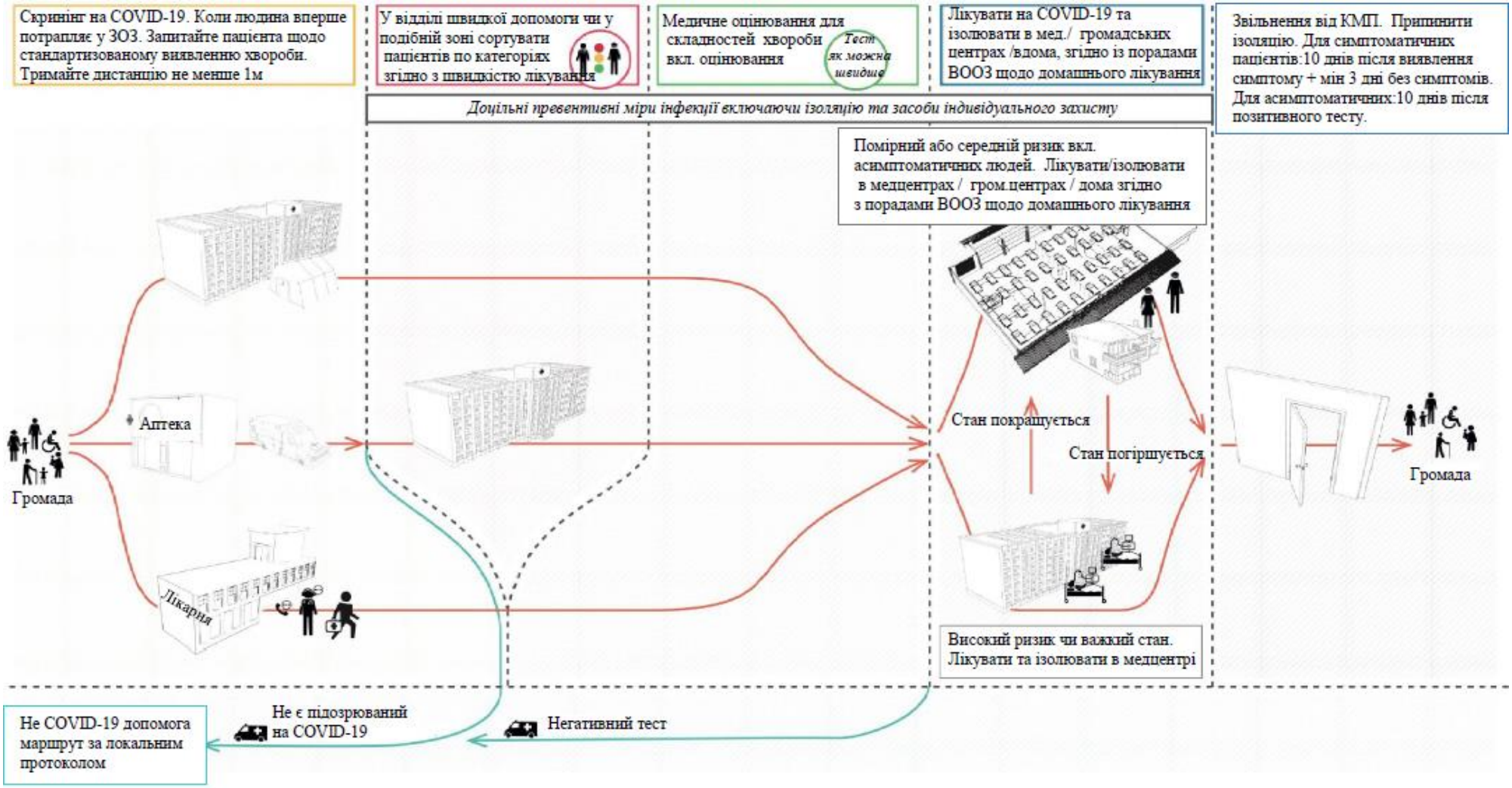
177. Holm SE, Mu K. Discharge Planning for the Elderly in Acute Care: The Perceptions of Experienced Occupational Therapists. Physical & Occupational Therapy In Geriatrics 2012;30(3):214-28. doi: 10.3109/02703181.2012.719601.
178. Q&A on COVID-19 and pregnancy and childbirth. Geneva: World Health Organization; 2020 (https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/question-and-answers-hub/q-a-detail/q-a-on-covid-19-pregnancy-and-childbirth, accessed 14 May 2020).
179. WHO releases first guideline on digital health interventions. Geneva: World Health Organization; 2020 (https://www.who.int/news-room/detail/17-04-2019-who-releases-first-guideline-on-digital-health-interventions, accessed 14 May 2020).
180. Safe abortion: technical and policy guidance for health systems. Second edition. Geneva: World Health Organization; 2012 (https://www.who.int/reproductivehealth/publications/unsafe_abortion/9789241548434/en/, accessed 20 May 2020).
181. WHO Consolidated Guideline on Self-Care Interventions for Health: Sexual and Reproductive Health and Rights. Geneva: World Health Organization; 2019 (https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/325480/9789241550550-eng.pdf?ua=1, accessed 14 May 2020).
182. WHO recommendations on antenatal care for a positive pregnancy experience. Geneva: World Health Organization; 2016 (https://www.who.int/reproductivehealth/publications/maternal_perinatal_health/anc-positive-pregnancy-experience/en/, accessed 14 May 2020).
183. WHO recommendations for induction of labour. Geneva: World Health Organization; 2011 (https://www.who.int/reproductivehealth/publications/maternal_perinatal_health/9789241501156/en/, accessed 14 May 2020).
184. WHO recommendations: intrapartum care for a positive childbirth experience. Geneva: World Health Organization; 2017 (https://www.who.int/reproductivehealth/publications/intrapartum-care-guidelines/en/, accessed 14 May 2020).
185. Chen H, Gou J, Wang C, Luo F, Yu x, Zhang W, et al. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. Lancet. 2020;395(10226):809-815.
186. Zhu H, Wang L, Fang C, Peng S, Zhang L, Chang G, et al. Clinical analysis of 10 neonates born to mothers with 2019-nCoV pneumonia. Transl Pediatr. 2020;9(1):51-60. Epub 2020/03/11.
187. Buonsenso D, Costa S, Sanguinetti M, Cattani P, Posteraro B, Marchetti S, et al. Neonatal Late Onset Infection with Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2. Am J Perinatol. 2020. Epub 2020/05/03.
188. Cui Y, Tian M, Huang D, Wang X, Huang Y, Fan L, et al. A 55-Day-Old Female Infant infected with COVID 19: presenting with pneumonia, liver injury, and heart damage. J Infect Dis. 2020. Epub 2020/03/18.
189. Dong L, Tian J, He S, Zhu C, Wang J, Liu C, et al. Possible Vertical Transmission of SARS-CoV-2 From an Infected Mother to Her Newborn. JAMA. 2020. Epub 2020/03/28.
190. Fan C, Lei D, Fang C, Li C, Wang M, Liu Y, et al. Perinatal Transmission of COVID-19 Associated SARS-CoV-2: Should We Worry? Clin Infect Dis. 2020. Epub 2020/03/18.
191. Ferrazzi E, Frigerio L, Savasi V, Vergani P, Prefumo F, Barresi S, et al. Vaginal delivery in SARS-CoV-2 infected pregnant women in Northern Italy: a retrospective analysis. BJOG. 2020. Epub 2020/04/28.
192. Seo G, Lee G, Kim MJ, Baek SH, Choi M, Ku KB, et al. Rapid Detection of COVID-19 Causative Virus (SARS-CoV-2) in Human Nasopharyngeal Swab Specimens Using Field-Effect Transistor-Based Biosensor. ACS Nano. 2020;14(4):5135-42. Epub 2020/04/16.
193. Kam KQ, Yung CF, Cui L, Lin Tzer Pin R, Mak TM, Maiwald M, et al. A Well Infant with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) with High Viral Load. Clin Infect Dis. 2020. Epub 2020/03/01.
194. Li Y, Zhao R, Zheng S, Chen X, Wang J, Sheng X, et al. Lack of Vertical Transmission of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2, China. Emerg Infect Dis. 2020;26(6). Epub 2020/03/07.
195. Wang S, Guo L, Chen L, Liu W, Cao Y, Zhang J, et al. A case report of neonatal COVID-19 infection in China. Clin Infect Dis. 2020. Epub 2020/03/13.
196. WHO Essential newborn care and breastfeeding. Geneva: World Health Organization; 2002 (https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/107481/e79227.pdf, accessed 14 May 2020).
197. Integrated care for older people (ICOPE): guidance for person-centred assessment and pathways in primary care. Geneva: World Health Organization; 2019 (https://www.who.int/ageing/publications/icope-handbook/en/, accessed 14 May 2020).
198. Mental health of older adults. Key facts. Geneva: World Health Organization; 2017 (https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/mental-health-of-older-adults, accessed 13 May 2020).
199. Disability considerations during the COVID-19 outbreak. Geneva: World Health Organization; 2020 (https://www.who.int/docs/default-source/documents/disability/covid-19-disability-briefing.pdf, accessed 14 May 2020).
200. WHO Guide Integrating palliative care and symptom relief into responses to humanitarian emergencies and crises. Geneva: World Health Organization; 2018 (https://www.who.int/publications-detail/integrating-palliative-care-and-symptom-relief-into-the-response-to-humanitarian-emergencies-and-crises, accessed 15 May 2020).
201. Krakauer EL, Daubman BR, Aloudat T, Bhadelia N, Black L, Janjanin S, et al. Palliative care needs of people affected by natural hazards, political or ethnic conflict, epidemics of life-threatening infections, and other humanitarian crises. In: Waldman E, Glass M, eds. A Field Manual for Palliative Care in Humanitarian Crises. New York: Oxford, 2020; pp. 4-13.

202. Mahler DA, Selecky PA, Harrod CG, Benditt JO, Carrieri-Kohlman V, Curtis JR, et al. American College of Chest Physicians consensus statement on the management of dyspnea in patients with advanced lung or heart disease. Chest. 2010;137(3):674-91. Epub 2010/03/06.
203. Q&A: Ethics and COVID-19: resource allocation and priority setting. Geneva: World Health Organization; 2020 (https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/question-and-answers-hub/q-a-detail/ethics-and-covid-19, accessed 14 May 2020).
204. Managing ethical issues in infectious disease outbreaks. Geneva: World Health Organization; 2016 (https://www.who.int/ethics/publications/infectious-disease-outbreaks/en/, accessed 13 May 2020).
205. COVID-19: Operational guidance for maintaining essential health services during an outbreak March 2020. Geneva: World Health Organization; 2020 (https://www.who.int/publications-detail/covid-19-operational-guidance-for-maintaining-essential-health-services-during-an-outbreak, accessed 13 May 2020).
206. Pfefferbaum B, North CS. Mental Health and the Covid-19 Pandemic. N Engl J Med. 2020. Epub 2020/04/14.
207. International guidelines for certification and classification (coding) of COVID-19 as cause of death. Based on ICD. International Statistical Classification of Diseases. Geneva: World Health Organization; 2020 (https://www.who.int/classifications/icd/Guidelines_Cause_of_Death_COVID-19.pdf?ua=1, accessed 15 May 2020).
208. Living mapping and living systematic review of Covid-19 studies [website]. Geneva: World Health Organization; 2020 (https://covid-nma.com/, accessed 20 May 2020).
209. Global COVID-19: clinical platform. Geneva: World Health Organization; 2020 (https://www.who.int/publications-detail/global-covid-19-clinical-platform-novel-coronavius-(-covid-19)-rapid-version, accessed 14 May 2020). 62 Clinical management of COVID-19: interim guidance
210. Severe Acute Respiratory Infection Data Tools. ISARIC; 2020 (https://isaric.tghn.org/protocols/severe-acute-respiratory-infection-data-tools/, accessed 21 May 2020).
211. “Solidarity” clinical trial for COVID-19 treatments. Geneva: World Health Organization; 2020 (https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/global-research-on-novel-coronavirus-2019-ncov/solidarity-clinical-trial-for-covid-19-treatments, accessed 14 May 2020).
211. Goligher EC, Tomlinson G, Hajage D, et al. Extracorporeal Membrane Oxygenation for Severe Acute Respiratory Distress Syndrome and Posterior Probability of Mortality Benefit in a Post Hoc Bayesian Analysis of a Randomized Clinical Trial. JAMA. 2018;320(21):2251–2259. doi:10.1001/jama.2018.14276.

ДОДАТКИ

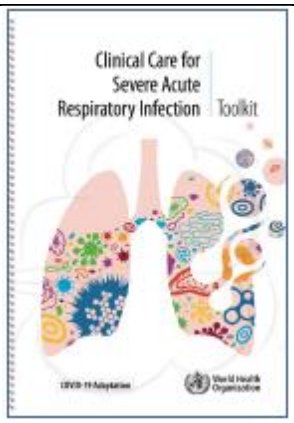
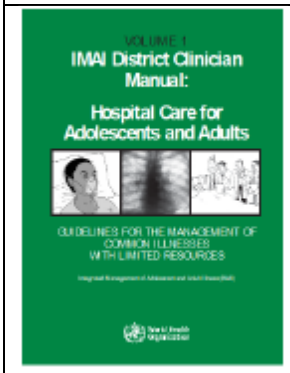
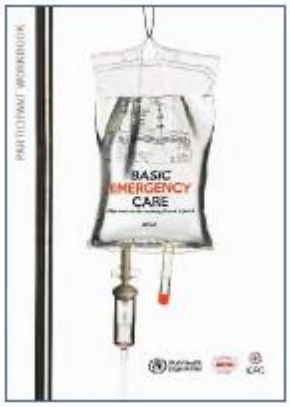
Додаток 1

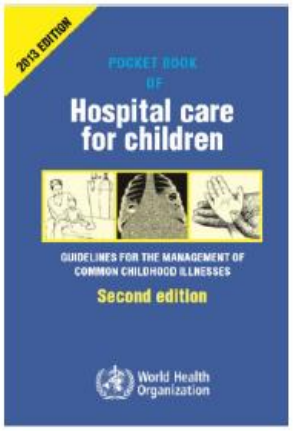
Клінічний маршрут пацієнта з COVID-19



Додаток 2

Ресурси для підтримки клінічного лікування COVID-19

	**Клінічна допомога при тяжких гострих респіраторних інфекціях: адаптація до COVID-19 (2020)** Цей набір інструментів призначений для лікарів, які працюють у лікарнях з екстреної медичної допомоги у країнах із низьким та середнім рівнем доходу, ведуть дорослих та дітей з гострою респіраторною інфекцією, включаючи важку пневмонію, гострий респіраторний дистрес-синдром, сепсис та септичний шок. Головна мета полягає у наданні деяких необхідних інструментів, які можуть бути використані для догляду за важкохворим пацієнтом від поступлення та до виписки з лікарні. https://www.who.int/publications-detail/clinical-care-of-severe-acute-respiratory-infections-tool-kit
	**Посібник для районного клінічного лікаря IMAI: лікарняна допомога для підлітків та дорослих. Настанови щодо лікування загальних захворювань з обмеженими ресурсами (2011)** Посібник створений для клініцистів, які працюють у районних лікарнях (лікарня, що надає первинну медичну допомогу), які діагностують та проводять лікування хворих підлітків та дорослих в умовах обмежених ресурсів. Він спрямований на підтримку клінічних міркувань та на надання ефективного клінічного підходу та протоколів для управління загальними та серйозними або потенційно небезпечними для життя станами в районних лікарнях. Цільова аудиторія - це лікарі, клінічні працівники, медичні працівники та старші медичні сестри. Посібник був розроблений для застосування як в умовах високого, так і низького рівня поширення ВІЛ. https://www.who.int/hiv/pub/imai/imai2011/en/
	**Основна екстрена допомога ВООЗ-МКЧХ: підхід до важко хворих та поранених (2018)** Розроблена ВООЗ та МКЧХ у співпраці з Міжнародною федерацією екстреної медицини, В основі навчального курсу з відкритим доступом для медичних працівників, які займаються важкими захворюваннями та травмами з обмеженими ресурсами. Пакет BEC включає робочий зошит для учасників та електронні колоди для кожного модуля. Інтегруючи настанови ВООЗ щодо екстреної тріації, оцінки та лікування (ETAT) для дітей та Інтегрованого лікування захворювань дорослих/ підлітків (IMAI), BEC навчає системному підходу до первинної оцінки та управління чутливими до часу станами, коли раннє втручання рятує життя. https://www.who.int/publications-detail/basic-emergency-care-approach-to-the-acutely-ill-and-injured

	**Кишенькова книга лікарняного догляду за дітьми: настанова щодо лікування поширених дитячих хвороб (друге видання) (2013)** Для використання лікарями, медсестрами та іншими медичними працівниками, які доглядають за дітьми у лікарнях першого рівня із основними лабораторними приміщеннями та необхідними ліками. Ці рекомендації зосереджуються на управлінні основними причинами дитячої смертності у більшості країн, що розвиваються, включаючи пневмонію, а також охоплюють загальні процедури, спостереження за пацієнтами та допоміжне лікування у відділеннях. https://www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/child_hospital_care/en/
	Киснева терапія для дітей (2016) Посібник для медичних працівників, який допоможе забезпечити кисневу терапію для дітей. Посібник зосереджується на наявності та клінічному застосуванні кисневої терапії для дітей у закладах охорони здоров'я, для керівників медичних установ, біомедичних інженерів та адміністраторів. Він стосується виявлення гіпоксемії, використання пульсоксиметрії, клінічного використання кисню, систем доставки та моніторингу пацієнтів на оксигенотерапії. Посібник також зосереджується на практичному використанні пульсоксиметрії, концентраторів кисню та балонів. http://www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/child-oxygen-therapy/en/
	Технічні характеристики концентраторів кисню (2015) Забезпечує огляд концентраторів кисню та технічних характеристик для вибору, закупівлі та забезпечення їх якості. Висвітлює мінімальні вимоги до експлуатаційних та технічних характеристик концентраторів кисню та супутнього обладнання, придатного для використання у медичних закладах. https://www.who.int/medical_devices/publications/tech_specs_oxygen-concentrators/en/
	Технічні специфікації та вказівки ВООЗ-ЮНІСЕФ для пристроїв для кисневої терапії (2019) Метою цього документа є розширення доступу до якісних продуктів для забезпечення постачання киснем, особливо у країнах з низьким та середнім рівнем доходу та в умовах обмежених ресурсів у країнах з усіма рівнями доходів. Вона має на меті підтримати міністерства охорони здоров'я у забезпеченні доступності до кисню, а також підвищити обізнаність щодо важливості відповідного вибору, заготівлі, обслуговування та використання медичних виробів, як капітального обладнання, так і пристроїв одноразового використання. https://www.who.int/medical_devices/publications/tech_specs_oxygen_therapy_devices/en/

Таблиця А3.1 Основний пакет паліативної допомоги: втручання, ліки, обладнання, людські ресурси та соціальна підтримка

Вхідні

Втручання	Препарати[a]	Обладнання	Людина та ресурси b	Соціальна опора
Профілактика та полегшення болю або інших фізичних страждань[c], гострих або хронічних, пов'язаних з COVID-19	- Амітриптилін, пероральний - Бісакодил (сенна), пероральний - Дексаметазон, пероральний та ін'єкційний - Діазепам, пероральний та ін'єкційний - Димедрол (хлорфенірамін, циклізин або дименгідринат), пероральний та ін'єкційний - Флуконазол, перорально - Флуоксетин, перорально - Фуросемід, пероральний та ін'єкційний - Галоперидол, пероральний та ін'єкційний - Гіосцину бутилбромід, пероральний та ін'єкційний - Ібупрофен (напроксен, диклофенак, або мелоксикам), пероральний - Лактулоза (сорбіт або поліетиленгліколь), перорально - Лоперамід, пероральний - Метоклопрамід, пероральний та ін'єкційний - Метронідазол, пероральний, для подрібнення для місцевого застосування - Морфін, пероральний для негайного вивільнення та ін'єкційний - Налоксон, ін'єкційний - Омепразол, пероральний	- Матраци, що знижують тиск - Назогастральний дренаж і зонди для годування - Сечові катетери - Сейф для зберігання опіоїдів - Ліхтарики з акумуляторними батареями (якщо немає доступу до електрики) - Підгузки для дорослих з бавовни та пластику	- Лікарі (з базовою підготовкою з паліативної допомоги)) - Медсестри (з базовим курсом паліативної допомоги) - Медичні громадські працівники (за наявності)	

Втручання	Препарати[a]	Обладнання	Людина та ресурси b	Соціальна опора
	- Ондансетрон, пероральний та ін’єкційний d - Кисень - Парацетамол, пероральний - Вазелін			
Профілактика та полегшення психологічних страждань[e] гострих або хронічних, пов'язаних з COVID-19	- Амітриптилін, пероральний - Дексаметазон, пероральний та ін’єкційний - Діазепам, пероральний та ін’єкційний Димедрол (хлорфенірамін, циклізин або дименгідринат), пероральний та ін’єкційний - Флуоксетин, пероральний - Галоперидол, пероральний та ін’єкційний - Лактулоза (сорбіт або поліетиленгліколь), пероральна	- Підгузки для дорослих з бавовни та пластику	- Лікарі (з базовою підготовкою з паліативної допомоги)) - Медсестри (з базовим курсом паліативної допомоги) - Соціальні працівники або психологи - Медичні громадські працівники (за наявності)	
Попередження та полегшення соціальних страждань, гострих та хронічних, пов'язаних з COVID-19			- Медичні громадські працівники (за наявності)	- Дохід та підтримка в натуральній формі f
Попередження та полегшення духовних страждань, пов'язаних з COVID-19			- Місцеві духовні радники	

a На основі типового переліку основних лікарських засобів ВООЗ (2015). Прийнятні альтернативні ліки в дужках: ()

b Лікарі можуть бути місцевими або іноземними, а можуть бути хірургами, анестезіологами, реаніматологами, інфекціоністами, педіатрами, лікарями загальної практики, спеціалістами з паліативної допомоги та іншими. Медичні сестри можуть включати медичних сестер-анестезіологів.

c Інші фізичні страждання включають задишку, слабкість, нудоту, блювання, лихоманку, діарею, запор, свербіж, кровотечі та рани.

d Лише у лікарнях, які проводять хіміо- або променеву терапію раку.
e Психологічні страждання включають тривогу, пригнічений настрій, розгубленість або марення, деменцію та всепоглинаючий смуток.
f Лише для пацієнтів, які живуть в умовах крайньої бідності, і для одного вихователя на одного пацієнта. Включає грошові перекази на покриття житла, навчання дітей у школі, транспортування до медичних закладів або витрати на поховання; пакунки з продуктами харчування; та інші поставки (ковдри, килимки для сну, взуття, мило, зубні щітки, зубна паста).
Джерело: Інтеграція паліативної допомоги та полегшення симптомів у відповіді на надзвичайні гуманітарні ситуації та кризи: настанова ВООЗ (2018).

Коментар робочої групи: *Димедрол – торгова назва лікарського засобу з МНН дифенгідрамін; лікарські засоби: хлорфенірамін, циклізин, станом на 31.12 2020 в Україні не зареєстровані*

Додаток 4

ШКАЛА SOFA: ОЦІНКА ОРГАННОЇ НЕДОСТАТНОСТІ

Оцінка органної недостатності і ризику смертності за шкалою SOFA (Sequential (Sepsis-related) Organ Failure Assessment).

1. Шкала враховує ступінь дисфункції 6 систем органів.
2. Оцінка повинна проводитися кожні 24 години з моменту поступлення і до моменту виписки.
3. Шкалу SOFA не слід застосовувати у дітей молодше 12 років.
4. Для введення значень використовується найгірший показник за 24 години.
5. Оцінка летальності за шкалою SOFA може бути використана як інформація для родичів пацієнта та у клінічних і статистичних дослідженнях.
6. Шкала SOFA не може бути використана для оцінки ступеня адекватності чи неадекватності інтенсивної терапії.

Шкала SOFA може бути використана у наступних випадках:

- Як міра прогресування недостатності окремих систем органів у динаміці;
- Як сума балів за один день у відділенні інтенсивної терапії та реанімації (ВРІТ);
- Як сума балів з найгіршими показниками за час перебування у ВРІТ;

Інтерпретація

Оцінка проводиться за наступними критеріями:

SOFA = сума балів всіх критеріїв.

1. PaO_2/FiO_2 (респіраторний індекс Карріко):
- ≥400 мм рт.ст. – 0 балів;
- 300 – 399 мм рт.ст. – 1 бал;
- 200 – 299 мм рт.ст. – 2 бали;
- 100 – 199 мм рт.ст. і ШВЛ – 3 бали;
- <100 мм рт.ст. і ШВЛ – 4 бали.

2. Тромбоцити:
- ≥150* 109/л – 0 балів;
- 100 – 149*109/л – 1 бал;
- 50 – 99*109/л – 2 бали;
- 20 – 49*109/л – 3 бали;
- <20*109/л – 4 бали.

3. Шкала коми Глазго:
- 13 – 14 – 1 бал;
- 10 – 12 – 2 бали;
- 6 – 9 – 3 бали;
- <6 – 4 бали.

4. Білірубін:
- >20 - 32 мкмоль/л – 1 бал;
- 33 – 101 мкмоль/л – 2 бали;
- 102 - 204 мкмоль/л – 3 бали;
- >204 мкмоль/л – 4 бали.

5. Середній АТ або потреба у вазопресорах:
- Відсутність гіпотензії – 0 балів;
- <70 мм. рт. ст – 1 бал;
- Вазопресори, дофамін ≤ 5 мкг/кг/хв або добутамін в будь-якій дозі – 2 бали;

- Вазопресори, дофамін > 5 мкг/кг/хв або епі- норепінефрин ≤ 0.1 мкг/кг/хв – 3 бали;
- Вазопресори, дофамін > 15 мкг/кг/хв або епі- норепінефрин > 0.1 мкг/кг/хв – 4 бали.

6. Креатинін або добовий діурез:
- <110 мкмоль/л – 0 балів;
- 110 - 170 мкмоль/л - 1 бал;
- 171 - 299 мкмоль/л - 2 бали;
- 300 - 440 мкмоль/л (або добовий діурез 200 - 499 мл) – 3 бали;
- >440 мкмоль/л (або добовий діурез <200 мл) – 4 бали.

Клінічними критеріями сепсису для пацієнтів у ВРІТ є збільшення балів за шкалою SOFA на 2 і більше (у порівнянні з попереднім значенням) плюс наявність інфекції.

Відмінність сепсису від інфекції полягає у відхиленні від норми або порушеною відповіддю організму в поєднанні з органної дисфункцією.

Додаток 5

Національна шкала раннього попередження (НШРП) для дорослих

ВООЗ. Клінічна Допомога при Важкій Гострій Респіраторній Інфекції. Інструментарій. Адаптовано до COVID-19. 2020.1

https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/333001/WHO-2019-nCoV-SARI-toolkit-2020.1-ukr.pdf?sequence=1&isAllowed=y

Шкала НШРП була розроблена Королівським медичним коледжем (Сполучене Королівство Великої Британії та Північної Ірландії) для покращення оцінки ступеня тяжкості захворювань пацієнтів у лікарняних і догоспітальних умовах. Будь ласка, дивіться всі матеріали, включно з постерами та навчальними матеріалами, на їх веб-сайті (https://www .rcplondon .ac .uk/projects/ outputs/national-early-warning-score-news-2).

Таблиця 1: Оціночна шкала НШРП

Фізіологічний параметр				**Оцінка**			
	3	**2**	**1**	**0**	**1**	**2**	**3**
Частота дихальних рухів (на хвилину)	≤8		9-11	12-20		21-24	≥25
SpO_2 Шкала 1 (%)	≤91	92–93	94-95	≥96			
SpO_2 Шкала 2 (%)	≤83	84–85	86-87	88-92 ≥93 на повітрі	93-94 на кисні	95-96 на кисні	≥97 на кисні
Повітря чи кисень?		**Кисень**		**Повітря**			
Систолічний артеріальний тиск (мм рт.ст.)	≤90	91–100	101-110	111-219			≥220
Пульс (уд. на хвилину)	≤40		41-50	51-90	91-110	111-130	≥131
Свідомість				**Притомний**			CVPU
Температура (°C)	≤35,0		35,1-36,0	36,1-38,0	38,1-39,0	≥39,1	

Джерело: Королівський медичний коледж (2017).

Таблиця 2: Порогові значення та тригери НШРП

Оцінка за НШРП	**Клінічний ризик**	**Реагування**
Сукупний бал 0–4	Низький	Реагування в палаті
Червоний бал Оцінка 3 за будь-яким окремим параметром	Низький-середній	Невідкладне реагування в палаті

Оцінка за НШРП	Клінічний ризик	Реагування
Сукупний бал 5-6	Середній	Основне порогове значення для невідкладного реагування*
Сукупний бал 7 і більше	Високий	Екстрене або невідкладне реагування**

* Реагування з боку лікаря або команди, компетентних в оцінці та лікуванні пацієнтів у гострих станах і розпізнаванні моменту, коли доцільна ескалація допомоги до рівня критичної.

** Команда з реагування також повинна включати персонал, який має навички допомоги в критичних станах, включно з контролем дихальних шляхів.

Джерело: Королівський медичний коледж (2017).

Таблиця 3: Клінічне реагування на порогові значення-тригери НШРП

<table>
<tr><th colspan="2">Оцінка за НШРП Частота моніторингу</th><th>Клінічне реагування</th></tr>
<tr><td colspan="2">0 Мінімум кожні 12 годин</td><td rowspan="5">• Продовжувати рутинний моніторинг за НШРП
• Повідомити старшій медичній сестрі, що має проводити оцінку стану пацієнта
• Старша медична сестра вирішує, чи необхідно збільшити частоту моніторингу
• Старша медична сестра має інформувати медичну команду, яка здійснює догляд за пацієнтом, яка проводить огляд і вирішує, чи необхідно підвищити рівень надання допомоги
• Старша медична сестра має негайно інформувати медичну команду, яка здійснює догляд за пацієнтом
• Старша медична сестра має запросити невідкладне проведення оцінки лікарем або командою з основними компетенціями щодо догляду за пацієнтами в гострих станах
• Надавати клінічну допомогу в закладі, що має засоби моніторингу
• Старша медична сестра має негайно інформувати медичну команду, яка здійснює догляд за пацієнтом - вона повинна включати спеціалістів принаймні на рівні лікаря-ординатора
• Оцінювання надзвичайних ситуацій командою, що має компетенції щодо надання допомоги пацієнтам у критичних станах, включаючи практикуючого(-их) лікаря(-ів) із передовими навичками контролю дихальних шляхів
• Розглянути можливість переведення до лікувально-профілактичного закладу рівня 2 або 3, тобто до палати інтенсивного догляду або до ВІТ
• Клінічна допомога в закладі, що має засоби моніторингу</td></tr>
<tr><td>Всього 1-4</td><td rowspan="4">Мінімум кожні 4-6 годин
Мінімум щогодини
Мінімум щогодини
Безперервний моніторинг життєвих показників</td></tr>
<tr><td>3 до одним параметром</td></tr>
<tr><td>Всього 5 або більше
Поріг невідкладного реагування</td></tr>
<tr><td>Всього 7 або більше
Поріг невідкладного реагування</td></tr>
</table>

Додаток 6

Педіатрична шкала раннього попередження
(ПШРП)

ВООЗ. Клінічна Допомога при Важкій Гострій Респіраторній Інфекції. Інструментарій. Адаптовано до COVID-19. 2020.1
https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/333001/WHO-2019-nCoV-SARI-toolkit-2020.1-ukr.pdf?sequence=1&isAllowed=y

Шкала застосовується для повідомлення персоналу загальних педіатричних відділень про те, що в дитини розвивається критичний стан. Систему підрахунку балів, можливо, треба відкалібрувати або скоригувати, якщо вона використовується за інших умов ніж ті, для яких вона була розроблена. Оцінка 8 або більше має 83% чутливість до розвитку невідкладних станів, включаючи можливу зупинку серця та дихання, та вказує на те, що дитина критично хвора та потребує негайного огляду лікарем, і що слід розглянути її переведення до спеціалізованого закладу.

Сім пунктів у лівій колонці слід оцінити та скласти разом.

		Оцінка окремого пункту			
Пункт	**Вікова група**	**0**	**1**	**2**	**4**
ЧСС (уд/хв .)	Від 0 до < 3 місяців	> 110 і < 150	≥ 150 або ≤ 110	≥ 180 або ≤ 90	≥ 190 або ≤ 80
	Від 3 до < 12 місяців	> 100 і < 150	≥ 150 або ≤ 100	≥ 170 або ≤ 80	≥ 180 або ≤ 70
	Від 1 до 4 років	> 90 і < 120	≥ 120 або ≤ 90	≥ 150 або ≤ 70	≥ 170 або ≤ 60
	Від 4 до 12 років	> 70 і < 110	≥ 110 або ≤ 70	≥ 130 або ≤ 60	≥ 150 або ≤ 50
	> 12 років	> 60 і < 100	≥ 100 або ≤ 60	≥ 120 або ≤ 50	≥ 140 або ≤ 40
САТ (мм рт .ст .)	Від 0 до < 3 місяців	> 60 і < 80	≥ 80 або ≤ 60	≥ 100 або ≤ 50	≥ 130 або ≤ 45
	Від 3 до < 12 місяців	> 80 і < 100	≥ 100 або ≤ 80	≥ 120 або ≤ 70	≥ 150 або ≤ 60
	від 1 до 4 років	> 90 і < 110	≥ 110 або ≤ 90	≥ 125 або ≤ 75	≥ 160 або ≤ 65
	Від 4 до 12 років	> 90 і < 120	≥ 120 або ≤ 90	≥ 140 або ≤ 80	≥ 170 або ≤ 70
	> 12 років	> 100 і < 130	≥ 130 або ≤ 100	≥ 150 або ≤ 85	≥ 190 або ≤ 75
Час НК		< 3 секунд			≥ 3 секунд
ЧД (вдихів/хв)	Від 0 до < 3 місяців	> 29 і < 61	≥ 61 або ≤ 29	≥ 81 або ≤ 19	≥ 91 або ≤ 15
	Від 3 до < 12 місяців	> 24 або < 51	≥ 51 або ≤ 24	≥ 71 або ≤ 19	≥ 81 або ≤ 15
	від 1 до 4 років	> 19 або < 41	≥ 41 або ≤ 19	≥ 61 або ≤ 15	≥ 71 або ≤ 12

Пункт	**Вікова група**	**0**	**1**	**2**	**4**
	Від 4 до 12 років	> 19 або < 31	≥ 31 або ≤ 19	≥ 41 або ≤ 14	≥ 51 або ≤ 10
	> 12 років	> 11 або < 17	≥ 17 або ≤ 11	≥ 23 або ≤ 10	≥ 30 або ≤ 9
Дихальні зусилля		нормальне	Слабко збільшене	Помірно збільшене	Сильно збільшене/будь-яке апное
SpO_2 (%)		> 94	Від 91 до 94	≤ 90	
Киснева терапія		Повітря в приміщенні		Будь-яке до < 4 л/хв або <50%	≥ 4 л/хв або ≥ 50%

Джерело: Parshuram et al (2011).
Примітки: Час НК - час наповнення капілярів; ЧСС - частот серцевих скорочень; ЧД - частота дихальних рухів; САТ - систолічний артеріальний тиск; SpO_2 - периферична киснева сатурація.

Додаток 7

Протокол управління COVID-19

Профілактика

- Вітамін С 500 мг два рази на день та кверцетин 250 мг на день
- Вітамін D3 1000-4000 од / день
- Комплекс вітамінів групи В
- Цинк 30-50 мг / добу
- Мелатонін (повільне вивільнення): починати з 0,3 мг і збільшити, якщо переноситься, до 2 мг на ніч
- Івермектин для постконтактної профілактики (200 мкг / кг негайно, потім повторіть на 3-й день) та профілактика у групах високого ризику (200 мкг / кг день 1, потім день 3 і потім кожні 4 тижні)

Пацієнти з легкими симптомами, які знаходяться вдома:

- Івермектин 150-200 мкг / кг на день за дві дози
- Вітамін С 500 мг два рази на день та кверцетин 250-500 мг двічі на день
- Вітамін D3 2000 - 4000 од / день
- Комплекс вітамінів групи В
- Цинк 75-100 мг / добу
- Мелатонін 6-10 мг на ніч (оптимальна доза невідома)
- Ацетилсаліцилова кислота (аспірин) 81-325мг / добу (якщо нема протипоказань)

У пацієнтів із симптомами рекомендується спостереження за допомогою домашньої пульсоксиметрії.

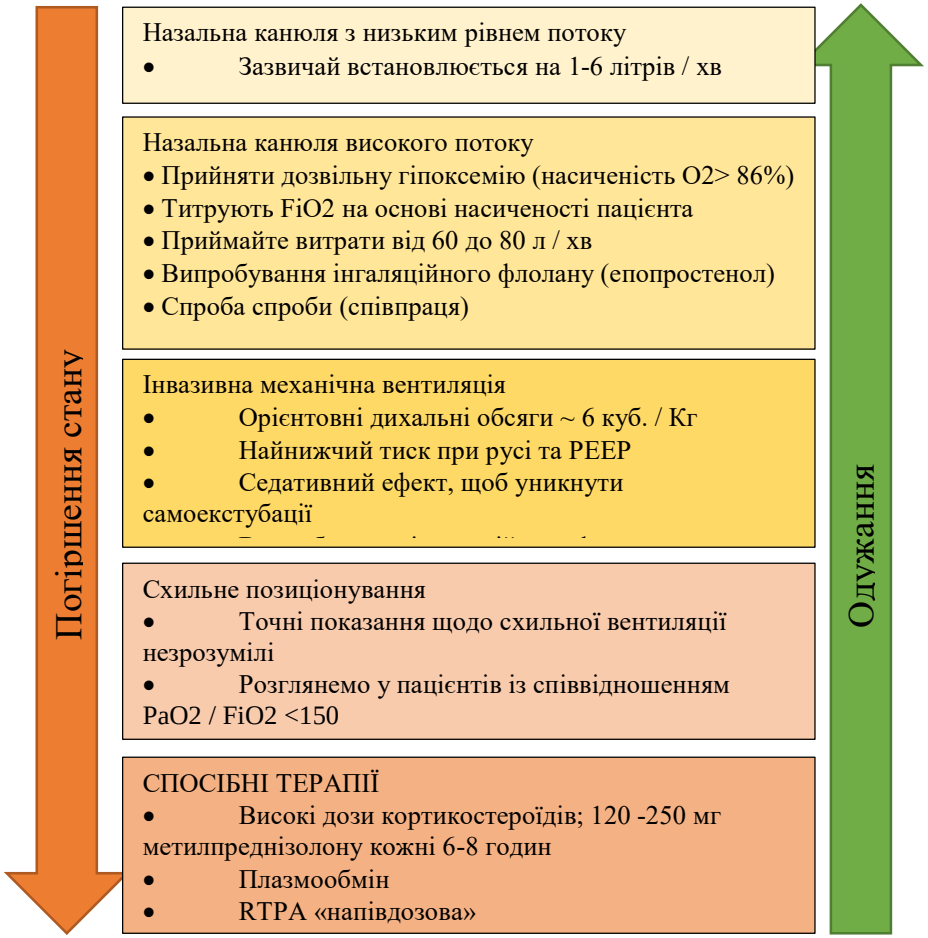
Амбулаторна десатурація нижче 94% вимагає госпіталізації

Пацієнти з легкими симптомами (лежачі):

- Івермектин 150-200 мкг / кг на день за дві дози
- Вітамін С 500 мг перорально кожні 6 годин та кверцетин 250-500 мг два рази на день (за наявності)
- Вітамін D3 20000 - 60000 мю разова пероральна доза. Кальцифедіол 200-500 мкг є альтернативою. Потім 20000 мю D3 (або 200 мкг кальцифедіолу) щотижня до виписки з лікарні.
- Комплекс вітамінів групи В
- Цинк 75-100 мг / добу
- Мелатонін 10 мг на ніч (оптимальна доза невідома)

Загальна схема підтримки дихання у пацієнтів із COVID-19

СПРОБУЙТЕ, ЩОБ МОЖЛИВО УНИКНУТИ ІНТУБАЦІЇ



- Метилпреднізолон 40 мг кожні 12 годин; збільшити до 80 мг q 12, якщо погана реакція
- Т/ф РАНО до відділення інтенсивної терапії для посилення респіраторних ознак / симптомів та десатурації артерій.

- Еноксапарин 60 мг щодня

Респіраторні симптоми (SOB; гіпоксія, що вимагає N / C ≥ 4 Lmin: приймати до відділення інтенсивної терапії):

Основне лікування («гасіння ШТОРМУ»)

1. Метилпреднізолон 80 мг навантажувальна доза, потім 40 мг кожні 12 годин протягом щонайменше 7 днів і до виведення із відділення інтенсивної терапії. У пацієнтів із поганою реакцією збільшуйте до 80-125 мг кожні 12 годин.
2. Аскорбінова кислота (вітамін С) 3 г внутрішньовенно кожні 6 годин протягом щонайменше 7 днів та / або до виведення із відділення інтенсивної терапії. Зверніть увагу на обережність при тестуванні глюкози POC
3. Повна антикоагуляція: якщо це не протипоказано, ми пропонуємо ПОВНУ антикоагуляцію (при надходженні до відділення інтенсивної терапії) еноксапарином, тобто 1 мг кг с / куб. Гепарин пропонується з CrCl <15 мл / хв.

Примітка: Дострокове припинення прийому аскорбінової кислоти та кортикостероїдів, ймовірно, призведе до ефекту відскоку.

Додаткові компоненти лікування (повний Монті)

4. Івермектин 150-200 мкг / кг на день за дві дози
5. Вітамін D3 20000 - 60000 мю разова пероральна доза. Кальцифедіол 200-500 мкг є альтернативою. Потім 20000 мю D3 (або 200 мкг кальцифедіолу) щотижня до виписки з лікарні.
6. Тіамін 200 мг в / в кожні 12 годин
7. Комплекс вітамінів групи В
8. Цинк 75-100 мг / добу
9. Мелатонін 10 мг на ніч (оптимальна доза невідома).
10. Аторвастатин 80 мг / добу
11. Ескалація дихальної підтримки; Див. Загальну схему підтримки дихання у пацієнтів з COVID-19.

Лікувальні заходи

- Обмін плазмою. Це слід враховувати у пацієнтів з прогресуючою недостатністю оксигенації, незважаючи на терапію кортикостероїдами. Пацієнтам може знадобитися до 5 обмінів.
- Високі дози кортикостероїдів;
- Болюс 250-500 мг / добу метилпреднізолону
- Половинна доза rTPA
- ECMO

Моніторинг:

- При надходженні: PCT, СРБ, BNP, тропоніни, феритин, співвідношення нейтрофілів та лімфоцитів, D-димер та Mg.
- Щодня: СРБ, ферритин, D-димер та PCT. СРБ та ферритин ретельно відстежують ступінь тяжкості захворювання (хоча ферритин має тенденцію відставати від СРБ).
- У пацієнтів, які отримують внутрішньовенний вітамін С, монітор глюкози Accu-Chek ™ POC призведе до фальшиво високих значень глюкози в крові. Тому для підтвердження рівня глюкози в крові рекомендується лабораторна глюкоза

Ведення після інтенсивної терапії

- Еноксапарин 40-60 мг с / к щодня
- Метилпреднізон 40 мг на добу, потім відучувати повільно
- Вітамін С 500 мг перорально
- Мелатонін 3-6 мг на ніч

Виписка після лікарні

1. Розширена тромбопрофілактика у пацієнтів високого ризику
2. Синдром після COVID-19
   - Розгляньте курс кортикостероїдів (керуючись СРБ)
   - Омега-3 жирні кислоти
   - Аторвастатин 40 мг щодня Мелатонін
   - Полівітаміни, включаючи комплекс В та вітамін D

Коментар робочої групи:

Робоча група вважає за доцільне навести скорочену версію протоколу інтенсивної допомоги при веденні пацієнтів з COVID-19, розробленого робочою групою Eastern Virginia Medical School (США), оновлення від 30.11.2020, яка може бути корисною в практичній роботі лікарів. Ознайомитись з повною версією протоколу можна на сайті Eastern Virginia Medical School за посиланням

https://www.evms.edu/media/evms_public/departments/internal_medicine/EVMS_Critical_Care_COVID-19_Protocol.pdf

ПОСИЛАННЯ ТА ЛІТЕРАТУРА 2

INTERIM CLINICAL GUIDANCE FOR ADULTS WITH SUSPECTED OR CONFIRMED COVID-19 IN BELGIUM 1 December 2020; Version 15 Addition 2 December 2020
https://covid-19.sciensano.be/sites/default/files/Covid19/COVID-19_InterimGuidelines_Treatment_ENG.pdf
1. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. The Lancet 2020; 395:1417–1418.
2. Organization WH. Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected: interim guidance, 13 March 2020. Published Online First: 2020.https://apps.who.int/iris/handle/10665/331446 (accessed 16 Mar2020).
3. Russell CD, Millar JE, Baillie JK. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019- nCoV lung injury. Lancet 2020; 395:473–475.
4. The RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 — Preliminary Report. N Engl J Med 2020; :NEJMoa2021436.
5. Investigators TWC for the R-C, Angus DC, Derde L, Al-Beidh F, Annane D, Arabi Y, et al. Effect of Hydrocortisone on Mortality and Organ Support in Patients With Severe COVID-19: The REMAPCAP COVID-19 Corticosteroid Domain Randomized Clinical Trial. JAMA Published Online First: 2 September 2020. doi:10.1001/jama.2020.17022
6. Tomazini BM, Maia IS, Cavalcanti AB, Berwanger O, Rosa RG, Veiga VC, et al. Effect of Dexamethasone on Days Alive and Ventilator-Free in Patients With Moderate or Severe Acute Respiratory Distress Syndrome and COVID-19: The CoDEX Randomized Clinical Trial. JAMA Published Online First: 2 September 2020. doi:10.1001/jama.2020.17021
7. Dequin P-F, Heming N, Meziani F, Plantefève G, Voiriot G, Badié J, et al. Effect of Hydrocortisone on 21-Day Mortality or Respiratory Support Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Randomized Clinical Trial. JAMA Published Online First: 2 September 2020. doi:10.1001/jama.2020.16761
8. Group TWREA for C-19 T (REACT) W, Sterne JAC, Murthy S, Diaz JV, Slutsky AS, Villar J, et al. Association Between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Meta-analysis. JAMA Published Online First: 2 September 2020. doi:10.1001/jama.2020.17023
9. Prescott HC, Rice TW. Corticosteroids in COVID-19 ARDS: Evidence and Hope During the Pandemic. JAMA Published Online First: 2 September 2020. doi:10.1001/jama.2020.16747
10. Stauffer WM, Alpern JD, Walker PF. COVID-19 and Dexamethasone: A Potential Strategy to Avoid Steroid-Related Strongyloides Hyperinfection. JAMA 2020; 324:623–624.
11. Williamson BN, Feldmann F, Schwarz B, Meade-White K, Porter DP, Schulz J, et al. Clinical benefit of remdesivir in rhesus macaques infected with SARS-CoV-2. Nature 2020; :1–7.
12. Wang Y, Zhang D, Du G, Du R, Zhao J, Jin Y, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. The Lancet 2020; 0. doi:10.1016/S0140-6736(20)31022-9
13. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 — Final Report. N Engl J Med 2020; :NEJMoa2007764.
14. Goldman JD, Lye DCB, Hui DS, Marks KM, Bruno R, Montejano R, et al. Remdesivir for 5 or 10 Days in Patients with Severe Covid-19. New England Journal of Medicine 2020; 0:null.
15. Spinner CD, Gottlieb RL, Criner GJ, López JRA, Cattelan AM, Viladomiu AS, et al. Effect of Remdesivir vs Standard Care on Clinical Status at 11 Days in Patients With Moderate COVID-19: A Randomized Clinical Trial. JAMA 2020; 324:1048–1057.
16. McCreary EK, Angus DC. Efficacy of Remdesivir in COVID-19. JAMA 2020; 324:1041. 22
17. Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. Cell Research 2020; :1–3.
18. Yao X, Ye F, Zhang M, Cui C, Huang B, Niu P, et al. In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). Clin Infect Dis Published Online First: 9 March 2020. doi:10.1093/cid/ciaa237
19. Geleris J, Sun Y, Platt J, Zucker J, Baldwin M, Hripcsak G, et al. Observational Study of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. N Engl J Med Published Online First: 7 May 2020. doi:10.1056/NEJMoa2012410
20. Tang W, Cao Z, Han M, Wang Z, Chen J, Sun W, et al. Hydroxychloroquine in patients with mainly mild to moderate coronavirus disease 2019: open label, randomised controlled trial. BMJ 2020; 369. doi:10.1136/bmj.m1849
21. Mahévas M, Tran V-T, Roumier M, Chabrol A, Paule R, Guillaud C, et al. Clinical efficacy of hydroxychloroquine in patients with covid-19 pneumonia who require oxygen: observational comparative study using routine care data. BMJ 2020; 369. doi:10.1136/bmj.m1844
22. Rosenberg ES, Dufort EM, Udo T, Wilberschied LA, Kumar J, Tesoriero J, et al. Association of Treatment With Hydroxychloroquine or Azithromycin With In-Hospital Mortality in Patients With COVID-19 in New York State. JAMA Published Online First: 11 May 2020. doi:10.1001/jama.2020.8630
23. Magagnoli J, Narendran S, Pereira F, Cummings TH, Hardin JW, Sutton SS, et al. Outcomes of Hydroxychloroquine Usage in United States Veterans Hospitalized with COVID-19. Med (N Y) Published Online First: 5 June 2020. doi:10.1016/j.medj.2020.06.001

24. Catteau L, Dauby N, Montourcy M, Bottieau E, Hautekiet J, Goetghebeur E, et al. Low-dose hydroxychloroquine therapy and mortality in hospitalised patients with COVID-19: a nationwide observational study of 8075 participants. International Journal of Antimicrobial Agents 2020; :106144.
25. Arshad S, Kilgore P, Chaudhry ZS, Jacobsen G, Wang DD, Huitsing K, et al. Treatment with hydroxychloroquine, azithromycin, and combination in patients hospitalized with COVID-19. International Journal of Infectious Diseases 2020; 97:396–403.
26. Mikami T, Miyashita H, Yamada T, Harrington M, Steinberg D, Dunn A, et al. Risk Factors for Mortality in Patients with COVID-19 in New York City. J Gen Intern Med 2020; :1–10.
27. Castelnuovo AD, Costanzo S, Antinori A, Berselli N, Blandi L, Bruno R, et al. Use of hydroxychloroquine in hospitalised COVID-19 patients is associated with reduced mortality: Findings from the observational multicentre Italian CORIST study. European Journal of Internal Medicine Published Online First: 25 August 2020. doi:10.1016/j.ejim.2020.08.019
28. Group TRC. Effect of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. New England Journal of Medicine Published Online First: 8 October 2020. doi:10.1056/NEJMoa2022926
29. Cavalcanti AB, Zampieri FG, Rosa RG, Azevedo LCP, Veiga VC, Avezum A, et al. Hydroxychloroquine with or without Azithromycin in Mild-to-Moderate Covid-19. New England Journal of Medicine 2020; 0:null.
30. Skipper CP, Pastick KA, Engen NW, Bangdiwala AS, Abassi M, Lofgren SM, et al. Hydroxychloroquine in Nonhospitalized Adults With Early COVID-19. Annals of Internal Medicine Published Online First: 16 July 2020. doi:10.7326/M20-4207
31. Mitjà O, Corbacho-Monné M, Ubals M, Tebe C, Peñafiel J, Tobias A, et al. Hydroxychloroquine for Early Treatment of Adults with Mild Covid-19: A Randomized-Controlled Trial. Clin Infect Dis Published Online First: 16 July 2020. doi:10.1093/cid/ciaa1009 23
32. Mitjà O, Corbacho-Monné M, Ubals M, Alemany A, Suñer C, Tebé C, et al. A Cluster-Randomized Trial of Hydroxychloroquine for Prevention of Covid-19. New England Journal of Medicine 2020; 0:null.
33. Rosenke K, Jarvis MA, Feldmann F, Schwarz B, Okumura A, Lovaglio J, et al. Hydroxychloroquine Proves Ineffective in Hamsters and Macaques Infected with SARS-CoV-2. bioRxiv 2020; :2020.06.10.145144.
34. Emerging preclinical evidence does not support broad use of hydroxychloroquine in COVID-19 patients | Nature Communications. https://www.nature.com/articles/s41467-020-17907-w (accessed 18 Sep2020).
35. Kaptein SJF, Jacobs S, Langendries L, Seldeslachts L, Horst S ter, Liesenborghs L, et al. Favipiravir at high doses has potent antiviral activity in SARS-CoV-2−infected hamsters, whereas hydroxychloroquine lacks activity. PNAS Published Online First: 9 October 2020. doi:10.1073/pnas.2014441117
36. Maisonnasse P, Guedj J, Contreras V, Behillil S, Solas C, Marlin R, et al. Hydroxychloroquine use against SARS-CoV-2 infection in non-human primates. Nature 2020; 585:584–587.
37. Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, et al. A Trial of Lopinavir–Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. N Engl J Med 2020; :NEJMoa2001282.
38. Osborne V, Davies M, Lane S, Evans A, Denyer J, Dhanda S, et al. Lopinavir-Ritonavir in the Treatment of COVID-19: A Dynamic Systematic Benefit-Risk Assessment. Drug Saf Published Online First: 23 June 2020. doi:10.1007/s40264-020-00966-9
39. Horby PW, Mafham M, Bell JL, Linsell L, Staplin N, Emberson J, et al. Lopinavir–ritonavir in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. The Lancet 2020; 0. doi:10.1016/S0140-6736(20)32013-4
40. Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. Cell Research 2020; :2019–2021.
41. Shiraki K, Daikoku T. Favipiravir, an anti-influenza drug against life-threatening RNA virus infections. Pharmacology & Therapeutics 2020; 209:107512.
42. Cai Q, Yang M, Liu D, Chen J, Shu D, Xia J, et al. Experimental Treatment with Favipiravir for COVID19: An Open-Label Control Study. Engineering Published Online First: 2020. doi:10.1016/j.eng.2020.03.007
43. Ivashchenko AA, Dmitriev KA, Vostokova NV, Azarova VN, Blinow AA, Egorova AN, et al. AVIFAVIR for Treatment of Patients with Moderate COVID-19: Interim Results of a Phase II/III Multicenter Randomized Clinical Trial. Clin Infect Dis Published Online First: 9 August 2020. doi:10.1093/cid/ciaa1176
44. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. Cell 2020; 181:271-280.e8.
45. Gautret P, Lagier J-C, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Sevestre J, et al. Clinical and microbiological effect of a combination of hydroxychloroquine and azithromycin in 80 COVID-19 patients with at least a six-day follow up: A pilot observational study. Travel Medicine and Infectious Disease 2020; :101663.
46. Yuan S, Chan CC-Y, Chik KK-H, Tsang JO-L, Liang R, Cao J, et al. Broad-Spectrum Host-Based Antivirals Targeting the Interferon and Lipogenesis Pathways as Potential Treatment Options for the Pandemic Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Viruses 2020; 12. doi:10.3390/v12060628
47. Hung IF-N, Lung K-C, Tso EY-K, Liu R, Chung TW-H, Chu M-Y, et al. Triple combination of interferon beta-1b, lopinavir-ritonavir, and ribavirin in the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19: an open-label, randomised, phase 2 trial. Lancet 2020; 395:1695–1704. 24
48. Rahmani H, Davoudi-Monfared E, Nourian A, Khalili H, Hajizadeh N, Jalalabadi NZ, et al. Interferon β-1b in treatment of severe COVID-19: A randomized clinical trial. Int Immunopharmacol 2020; 88:106903.

49. Davoudi-Monfared E, Rahmani H, Khalili H, Hajiabdolbaghi M, Salehi M, Abbasian L, et al. A Randomized Clinical Trial of the Efficacy and Safety of Interferon β-1a in Treatment of Severe COVID-19. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 2020; 64. doi:10.1128/AAC.01061-20
50. Consortium WS trial, Pan H, Peto R, Karim QA, Alejandria M, Henao-Restrepo AM, et al. Repurposed antiviral drugs for COVID-19 –interim WHO SOLIDARITY trial results. medRxiv 2020; :2020.10.15.20209817.
51 Huang Y-Q, Tang S-Q, Xu X-L, Zeng Y-M, He X-Q, Li Y, et al. No Statistically Apparent Difference in Antiviral Effectiveness Observed Among Ribavirin Plus Interferon-Alpha, Lopinavir/Ritonavir Plus Interferon-Alpha, and Ribavirin Plus Lopinavir/Ritonavir Plus Interferon-Alpha in Patients With Mild to Moderate Coronavirus Disease 2019: Results of a Randomized, Open-Labeled Prospective Study. Front Pharmacol 2020; 11. doi:10.3389/fphar.2020.01071
52. Zhou Q, Chen V, Shannon CP, Wei X-S, Xiang X, Wang X, et al. Interferon-α2b Treatment for COVID19. Front Immunol 2020; 11. doi:10.3389/fimmu.2020.01061
53. Del Valle DM, Kim-Schulze S, Huang H-H, Beckmann ND, Nirenberg S, Wang B, et al. An inflammatory cytokine signature predicts COVID-19 severity and survival. Nature Medicine 2020; 26:1636–1643.
54. Webb BJ, Peltan ID, Jensen P, Hoda D, Hunter B, Silver A, et al. Clinical criteria for COVID-19- associated hyperinflammatory syndrome: a cohort study. The Lancet Rheumatology 2020; 2:e754– e763.
55. Alzghari SK, Acuña VS. Supportive Treatment with Tocilizumab for COVID-19: A Systematic Review. J Clin Virol 2020; 127:104380.
56. Xu X, Han M, Li T, Sun W, Wang D, Fu B, et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. PNAS Published Online First: 29 April 2020. doi:10.1073/pnas.2005615117
57. Stone JH, Frigault MJ, Serling-Boyd NJ, Fernandes AD, Harvey L, Foulkes AS, et al. Efficacy of Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19. New England Journal of Medicine Published Online First: 21 October 2020. doi:10.1056/NEJMoa2028836
58. Salvarani C, Dolci G, Massari M, Merlo DF, Cavuto S, Savoldi L, et al. Effect of Tocilizumab vs Standard Care on Clinical Worsening in Patients Hospitalized With COVID-19 Pneumonia: A Randomized Clinical Trial. JAMA Intern Med Published Online First: 20 October 2020. doi:10.1001/jamainternmed.2020.6615
59. Hermine O, Mariette X, Tharaux P-L, Resche-Rigon M, Porcher R, Ravaud P, et al. Effect of Tocilizumab vs Usual Care in Adults Hospitalized With COVID-19 and Moderate or Severe Pneumonia: A Randomized Clinical Trial. JAMA Intern Med Published Online First: 20 October 2020. doi:10.1001/jamainternmed.2020.6820 .
60. Valk SJ, Piechotta V, Chai KL, Doree C, Monsef I, Wood EM, et al. Convalescent plasma or hyperimmune immunoglobulin for people with COVID-19: a rapid review. Cochrane Database of Systematic Reviews Published Online First: 2020. doi:10.1002/14651858.CD013600
61. Shen C, Wang Z, Zhao F, Yang Y, Li J, Yuan J, et al. Treatment of 5 Critically Ill Patients With COVID19 With Convalescent Plasma. JAMA Published Online First: 27 March 2020. doi:10.1001/jama.2020.4783
62. Li L, Zhang W, Hu Y, Tong X, Zheng S, Yang J, et al. Effect of Convalescent Plasma Therapy on Time to Clinical Improvement in Patients With Severe and Life-threatening COVID-19: A Randomized Clinical Trial. JAMA Published Online First: 3 June 2020. doi:10.1001/jama.2020.10044 25
63. Agarwal A, Mukherjee A, Kumar G, Chatterjee P, Bhatnagar T, Malhotra P, et al. Convalescent plasma in the management of moderate covid-19 in adults in India: open label phase II multicentre randomised controlled trial (PLACID Trial). BMJ 2020; 371:m3939.
64. Gharbharan A, Jordans CCE, GeurtsvanKessel C, Hollander JG den, Karim F, Mollema FPN, et al. Convalescent Plasma for COVID-19. A randomized clinical trial. medRxiv 2020; :2020.07.01.20139857.
65. Simonovich VA, Burgos Pratx LD, Scibona P, Beruto MV, Vallone MG, Vázquez C, et al. A Randomized Trial of Convalescent Plasma in Covid-19 Severe Pneumonia. New England Journal of Medicine 2020; 0:null.
66. Hueso T. Convalescent plasma therapy for B-cell–depleted patients with protracted COVID-19. ; :6.
67. Renn A, Fu Y, Hu X, Hall MD, Simeonov A. Fruitful Neutralizing Antibody Pipeline Brings Hope To Defeat SARS-Cov-2. Trends in Pharmacological Sciences 2020; 0. doi:10.1016/j.tips.2020.07.004
68. Marovich M, Mascola JR, Cohen MS. Monoclonal Antibodies for Prevention and Treatment of COVID19. JAMA 2020; 324:131–132.
69. Ishii K, Hasegawa H, Nagata N, Ami Y, Fukushi S, Taguchi F, et al. Neutralizing antibody against severe acute respiratory syndrome (SARS)-coronavirus spike is highly effective for the protection of mice in the murine SARS model. Microbiology and Immunology 2009; 53:75–82.
70. Chen P, Nirula A, Heller B, Gottlieb RL, Boscia J, Morris J, et al. SARS-CoV-2 Neutralizing Antibody LYCoV555 in Outpatients with Covid-19. New England Journal of Medicine 2020; 0:null.
71. Rajter JC, Sherman MS, Fatteh N, Vogel F, Sacks J, Rajter J-J. Use of Ivermectin Is Associated With Lower Mortality in Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019. Chest Published Online First: 13 October 2020. doi:10.1016/j.chest.2020.10.009
72.. Mancia G, Rea F, Ludergnani M, Apolone G, Corrao G. Renin–Angiotensin–Aldosterone System Blockers and the Risk of Covid-19. New England Journal of Medicine 2020; 382:2431–2440.
73. Reynolds HR, Adhikari S, Pulgarin C, Troxel AB, Iturrate E, Johnson SB, et al. Renin–Angiotensin– Aldosterone System Inhibitors and Risk of Covid-19. New England Journal of Medicine 2020; 382:2441–2448.
74. Qiao J. What are the risks of COVID-19 infection in pregnant women? The Lancet 2020; 395:760–762.

75. Burwick RM, Yawetz S, Stephenson KE, Collier A-RY, Sen P, Blackburn BG, et al. Compassionate Use of Remdesivir in Pregnant Women with Severe Covid-19. Clin Infect Dis doi:10.1093/cid/ciaa1466
76. Thorlund K, Dron L, Park J, Hsu G, Forrest JI, Mills EJ. A real-time dashboard of clinical trials for COVID19. The Lancet Digital Health Published Online First: 24 April 2020. doi:10.1016/S2589-7500(20)30086-8
77.. Agostini ML, Andres EL, Sims AC, Graham RL, Sheahan TP, Lu X, et al. Coronavirus Susceptibility to the Antiviral Remdesivir (GS-5734) Is Mediated by the Viral Polymerase and the Proofreading Exoribonuclease. mBio 2018; 9. doi:10.1128/mBio.00221-18
78 Sheahan TP, Sims AC, Graham RL, Menachery VD, Gralinski LE, Case JB, et al. Broad-spectrum antiviral GS-5734 inhibits both epidemic and zoonotic coronaviruses. Sci Transl Med 2017; 9:eaal3653.
79. Sheahan TP, Sims AC, Leist SR, Schäfer A, Won J, Brown AJ, et al. Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV. Nat Commun 2020; 11:222. 26
80. Gordon CJ, Tchesnokov EP, Feng JY, Porter DP, Gotte M. The antiviral compound remdesivir potently inhibits RNA-dependent RNA polymerase from Middle East respiratory syndrome coronavirus. J Biol Chem 2020; :jbc.AC120.013056.
81. Brown AJ, Won JJ, Graham RL, Dinnon KH, Sims AC, Feng JY, et al. Broad spectrum antiviral remdesivir inhibits human endemic and zoonotic deltacoronaviruses with a highly divergent RNA dependent RNA polymerase. Antiviral Res 2019; 169:104541.
82. Vincent MJ, Bergeron E, Benjannet S, Erickson BR, Rollin PE, Ksiazek TG, et al. Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread. Virology Journal 2005; 2:69.
83. Keyaerts E, Vijgen L, Maes P, Neyts J, Van Ranst M. In vitro inhibition of severe acute respiratory syndrome coronavirus by chloroquine. Biochem Biophys Res Commun 2004; 323:264–268.
84. de Wilde AH, Jochmans D, Posthuma CC, Zevenhoven-Dobbe JC, van Nieuwkoop S, Bestebroer TM, et al. Screening of an FDA-Approved Compound Library Identifies Four Small-Molecule Inhibitors of Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Replication in Cell Culture. Antimicrob Agents Chemother 2014; 58:4875–4884.
85. Barnard DL, Day CW, Bailey K, Heiner M, Montgomery R, Lauridsen L, et al. Evaluation of immunomodulators, interferons and known in vitro SARS-coV inhibitors for inhibition of SARS-coV replication in BALB/c mice. Antivir Chem Chemother 2006; 17:275–284.
86. Biot C, Daher W, Chavain N, Fandeur T, Khalife J, Dive D, et al. Design and Synthesis of Hydroxyferroquine Derivatives with Antimalarial and Antiviral Activities. J Med Chem 2006; 49:2845– 2849.
87. Gautret P, Lagier J-C, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. International Journal of Antimicrobial Agents 2020; :105949.
88. Chen F, Chan KH, Jiang Y, Kao RYT, Lu HT, Fan KW, et al. In vitro susceptibility of 10 clinical isolates of SARS coronavirus to selected antiviral compounds. J Clin Virol 2004; 31:69–75.
89. Yamamoto N, Yang R, Yoshinaka Y, Amari S, Nakano T, Cinatl J, et al. HIV protease inhibitor nelfinavir inhibits replication of SARS-associated coronavirus. Biochem Biophys Res Commun 2004; 318:719– 725.
90. Chu CM, Cheng VCC, Hung IFN, Wong MML, Chan KH, Chan KS, et al. Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings. Thorax 2004; 59:252–256.
91. Chan JFW, Chan K-H, Kao RYT, To KKW, Zheng B-J, Li CPY, et al. Broad-spectrum antivirals for the emerging Middle East respiratory syndrome coronavirus. Journal of Infection 2013; 67:606–616.
92. Chan JF-W, Yao Y, Yeung M-L, Deng W, Bao L, Jia L, et al. Treatment With Lopinavir/Ritonavir or Interferon-β1b Improves Outcome of MERS-CoV Infection in a Nonhuman Primate Model of Common Marmoset. J Infect Dis 2015; 212:1904–1913.
93. The Efficacy of Lopinavir Plus Ritonavir and Arbidol Against Novel Coronavirus Infection - Full Text View - ClinicalTrials.gov. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04252885 (accessed 24 Mar2020).
94. Delang L, Abdelnabi R, Neyts J. Favipiravir as a potential countermeasure against neglected and emerging RNA viruses. Antiviral Research 2018; 153:85–94.
95.. Furuta Y, Komeno T, Nakamura T. Favipiravir (T-705), a broad spectrum inhibitor of viral RNA polymerase. Proceedings of the Japan Academy, Series B 2017; 93:449–463.
96. Zhou Y, Vedantham P, Lu K, Agudelo J, Carrion R, Nunneley JW, et al. Protease inhibitors targeting coronavirus and filovirus entry. Antiviral Research 2015; 116:76–84. 27
97. Zumla A, Chan JFW, Azhar EI, Hui DSC, Yuen K-Y. Coronaviruses — drug discovery and therapeutic options. Nature Reviews Drug Discovery 2016; 15:327–347.
98. Clementi N, Ferrarese R, Criscuolo E, Diotti RA, Castelli M, Scagnolari C, et al. Interferon-β-1a Inhibition of Severe Acute Respiratory Syndrome–Coronavirus 2 In Vitro When Administered After Virus Infection. J Infect Dis 2020; 222:722–725.
99. Haagmans BL, Kuiken T, Martina BE, Fouchier RAM, Rimmelzwaan GF, van Amerongen G, et al. Pegylated interferon-alpha protects type 1 pneumocytes against SARS coronavirus infection in macaques. Nat Med 2004; 10:290–293.
100. Falzarano D, de Wit E, Rasmussen AL, Feldmann F, Okumura A, Scott DP, et al. Treatment with interferon-α2b and ribavirin improves outcome in MERS-CoV-infected rhesus macaques. Nat Med 2013; 19:1313–1317.

Infectious Diseases Society of America. Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19. **https://www.idsociety.org/globalassets/idsa/practice-guidelines/covid-19/treatment/idsa-covid-19-gl-tx-and-mgmt-v3.5.1.pdf Оновлення 02.12.20**

1. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. N Engl J Med 2020.
2. World Health Organization. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation Report - 75. Geneva: World Health Organization, 2020 4 April.
3. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. JAMA 2020.
4. Morgan RL, Florez I, Falavigna M, et al. Development of rapid guidelines: 3. GINMcMaster Guideline Development Checklist extension for rapid recommendations. Health Res Policy Syst 2018; 16(1): 63.
5. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al. GRADE guidelines: 2. Framing the question and deciding on important outcomes. J Clin Epidemiol 2011; 64(4): 395-400.
6. U.S. Food and Drug Administration. What is a Serious Adverse Event? Available at: https://www.fda.gov/safety/reporting-serious-problems-fda/what-serious-adverseevent. Accessed 19 June 2020.
7. National Institute for Health and Care Excellence. Scoping. Interim process and methods for developing rapid guidelines on COVID-19 (PMG35). London: National Institute for Health and Care Excellence, 2020.
8. Wallace BC, Dahabreh IJ, Trikalinos TA, Lau J, Trow P, Schmid CH. Closing the gap between methodologists and end-users: R as a computational back-end. J Stat Softw 2012; 49(5): 1-15.
9. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, et al. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. 2 ed. Chichester (UK): John Wiley & Sons, 2019.
10. Sterne JA, Hernan MA, Reeves BC, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in nonrandomised studies of interventions. BMJ 2016; 355: i4919.
11. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. J Clin Epidemiol 2011; 64(4): 383-94.
12. GRADEpro GDT. GRADEpro Guideline Development Tool [Software]. McMaster University, 2015 (developed by Evidence Prime, Inc.). Available at: https://gradepro.org/.
13. Ben-Zvi I, Kivity S, Langevitz P, Shoenfeld Y. Hydroxychloroquine: from malaria to autoimmunity. Clin Rev Allergy Immunol 2012; 42(2): 145-53.
14. Keyaerts E, Vijgen L, Maes P, Neyts J, Van Ranst M. In vitro inhibition of severe acute respiratory syndrome coronavirus by chloroquine. Biochem Biophys Res Commun 2004; 323(1): 264-8. Last updated December 2, 2020 and posted online at www.idsociety.org/COVID19guidelines. Please check website for most updated version of these guidelines. Version 3.5.1
15. Dyall J, Coleman CM, Hart BJ, et al. Repurposing of clinically developed drugs for treatment of Middle East respiratory syndrome coronavirus infection. Antimicrob Agents Chemother 2014; 58(8): 4885-93.
16. Wang M, Cao R, Zhang L, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. Cell Res 2020; 30(3): 269-71.
17. Yao X, Ye F, Zhang M, et al. In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). Clin Infect Dis 2020.
18. Vincent MJ, Bergeron E, Benjannet S, et al. Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread. Virol J 2005; 2: 69.
19. Gautret P, Lagier JC, Parola P, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. Int J Antimicrob Agents 2020: 105949.
20. Li C, Zu S, Deng YQ, et al. Azithromycin Protects against Zika virus Infection by Upregulating virus-induced Type I and III Interferon Responses. Antimicrob Agents Chemother 2019.
21. Kouznetsova J, Sun W, Martinez-Romero C, et al. Identification of 53 compounds that block Ebola virus-like particle entry via a repurposing screen of approved drugs. Emerg Microbes Infect 2014; 3(12): e84.
22. Gielen V, Johnston SL, Edwards MR. Azithromycin induces anti-viral responses in bronchial epithelial cells. Eur Respir J 2010; 36(3): 646-54.
23. Tyteca D, Van Der Smissen P, Mettlen M, et al. Azithromycin, a lysosomotropic antibiotic, has distinct effects on fluid-phase and receptor-mediated endocytosis, but does not impair phagocytosis in J774 macrophages. Exp Cell Res 2002; 281(1): 86-100.
24. Menzel M, Akbarshahi H, Bjermer L, Uller L. Azithromycin induces anti-viral effects in cultured bronchial epithelial cells from COPD patients. Sci Rep 2016; 6: 28698.
25. Takizawa H, Desaki M, Ohtoshi T, et al. Erythromycin suppresses interleukin 6 expression by human bronchial epithelial cells: a potential mechanism of its antiinflammatory action. Biochem Biophys Res Commun 1995; 210(3): 781-6.
Schultz MJ. Macrolide activities beyond their antimicrobial effects: macrolides in diffuse panbronchiolitis and cystic fibrosis. J Antimicrob Chemother 2004; 54(1): 21-8.
26. Arshad S, Kilgore P, Chaudhry ZS, et al. Treatment with hydroxychloroquine, azithromycin, and combination in patients hospitalized with COVID-19. Int J Infect Dis 2020; 97: 396-403.

27. Cavalcanti AB, Zampieri FG, Rosa RG, et al. Hydroxychloroquine with or without Azithromycin in Mild-to-Moderate Covid-19. N Engl J Med 2020. Last updated December 2, 2020 and posted online at www.idsociety.org/COVID19guidelines. Please check website for most updated version of these guidelines. Version 3.5.1
28. Horby P, Mafham M, Linsell L, et al. Effect of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with COVID-19: Preliminary results from a multi-centre, randomized, controlled trial. medRxiv 2020.
29. Chen J, LIU D, LIU L, et al. A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with moderate COVID-19. Journal of Zhejiang University (Medical Sciences) 2020; 49(1): 0-.
30. Chen Z, Hu J, Zhang Z, et al. Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial. medRxiv 2020.
31. Tang W, Cao Z, Han M, et al. Hydroxychloroquine in patients with mainly mild to moderate coronavirus disease 2019: open label, randomised controlled trial. bmj 2020; 369.
32. Geleris J, Sun Y, Platt J, et al. Observational Study of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. N Engl J Med 2020.
33. Magagnoli J, Narendran S, Pereira F, et al. Outcomes of hydroxychloroquine usage in United States veterans hospitalized with Covid-19. Med 2020.
34. Mahevas M, Tran V-T, Roumier M, et al. No evidence of clinical efficacy of hydroxychloroquine in patients hospitalized for COVID-19 infection with oxygen requirement: results of a study using routinely collected data to emulate a target trial. MedRxiv 2020.
35. Rosenberg ES, Dufort EM, Udo T, et al. Association of treatment with hydroxychloroquine or azithromycin with in-hospital mortality in patients with COVID-19 in New York state. Jama 2020.
36. Yu B, Li C, Chen P, et al. Low dose of hydroxychloroquine reduces fatality of critically ill patients with COVID-19. Sci China Life Sci 2020.
37. Ip A, Berry DA, Hansen E, et al. Hydroxychloroquine and Tocilizumab Therapy in COVID19 Patients-An Observational Study. medRxiv 2020.
38. Cipriani A, Zorzi A, Ceccato D, et al. Arrhythmic profile and 24-hour QT interval variability in COVID-19 patients treated with hydroxychloroquine and azithromycin. Int J Cardiol 2020.
39. Atkinson JG. Problems with the analysis in "Treatment with Hydroxychloroquine, Azithromycin and Combination in Patients Hospitalized with COVID-19". Int J Infect Dis 2020.
40. Lee TC, MacKenzie LJ, McDonald EG, Tong SYC. An observational cohort study of hydroxychloroquine and azithromycin for COVID-19: (Can't Get No) Satisfaction. Int J Infect Dis 2020; 98: 216-7.
Rosenberg ES, Holtgrave DR, Udo T. Clarifying the record on hydroxychloroquine for the treatment of patients hospitalized with COVID-19. Int J Infect Dis 2020. Last updated December 2, 2020 and posted online at www.idsociety.org/COVID19guidelines. Please check website for most updated version of these guidelines. Version 3.5.1
41. Malviya A. The continued dilemma about usage of Hydroxychloroquine: Respite is in randomized control trials. Int J Infect Dis 2020.
42. Wang C, Fortin PR, Li Y, Panaritis T, Gans M, Esdaile JM. Discontinuation of antimalarial drugs in systemic lupus erythematosus. J Rheumatol 1999; 26(4): 808-15.
43. Youngster I, Arcavi L, Schechmaster R, et al. Medications and glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: an evidence-based review. Drug Saf 2010; 33(9): 713-26.
44. Mohammad S, Clowse MEB, Eudy AM, Criscione-Schreiber LG. Examination of Hydroxychloroquine Use and Hemolytic Anemia in G6PDH-Deficient Patients. Arthritis Care Res (Hoboken) 2018; 70(3): 481-5.
45. Beauverd Y, Adam Y, Assouline B, Samii K. COVID-19 infection and treatment with hydroxychloroquine cause severe haemolysis crisis in a patient with glucose-6- phosphate dehydrogenase deficiency. Eur J Haematol 2020.
46. Kuipers MT, van Zwieten R, Heijmans J, et al. G6PD deficiency-associated hemolysis and methemoglobinemia in a COVID-19 patient treated with chloroquine. Am J Hematol 2020.
47. Maillart E, Leemans S, Van Noten H, et al. A case report of serious haemolysis in a glucose-6-phosphate dehydrogenase-deficient COVID-19 patient receiving hydroxychloroquine. Infect Dis (Lond) 2020: 1-3.
48. Rainsford KD, Parke AL, Clifford-Rashotte M, Kean WF. Therapy and pharmacological properties of hydroxychloroquine and chloroquine in treatment of systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis and related diseases. Inflammopharmacology 2015; 23(5): 231-69.
49. Molina JM, Delaugerre C, Goff J, et al. No Evidence of Rapid Antiviral Clearance or Clinical Benefit with the Combination of Hydroxychloroquine and Azithromycin in Patients with Severe COVID-19 Infection. Médecine et Maladies Infectieuses 2020.
50. Chorin E, Dai M, Shulman E, et al. The QT Interval in Patients with SARS-CoV-2 Infection Treated with Hydroxychloroquine/Azithromycin. medRxiv 2020.
51. Morgan ND, Patel SV, Dvorkina O. Suspected hydroxychloroquine-associated QT-interval prolongation in a patient with systemic lupus erythematosus. J Clin Rheumatol 2013; 19(5): 286-8.
52. Chen CY, Wang FL, Lin CC. Chronic hydroxychloroquine use associated with QT prolongation and refractory ventricular arrhythmia. Clin Toxicol (Phila) 2006; 44(2): 173- 5.
53. Yelve K, Phatak S, Patil MA, Pazare AR. Syncope in a patient being treated for hepatic and intestinal amoebiasis. BMJ Case Rep 2012; 2012.

54. Stas P, Faes D, Noyens P. Conduction disorder and QT prolongation secondary to longterm treatment with chloroquine. Int J Cardiol 2008; 127(2): e80-2. Last updated December 2, 2020 and posted online at www.idsociety.org/COVID19guidelines. Please check website for most updated version of these guidelines. Version 3.5.1
55. Ray WA, Murray KT, Hall K, Arbogast PG, Stein CM. Azithromycin and the risk of
56. on Rosensteil NA, Adam D. Macrolide antibacterials. Drug interactions of clinical significance. Drug Saf 1995; 13(2): 105-22.
57. Chen F, Chan KH, Jiang Y, et al. In vitro susceptibility of 10 clinical isolates of SARS coronavirus to selected antiviral compounds. J Clin Virol 2004; 31(1): 69-75.
58. Wu CY, Jan JT, Ma SH, et al. Small molecules targeting severe acute respiratory syndrome human coronavirus. Proc Natl Acad Sci U S A 2004; 101(27): 10012-7.
59. Chan JF, Yao Y, Yeung ML, et al. Treatment With Lopinavir/Ritonavir or Interferonbeta1b Improves Outcome of MERS-CoV Infection in a Nonhuman Primate Model of Common Marmoset. J Infect Dis 2015; 212(12): 1904-13.
60. Chu CM, Cheng VC, Hung IF, et al. Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings. Thorax 2004; 59(3): 252-6.
61. Spanakis N, Tsiodras S, Haagmans BL, et al. Virological and serological analysis of a recent Middle East respiratory syndrome coronavirus infection case on a triple combination antiviral regimen. Int J Antimicrob Agents 2014; 44(6): 528-32.
62. Kim UJ, Won EJ, Kee SJ, Jung SI, Jang HC. Combination therapy with lopinavir/ritonavir, ribavirin and interferon-alpha for Middle East respiratory syndrome. Antivir Ther 2016; 21(5): 455-9.
63. Hung IF, Lung KC, Tso EY, et al. Triple combination of interferon beta-1b, lopinavirritonavir, and ribavirin in the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19: an open-label, randomised, phase 2 trial. Lancet 2020; 395(10238): 1695-704.
64. Cao B, Wang Y, Wen D, et al. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. N Engl J Med 2020.
65. RECOVERY Collaborative Group, Horby PW, Mafham M, et al. Lopinavir–ritonavir in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. The Lancet 2020; 396(10259): 1345-52.
66. Pan H, Peto R, Karim QA, et al. Repurposed antiviral drugs for COVID-19; interim WHO SOLIDARITY trial results. MedRxiv 2020: Available at: https://doi.org/10.1101/2020.10.15.20209817 [Preprint 15 October 2020].
67. World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected. Available at: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331446/WHO-2019-nCoV-clinical2020.4-eng.pdf. Accessed 24 June 2020.
68. Arabi YM, Mandourah Y, Al-Hameed F, et al. Corticosteroid Therapy for Critically Ill Patients with Middle East Respiratory Syndrome. Am J Respir Crit Care Med 2018; 197(6): 757-67. Last updated December 2, 2020 and posted online at www.idsociety.org/COVID19guidelines. Please check website for most updated version of these guidelines. Version 3.5.1
69. Lee N, Allen Chan KC, Hui DS, et al. Effects of early corticosteroid treatment on plasma SARS-associated Coronavirus RNA concentrations in adult patients. J Clin Virol 2004; 31(4): 304-9.
70. Xiao JZ, Ma L, Gao J, et al. [Glucocorticoid-induced diabetes in severe acute respiratory syndrome: the impact of high dosage and duration of methylprednisolone therapy]. Zhonghua Nei Ke Za Zhi 2004; 43(3): 179-82.
71. Laurent A, Bonnet M, Capellier G, Aslanian P, Hebert P. Emotional Impact of End-of-Life Decisions on Professional Relationships in the ICU: An Obstacle to Collegiality? Crit Care Med 2017; 45(12): 2023-30.
72. Villar J, Ferrando C, Martinez D, et al. Dexamethasone treatment for the acute respiratory distress syndrome: a multicentre, randomised controlled trial. Lancet Respir Med 2020; 8(3): 267-76.
73. WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group, Sterne JAC, Murthy S, et al. Association Between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Meta-analysis. JAMA 2020.
74. Horby P, Lim WS, Emberson J, et al. Effect of Dexamethasone in Hospitalized Patients with COVID-19: Preliminary Report. medRxiv 2020: 2020.06.22.20137273.
75. Tomazini BM, Maia IS, Cavalcanti AB, et al. Effect of Dexamethasone on Days Alive and Ventilator-Free in Patients With Moderate or Severe Acute Respiratory Distress Syndrome and COVID-19: The CoDEX Randomized Clinical Trial. JAMA 2020.
76. Dequin PF, Heming N, Meziani F, et al. Effect of Hydrocortisone on 21-Day Mortality or Respiratory Support Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Randomized Clinical Trial. JAMA 2020.
77. Writing Committee for the REMAP-CAP Investigators, Angus DC, Derde L, et al. Effect of Hydrocortisone on Mortality and Organ Support in Patients With Severe COVID-19: The REMAP-CAP COVID-19 Corticosteroid Domain Randomized Clinical Trial. JAMA 2020.
78. Petersen MW, Meyhoff TS, Helleberg M, et al. Low-dose hydrocortisone in patients with COVID-19 and severe hypoxia (COVID STEROID) trial-Protocol and statistical analysis plan. Acta Anaesthesiol Scand 2020.
79. Jeronimo CMP, Farias MEL, Val FFA, et al. Methylprednisolone as Adjunctive Therapy for Patients Hospitalized With COVID-19 (Metcovid): A Randomised, Double-Blind, Phase IIb, Placebo-Controlled Trial. Clin Infect Dis 2020.
80. Corral L, Bahamonde A, Arnaiz delas Revillas F, et al. GLUCOCOVID: A controlled trial of methylprednisolone in adults hospitalized with COVID-19 pneumonia. medRxiv 2020: 2020.06.17.20133579.

81. Salton F, Confalonieri P, Santus P, et al. Prolonged low-dose methylprednisolone in patients with severe COVID-19 pneumonia. medRxiv 2020: 2020.06.17.20134031. Last updated December 2, 2020 and posted online at www.idsociety.org/COVID19guidelines. Please check website for most updated version of these guidelines. Version 3.5.1
82. Wang Y, Jiang W, He Q, et al. Early, low-dose and short-term application of corticosteroid treatment in patients with severe COVID-19 pneumonia: single-center experience from Wuhan, China. medRxiv 2020: 2020.03.06.20032342.
83. Wu C, Chen X, Cai Y, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. JAMA Intern Med 2020.
84. Fernandez-Cruz A, Ruiz-Antoran B, Munoz-Gomez A, et al. Impact of glucocorticoid treatment in SARS-CoV-2 infection mortality: a retrospective controlled cohort study. medRxiv 2020: 2020.05.22.20110544.
85. Lu X, Chen T, Wang Y, et al. Adjuvant corticosteroid therapy for critically ill patients with COVID-19. medRxiv 2020: 2020.04.07.20056390.
86. Yuan M, Xu X, Xia D, et al. Effects of Corticosteroid Treatment for Non-Severe COVID-19 Pneumonia: A Propensity Score-Based Analysis. Shock 2020.
87. Henzen C, Suter A, Lerch E, Urbinelli R, Schorno XH, Briner VA. Suppression and recovery of adrenal response after short-term, high-dose glucocorticoid treatment. Lancet 2000; 355(9203): 542-5.
88. Siemieniuk RA, Meade MO, Alonso-Coello P, et al. Corticosteroid Therapy for Patients Hospitalized With Community-Acquired Pneumonia: A Systematic Review and Metaanalysis. Ann Intern Med 2015; 163(7): 519-28.
89. Chen G, Wu D, Guo W, et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. J Clin Invest 2020; 130(5): 2620-9.
90. Kalikshtein DB, Levantovskaia OM, Vyshenepol'skii I, Ol'shanskii A. [Coagulation and anticoagulation systems of the blood in allergic diseases]. Sov Med 1988; (9): 104-6.
91. Hermine O, Mariette X, Tharaux PL, et al. Effect of Tocilizumab vs Usual Care in Adults Hospitalized With COVID-19 and Moderate or Severe Pneumonia: A Randomized Clinical Trial. JAMA Intern Med 2020. Rosas I, Bräu N, Waters M, et al. Tocilizumab in hospitalized patients with COVID-19 pneumonia. MedRxiv 2020: Available at: https://doi.org/10.1101/2020.08.27.20183442 [Preprint 12 September 2020].
92. Salama C, Han J, Yau L, et al. Tocilizumab in nonventilated patients hospitalized with Covid-19 pneumonia. medRxiv 2020: Available at: https://doi.org/10.1101/2020.10.21.20210203 [Preprint 23 October 2020].
93. Salvarani C, Dolci G, Massari M, et al. Effect of Tocilizumab vs Standard Care on Clinical Worsening in Patients Hospitalized With COVID-19 Pneumonia: A Randomized Clinical Trial. JAMA Intern Med 2020.
94. Stone JH, Frigault MJ, Serling-Boyd NJ, et al. Efficacy of Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19. N Engl J Med 2020. Last updated December 2, 2020 and posted online at www.idsociety.org/COVID19guidelines. Please check website for most updated version of these guidelines. Version 3.5.1
95. Rojo M, Cano-Valderrama O, Picazo S, et al. Gastrointestinal Perforation After Treatment With Tocilizumab : An Unexpected Consequence of COVID-19 Pandemic. Am Surg 2020; 86(6): 565-6. Gonzalvez Guardiola P, Diez Ares JA, Peris Tomas N, Sebastian Tomas JC, Navarro Martinez S. Intestinal perforation in patient with COVID-19 infection treated with tocilizumab and corticosteroids. Report of a clinical case. Cir Esp 2020.
96. Ranchal P, Yates E, Gupta R, Aronow WS. Tocilizumab-Associated Bowel Perforation in SARS-CoV-2 Infection. Am J Ther 2020.
97. Bruce-Hickman D, Sajeed SM, Pang YH, Seow CS, Chen W, Gulati Kansal M. Bowel ulceration following tocilizumab administration in a COVID-19 patient. BMJ Open Gastroenterol 2020; 7(1).
Montesarchio V, Parrela R, Iommelli C, et al. Outcomes and biomarker analyses among patients with COVID-19 treated with interleukin 6 (IL-6) receptor antagonist sarilumab at a single institution in Italy. J Immunother Cancer 2020; 8(2).
98. Casadevall A, Scharff MD. Return to the past: the case for antibody-based therapies in infectious diseases. Clin Infect Dis 1995; 21(1): 150-61.
99. Casadevall A, Dadachova E, Pirofski LA. Passive antibody therapy for infectious diseases. Nat Rev Microbiol 2004; 2(9): 695-703.
100. Sahr F, Ansumana R, Massaquoi TA, et al. Evaluation of convalescent whole blood for treating Ebola Virus Disease in Freetown, Sierra Leone. J Infect 2017; 74(3): 302-9.
101. Cheng Y, Wong R, Soo YO, et al. Use of convalescent plasma therapy in SARS patients in Hong Kong. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2005; 24(1): 44-6. Ko JH, Seok H, Cho SY, et al. Challenges of convalescent plasma infusion therapy in Middle East respiratory coronavirus infection: a single centre experience. Antivir Ther 2018; 23(7): 617-22.
102. Joyner MJ, Senefeld JW, Klassen SA, et al. Effect of convalescent plasma on mortality among hospitalized patients with COVID-19: initial three-month experience. medRxiv 2020.
103. Wajnberg A, Mansour M, Leven E, et al. Humoral immune response and prolonged PCR positivity in a cohort of 1343 SARS-CoV 2 patients in the New York City region. medRxiv 2020.
104. Salazar E, Kuchipudi SV, Christensen PA, et al. Relationship between Anti-Spike Protein Antibody Titers and SARS-CoV-2 In Vitro Virus Neutralization in Convalescent Plasma. bioRxiv 2020.
105. Li L, Zhang W, Hu Y, et al. Effect of Convalescent Plasma Therapy on Time to Clinical Improvement in Patients With Severe and Life-threatening COVID-19: A Randomized Clinical Trial. JAMA 2020. Last updated December 2, 2020 and posted online at www.idsociety.org/COVID19guidelines. Please check website for most updated version of these guidelines. Version 3.5.1

106. Liu ST, Lin H-M, Baine I, et al. Convalescent plasma treatment of severe COVID-19: A matched control study. medRxiv 2020.
107. U.S. Food and Drug Administration. Recommendations for Investigational COVID-19 Convalescent Plasma. Available at: https://www.fda.gov/vaccines-bloodbiologics/investigational-new-drug-ind-or-device-exemption-ide-processcber/recommendations-investigational-covid-19-convalescent-plasma. Accessed 28 August 2020.
108. Duan K, Liu B, Li C, et al. Effectiveness of convalescent plasma therapy in severe COVID19 patients. Proc Natl Acad Sci U S A 2020; 117(17): 9490-6.
109. Gharbharan A, Jordans CC, GeurtsvanKessel C, et al. Convalescent Plasma for COVID-19. A randomized clinical trial. MEDRxiv 2020.
110. Joyner M, Wright RS, Fairweather D, et al. Early Safety Indicators of COVID-19 Convalescent Plasma in 5,000 Patients. medRxiv 2020.
111. Joyner MJ, Bruno KA, Klassen SA, et al. Safety Update: COVID-19 Convalescent Plasma in 20,000 Hospitalized Patients. Mayo Clin Proc 2020; 95(9): 1888-97.
112. Salazar E, Christensen PA, Graviss EA, et al. Treatment of COVID-19 Patients with Convalescent Plasma Reveals a Signal of Significantly Decreased Mortality. Am J Pathol 2020.
113. Lo MK, Jordan R, Arvey A, et al. GS-5734 and its parent nucleoside analog inhibit Filo-, Pneumo-, and Paramyxoviruses. Sci Rep 2017; 7: 43395.
114. Sheahan TP, Sims AC, Graham RL, et al. Broad-spectrum antiviral GS-5734 inhibits both epidemic and zoonotic coronaviruses. Sci Transl Med 2017; 9(396).
115. Warren TK, Jordan R, Lo MK, et al. Therapeutic efficacy of the small molecule GS-5734 against Ebola virus in rhesus monkeys. Nature 2016; 531(7594): 381-5.
116. Williamson BN, Feldmann F, Schwarz B, et al. Clinical benefit of remdesivir in rhesus macaques infected with SARS-CoV-2. Nature 2020.
117. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Final Report. N Engl J Med 2020.
118. Spinner CD, Gottlieb RL, Criner GJ, et al. Effect of Remdesivir vs Standard Care on Clinical Status at 11 Days in Patients With Moderate COVID-19: A Randomized Clinical Trial. JAMA 2020; 324(11): 1048-57.
119. Wang Y, Zhang D, Du G, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. Lancet 2020; 395(10236): 1569-78.
120. Goldman JD, Lye DCB, Hui DS, et al. Remdesivir for 5 or 10 Days in Patients with Severe Covid-19. N Engl J Med 2020.
121. Gilead Sciences, Inc. Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Efficacy of Remdesivir (GS-5734™) in Participants From Birth to < 18 Years of Age With Last updated December 2, 2020 and posted online at www.idsociety.org/COVID19guidelines. Please check website for most updated version of these guidelines. Version 3.5.1 Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) (CARAVAN). Available at: https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04431453. Accessed 18 November 2020.
122. Borrell B. New York clinical trial quietly tests heartburn remedy against coronavirus. Available at: https://www.sciencemag.org/news/2020/04/new-york-clinical-trialquietly-tests-heartburn-remedy-against-coronavirus.
123. Wu C, Liu Y, Yang Y, et al. Analysis of therapeutic targets for SARS-CoV-2 and discovery of potential drugs by computational methods. Acta Pharm Sin B 2020.
124. Freedberg DE, Conigliaro J, Wang TC, et al. Famotidine use is associated with improved clinical outcomes in hospitalized COVID-19 patients: A propensity score matched retrospective cohort study. Gastroenterology 2020.
125. U.S. Food and Drug Administration. Fact Sheet for Health Care Providers: Emergency Use Authorization (EUA) of Bamlanivimab. Available at: https://www.fda.gov/media/143603/download. Accessed 15 November 2020.
126. Jones BE, Brown-Augsburger PL, Corbett KS, et al. LY-CoV555, a rapidly isolated potent neutralizing antibody, provides protection in a non-human primate model of SARS-CoV2 infection. bioRxiv 2020.
127. Baum A, Ajithdoss D, Copin R, et al. REGN-COV2 antibodies prevent and treat SARS-CoV2 infection in rhesus macaques and hamsters. Science 2020.
128. U.S. Food and Drug Administration. Letter of FDA Emergency Use Authorization to Eli Lilly and Company dated November 10, 2020. In: Phillips C, Eli Lilly and Company, 2020.
129. Chen P, Nirula A, Heller B, et al. SARS-CoV-2 Neutralizing Antibody LY-CoV555 in Outpatients with Covid-19. N Engl J Med 2020: Available at: https://doi.org/10.1056/nejmoa2029849 [Epub ahead of print 28 October 2020].
130. Lu H. Efficacy and Safety of Darunavir and Cobicistat for Treatment of Pneumonia Caused by 2019-nCoV (DACO-nCoV). Available at: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04252274?id=NCT04252274.
131. Chan JF, Chan KH, Kao RY, et al. Broad-spectrum antivirals for the emerging Middle East respiratory syndrome coronavirus. J Infect 2013; 67(6): 606-16.
132. Kim JW, Kim EJ, Kwon HH, et al. Lopinavir-ritonavir versus hydroxychloroquine for viral clearance and clinical improvement in patients with mild to moderate coronavirus disease 2019. Korean J Intern Med 2020.
133. Zhu Z, Lu Z, Xu T, et al. Arbidol monotherapy is superior to lopinavir/ritonavir in treating COVID-19. J Infect 2020; 81(1): e21-e3.

134. Davoudi-Monfared E, Rahmani H, Khalili H, et al. Efficacy and safety of interferon beta1a in treatment of severe COVID-19: A randomized clinical trial. medRxiv 2020.
135. Holland HK, Bashey A, Morris L, E, Solomon S, Solh M. Use of Convalescent Plasma for COVID-19. Available at: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04408040. Last updated December 2, 2020 and posted online at www.idsociety.org/COVID19guidelines. Please check website for most updated version of these guidelines. Version 3.5.1
136. Justman JE, Zech J. Convalescent Plasma for COVID-19 Close Contacts. Available at: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04390503.
137. Mohamed MA, El Ekiaby M, Ez-Eldin AM, Hussein AM, Selim AM. Clinical Study for Efficacy of Anti-Corona VS2 Immunoglobulins Prepared From COVID19 Convalescent Plasma Prepared by VIPS Mini-Pool IVIG Medical Devices in Prevention of SARS-CoV-2 Infection in High Risk Groups as Well as Treatment of Early Cases of COVID19 Patients. Available at: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04383548.
138. Johns Hopkins University, Jain SK, Gordon O. Human Convalescent Plasma for High Risk Children Exposed or Infected With SARS-CoV-2 (COVID-19). Available at: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04377672.
139. Shoham S. Efficacy and Safety Human Coronavirus Immune Plasma (HCIP) vs. Control (SARS-CoV-2 Non-immune Plasma) Among Adults Exposed to COVID-19 (CSSC-001). Available at: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04323800.
140. Bloch EM, Shoham S, Casadevall A, et al. Deployment of convalescent plasma for the prevention and treatment of COVID-19. J Clin Invest 2020; 130(6): 2757-65.
141. The IMpact-RSV Study Group. Palivizumab, a Humanized Respiratory Syncytial Virus Monoclonal Antibody, Reduces Hospitalization From Respiratory Syncytial Virus Infection in High-risk Infants. Pediatrics 1998; 102(3): 531-7.
142. Feltes TF, Cabalka AK, Meissner HC, et al. Palivizumab prophylaxis reduces hospitalization due to respiratory syncytial virus in young children with hemodynamically significant congenital heart disease. J Pediatr 2003; 143(4): 532-40.
143. ter Meulen J, Bakker AB, van den Brink EN, et al. Human monoclonal antibody as prophylaxis for SARS coronavirus infection in ferrets. Lancet 2004; 363(9427): 2139-41.
144. Stockman LJ, Bellamy R, Garner P. SARS: systematic review of treatment effects. PLoS Med 2006; 3(9): e343.
145. Arabi YM, Shalhoub S, Mandourah Y, et al. Ribavirin and Interferon Therapy for Critically Ill Patients With Middle East Respiratory Syndrome: A Multicenter Observational Study. Clin Infect Dis 2019.
146. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. Lancet 2020; 395(10223): 507-13.
147. Ning Q, Han M. A Prospective/Retrospective, Randomized Controlled Clinical Study of Antiviral Therapy in the 2019-nCoV Pneumonia. Available at: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04255017.
148. Ning Q, Han M. A Randomized, Open, Controlled Clinical Study to Evaluate the Efficacy of ASC09F and Ritonavir for 2019-nCoV Pneumonia. Available at: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04261270.
149. Kongsaengdao S, Sawanpanyalert N. Various Combination of Protease Inhibitors, Oseltamivir, Favipiravir, and Hydroxychloroquine for Treatment of COVID19 : A Randomized Control Trial (THDMS-COVID19). Available at: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04303299.
156. Cao W, Liu X, Bai T, et al. High-Dose Intravenous Immunoglobulin as a Therapeutic Option for Deteriorating Patients With Coronavirus Disease 2019. Open Forum Infect Dis 2020; 7(3): ofaa102.
157. Sakoulas G, Geriak M, Kullar R, et al. Intravenous Immunoglobulin (IVIG) Significantly Reduces Respiratory Morbidity in COVID-19 Pneumonia: A Prospective Randomized Trial. medRxiv 2020.
158. Xie Y, Cao S, Dong H, et al. Effect of regular intravenous immunoglobulin therapy on prognosis of severe pneumonia in patients with COVID-19. J Infect 2020; 81(2): 318-56.
159. Mohtadi N, Ghaysouri A, Shirazi S, et al. Recovery of severely ill COVID-19 patients by intravenous immunoglobulin (IVIG) treatment: A case series. Virology 2020; 548: 1-5.
160. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. Cell 2020; 181(2): 271-80 e8.
161. Coxib, traditional NTC, Bhala N, et al. Vascular and upper gastrointestinal effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. Lancet 2013; 382(9894): 769-79.
162. Zhang X, Donnan PT, Bell S, Guthrie B. Non-steroidal anti-inflammatory drug induced acute kidney injury in the community dwelling general population and people with chronic kidney disease: systematic review and meta-analysis. BMC Nephrol 2017; 18(1): 256.
163. Voiriot G, Dury S, Parrot A, Mayaud C, Fartoukh M. Nonsteroidal antiinflammatory drugs may affect the presentation and course of community-acquired pneumonia. Chest 2011; 139(2): 387-94.
164. Voiriot G, Philippot Q, Elabbadi A, Elbim C, Chalumeau M, Fartoukh M. Risks Related to the Use of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs in Community-Acquired Pneumonia in Adult and Pediatric Patients. J Clin Med 2019; 8(6).
165. Mancia G, Rea F, Ludergnani M, Apolone G, Corrao G. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Blockers and the Risk of Covid-19. N Engl J Med 2020; 382(25): 2431-40.
166. World Health Organization. The use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in patients with COVID-19. Available at: https://www.who.int/newsroom/commentaries/detail/the-use-of-non-steroidal-anti-inflammatory-drugs-(nsaids)-in-patients-with-covid-19. Accessed 18 June 2020.

167. Castro VM, Ross RA, McBride SM, Perlis RH. Identifying common pharmacotherapies associated with reduced COVID-19 morbidity using electronic health records. medRxiv 2020. Last updated December 2, 2020 and posted online at www.idsociety.org/COVID19guidelines. Please check website for most updated version of these guidelines. Version 3.5.1
168. Adnet F, Slama Schwok A. Efficacy of Addition of Naproxen in the Treatment of Critically Ill Patients Hospitalized for COVID-19 Infection (ENACOVID). Available at: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04325633.
69. Beale R, Mazibuko N, Farrell C, King's College London. LIBERATE Trial in COVID-19 (LIBERATE). Available at: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04334629.
170. Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T, McMurray JJV, Pfeffer MA, Solomon SD. ReninAngiotensin-Aldosterone System Inhibitors in Patients with Covid-19. N Engl J Med 2020; 382(17): 1653-9.
171. Ferrario CM, Jessup J, Chappell MC, et al. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II receptor blockers on cardiac angiotensin-converting enzyme 2. Circulation 2005; 111(20): 2605-10.
172. Ishiyama Y, Gallagher PE, Averill DB, Tallant EA, Brosnihan KB, Ferrario CM. Upregulation of angiotensin-converting enzyme 2 after myocardial infarction by blockade of angiotensin II receptors. Hypertension 2004; 43(5): 970-6.
173. Dijkman R, Jebbink MF, Deijs M, et al. Replication-dependent downregulation of cellular angiotensin-converting enzyme 2 protein expression by human coronavirus NL63. J Gen Virol 2012; 93(Pt 9): 1924-9.
174. Sodhi CP, Wohlford-Lenane C, Yamaguchi Y, et al. Attenuation of pulmonary ACE2 activity impairs inactivation of des-Arg(9) bradykinin/BKB1R axis and facilitates LPSinduced neutrophil infiltration. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2018; 314(1): L17-L31.
175. Zhang P, Zhu L, Cai J, et al. Association of Inpatient Use of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin II Receptor Blockers With Mortality Among Patients With Hypertension Hospitalized With COVID-19. Circ Res 2020; 126(12): 1671-81.
176. Li J, Wang X, Chen J, Zhang H, Deng A. Association of Renin-Angiotensin System Inhibitors With Severity or Risk of Death in Patients With Hypertension Hospitalized for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infection in Wuhan, China. JAMA Cardiol 2020.
177. Bean DM, Kraljevic Z, Searle T, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers are not associated with severe COVID-19 infection in a multi-site UK acute hospital trust. Eur J Heart Fail 2020; 22(6): 967-74.
178. Tedeschi S, Giannella M, Bartoletti M, et al. Clinical Impact of Renin-angiotensin System Inhibitors on In-hospital Mortality of Patients With Hypertension Hospitalized for Coronavirus Disease 2019. Clin Infect Dis 2020; 71(15): 899-901.
179. Reynolds HR, Adhikari S, Pulgarin C, et al. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors and Risk of Covid-19. N Engl J Med 2020; 382(25): 2441-8.
180. Fosbol EL, Butt JH, Ostergaard L, et al. Association of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor or Angiotensin Receptor Blocker Use With COVID-19 Diagnosis and Mortality. JAMA 2020. Last updated December 2, 2020 and posted online at www.idsociety.org/COVID19guidelines. Please check website for most updated version of these guidelines. Version 3.5.1
181. Oussalah A, Gleye S, Clerc Urmes I, et al. Long-Term ACE Inhibitor/ARB Use Is Associated with Severe Renal Dysfunction and Acute Kidney Injury in Patients with severe COVID19: Results from a Referral Center Cohort in the North East of France. Clin Infect Dis 2020.
182. European Society of Cardiology. Position Statement of the ESC Council on Hypertension on ACE-Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers. Available at: https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-(CHT)/News/positionstatement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang. Accessed 3 August 2020.
183. Association AH. Patients taking ACE-i and ARBs who contract COVID-19 should continue treatment, unless otherwise advised by their physician. Available at: https://newsroom.heart.org/news/patients-taking-ace-i-and-arbs-who-contract-covid19-should-continue-treatment-unless-otherwise-advised-by-their-physician. Accessed 3 August 2020.
184. International Society of Hypertension. A statement from the International Society of Hypertension on COVID-19. Available at: https://ish-world.com/news/a/A-statementfrom-the-International-Society-of-Hypertension-on-COVID-19. Accessed 3 August 2020.
185. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Lancet 2020; 395(10229): 1054-62.
186. Rojo JMC, Santos JMA, Núñez-Cortés JM, et al. Clinical characteristics of patients hospitalized with COVID-19 in Spain: results from the SEMI-COVID-19 Network. medRxiv 2020.
187. Argenziano MG, Bruce SL, Slater CL, et al. Characterization and clinical course of 1000 Patients with COVID-19 in New York: retrospective case series. medRxiv 2020.
188. Rawson TM, Moore LSP, Zhu N, et al. Bacterial and fungal co-infection in individuals with coronavirus: A rapid review to support COVID-19 antimicrobial prescribing. Clin Infect Dis 2020.
189. Goyal P, Choi JJ, Pinheiro LC, et al. Clinical Characteristics of Covid-19 in New York City. N Engl J Med 2020; 382(24): 2372-4.
190. Sepulveda J, Westblade LF, Whittier S, et al. Bacteremia and Blood Culture Utilization during COVID-19 Surge in New York City. Journal of clinical microbiology 2020; 58(8).
191. Wei W, Ortwine JK, Mang NS, Joseph C, Hall BC, Prokesch BC. Limited Role for Antibiotics in COVID-19: Scarce Evidence of Bacterial Coinfection. Available at SSRN 3622388 2020.
192. McCreary EK, Pogue JM. Coronavirus Disease 2019 Treatment: A Review of Early and Emerging Options. Open Forum Infect Dis 2020; 7(4): ofaa105.

193. Somers EC, Eschenauer GA, Troost JP, et al. Tocilizumab for treatment of mechanically ventilated patients with COVID-19. Clin Infect Dis 2020. Last updated December 2, 2020 and posted online at www.idsociety.org/COVID19guidelines. Please check website for most updated version of these guidelines. Version 3.5.1
194. Clancy CJ, Nguyen MH. COVID-19, superinfections and antimicrobial development: What can we expect? Clin Infect Dis 2020.
195. Furuta Y, Gowen BB, Takahashi K, Shiraki K, Smee DF, Barnard DL. Favipiravir (T-705), a novel viral RNA polymerase inhibitor. Antiviral Res 2013; 100(2): 446-54.
196. Cai Q, Yang M, Liu D, et al. Experimental Treatment with Favipiravir for COVID-19: An Open-Label Control Study. Engineering (Beijing) 2020.
197. Chen C, Huang J, Cheng Z, et al. Favipiravir versus arbidol for COVID-19: a randomized clinical trial. MedRxiv 2020.
198. Lou Y, Liu L, Qiu Y. Clinical Outcomes and Plasma Concentrations of Baloxavir Marboxil and Favipiravir in COVID-19 Patients: an Exploratory Randomized, Controlled Trial. medRxiv 2020.
199. Cavalli G, De Luca G, Campochiaro C, et al. Interleukin-1 blockade with high-dose anakinra in patients with COVID-19, acute respiratory distress syndrome, and hyperinflammation: a retrospective cohort study. Lancet Rheumatol 2020; 2(6): e325-e31.
200. Chatham WW, Kendrach A, University of Alabama at Birmingham. Early Identification and Treatment of Cytokine Storm Syndrome in Covid-19. Available at: https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04362111.
201. Ucciferri C, Auricchio A, Di Nicola M, et al. Canakinumab in a subgroup of patients with COVID-19. Lancet Rheumatol 2020; 2(8): e457-ee8.
202. Novartis Pharamaceuticals. Study of Efficacy and Safety of Canakinumab Treatment for CRS in Participants With COVID-19-induced Pneumonia (CAN-COVID). Available at: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04362813.
203. Richardson P, Griffin I, Tucker C, et al. Baricitinib as potential treatment for 2019-nCoV acute respiratory disease. Lancet 2020; 395(10223): e30-e1.
204. Cantini F, Niccoli L, Matarrese D, Nicastri E, Stobbione P, Goletti D. Baricitinib therapy in COVID-19: A pilot study on safety and clinical impact. J Infect 2020; 81(2): 318-56.
205. National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID). Adaptive COVID-19 Treatment Trial 2 (ACTT-2). Available at: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04401579.
206. Hall F. mulTi-Arm Therapeutic Study in Pre-ICu Patients Admitted With Covid-19 - Repurposed Drugs (TACTIC-R) (TACTIC-R). Available at: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04390464.
207. Eli Lilly and Company. A Study of Baricitinib (LY3009104) in Participants With COVID-19 (COV-BARRIER). Available at: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04421027.
208. Lenz H-J, University of Southern California. Baricitinib, Placebo and Antiviral Therapy for the Treatment of Patients With Moderate and Severe COVID-19. Available at: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04373044. Last updated December 2, 2020 and posted online at www.idsociety.org/COVID19guidelines. Please check website for most updated version of these guidelines. Version 3.5.1
209. Menichetti F, Ospedaliero A. Baricitinib Compared to Standard Therapy in Patients With COVID-19 (BARICIVID-19). Available at: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04393051.
210. De Luca G, Cavalli G, Campochiaro C, et al. GM-CSF blockade with mavrilimumab in severe COVID-19 pneumonia and systemic hyperinflammation: a single-centre, prospective cohort study. Lancet Rheumatol 2020; 2(8): e465-e73.

211. Durrant C, Ahmed O, Humanigen, Inc. Phase 3 Study to Evaluate Efficacy and Safety of Lenzilumab in Patients With COVID-19. Available at: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04351152.
212. Xu C, Kumar P, Siegel M, et al. Study of TJ003234 (Anti-GM-CSF Monoclonal Antibody) in Subjects With Severe Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Available at: https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04341116.
213. Dagna L, De Luca G, Ospedale San Raffaele. Mavrilimumab in Severe COVID-19 Pneumonia and Hyper-inflammation (COMBAT-19) (COMBAT-19). Available at: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04397497. 214. Bergeron-Lafaurie A, Azoulay E, Peffault de Latour R, Assistance Publique - Hôpitaux de Paris. CORIMUNO19-ECU: Trial Evaluating Efficacy and Safety of Eculizumab (Soliris) in Patients With COVID-19 Infection, Nested in the CORIMUNO-19 Cohort (CORIMUNO19-ECU). Available at: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04346797.
215. Dong Y, Mo X, Hu Y, et al. Epidemiology of COVID-19 Among Children in China. Pediatrics 2020; 145(6). 216. Kim L, Whitaker M, O'Halloran A, et al. Hospitalization Rates and Characteristics of Children Aged < 18 Years of Age With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) (CARAVAN). Available at: https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04431453.
223. Belhadjer Z, Méot M, Bajolle F, et al. Acute heart failure in multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) in the context of global SARS-CoV-2 pandemic. Circulation 2020; 142(5): 429-36.
224. Deza Leon MP, Redzepi A, McGrath E, et al. COVID-19-Associated Pediatric Multisystem Inflammatory Syndrome. J Pediatric Infect Dis Soc 2020; 9(3): 407-8.
225. Riphagen S, Gomez X, Gonzalez-Martinez C, Wilkinson N, Theocharis P. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. Lancet (London, England) 2020; 395(10237): 1607-8.
226. Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, et al. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. The Lancet 2020; 395(10239): 1771-8. 227. Blondiaux E, Parisot P, Redheuil

A, et al. Cardiac MRI of Children with Multisystem Inflammatory Syndrome (MIS-C) Associated with COVID-19: Case Series. Radiology 2020: 202288.
228. Greene AG, Saleh M, Roseman E, Sinert R. Toxic shock-like syndrome and COVID-19: A case report of multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C). Am J Emerg Med 2020.
229. Pouletty M, Borocco C, Ouldali N, et al. Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 mimicking Kawasaki disease (Kawa-COVID-19): a multicentre cohort. Ann Rheum Dis 2020; 79(8): 999-1006.
230. Chiotos K, Bassiri H, Behrens EM, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children During the Coronavirus 2019 Pandemic: A Case Series. J Pediatric Infect Dis Soc 2020; 9(3): 393-8.
231. Cabrero-Hernandez M, Garcia-Salido A, Leoz-Gordillo I, et al. Severe SARS-CoV-2 Infection in Children With Suspected Acute Abdomen: A Case Series From a Tertiary Hospital in Spain. Pediatr Infect Dis J 2020; 39(8): e195-e8.
232. Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in U.S. Children and Adolescents. N Engl J Med 2020; 383(4): 334-46.
233. Dufort EM, Koumans EH, Chow EJ, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children in New York State. New England Journal of Medicine 2020.
234. Whittaker E, Bamford A, Kenny J, et al. Clinical Characteristics of 58 Children With a Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated With SARS-CoV-2. JAMA 2020; 324(3): 259-69. Last updated December 2, 2020 and posted online at www.idsociety.org/COVID19guidelines. Please check website for most updated version of these guidelines. Version 3.5.1
235. Godfred-Cato S, Bryant B, Leung J, et al. COVID-19-Associated Multisystem Inflammatory Syndrome in Children - United States, March-July 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2020; 69(32): 1074-80.
236. Centers for Disease Control and Prevention. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Associated with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Available at: https://emergency.cdc.gov/han/2020/han00432.asp. Accessed 24 May 2020.
237. Royal College of Paediatrics and Child Health. Guidance: Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with COVID-19, 2020.
238. Rowley AH. Understanding SARS-CoV-2-related multisystem inflammatory syndrome in children. Nat Rev Immunol 2020; 20(8): 453-4.
239. Diorio C, Henrickson SE, Vella LA, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children and COVID-19 are distinct presentations of SARS-CoV-2. J Clin Invest 2020.
240. Kalil AC. Treating COVID-19-Off-Label Drug Use, Compassionate Use, and Randomized Clinical Trials During Pandemics. JAMA 2020.
241. Bauchner H, Golub RM, Zylke J. Editorial Concern-Possible Reporting of the Same Patients With COVID-19 in Different Reports. JAMA 2020.
242. Zhao R, Wang H, Wang X, Feng F. Steroid therapy and the risk of osteonecrosis in SARS patients: a dose-response meta-analysis. Osteoporos Int 2017; 28(3): 1027-34.
243. Calain P. The Ebola clinical trials: a precedent for research ethics in disasters. J Med Ethics 2018; 44(1): 3-8.
244. Cook D, Burns K, Finfer S, et al. Clinical research ethics for critically ill patients: a pandemic proposal. Crit Care Med 2010; 38(4 Suppl): e138-42.
245. Fowler RA, Webb SA, Rowan KM, et al. Early observational research and registries during the 2009-2010 influenza A pandemic. Crit Care Med 2010; 38(4 Suppl): e120-32.
246. Iwashyna TJ, McPeake J. Choosing outcomes for clinical trials: a pragmatic perspective. Curr Opin Crit Care 2018; 24(5): 428-33

Home care for patients with suspected novel coronavirus (nCoV) infection presenting with mild symptoms and management of contacts: interim guidance, 20 January 2020
https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/330671/9789240001152-rus.pdf?sequence=10&isAllowed=y

1. Infection prevention and control of epidemic- and pandemicprone acute respiratory diseases in health care. Geneva: World Health Organization; 2014 (WHO/CDS/EPR/2007.6; https://www.who.int/csr/bioriskreduction/infection_control/publication/en/, accessed 14 January 2020).
2. WHO guidelines on hand hygiene in health care. Geneva: World Health Organization; 2009 (WHO/IER/PSP/2009/01; http://apps.who.int/iris/handle/10665/44102, accessed 13 June 2018).

Додаткова література

Further References Management of asymptomatic persons who are RT-PCR positive for Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV): interim guidance. Geneva: World Health Organization; 2018 (WHO/MERS/IPC/15.2 Rev.1; http://www.who.int/csr/disease/coronavirus_infections/manag ement_of_asymptomatic_patients/en/, accessed 13 June 2018).

Clinical management of severe acute respiratory infection when Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERSCoV) infection is suspected: interim guidance. Geneva: World Health Organization; 2015(WHO/MERS/Clinical/15.1; http://www.who.int/csr/disease/coronavirus_infections/casemanagement-ipc/en/, accessed 14 June 2018). Infection prevention

and control during health care for probable or confirmed cases of Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) infection: interim guidance: Geneva: World Health Organization; 2015 (WHO/MERS/IPC/15.1; http://apps.who.int/iris/handle/10665/174652, accessed 14 June 2018).

Infection prevention and control of epidemic- and pandemicprone acute respiratory infections in health care: WHO guidelines. Geneva: World Health Organization; 2014 (http://apps.who.int/iris/handle/10665/112656, accessed 14 June 2018). Atkinson J, Chartier Y, Pessoa-Silva CL, Jensen P, Li Y, Seto WH, editors. Natural ventilation for infection control in health-care settings: WHO guidelines 2009. Geneva: World Health Organization; 2009 (http://apps.who.int/iris/handle/10665/44167, accessed 14 June 2018).

Laboratory testing for Middle East respiratory syndrome coronavirus: interim guidance (revised). Geneva: World Health Organization; 2018 (WHO/MERS/LAB/15.1/Rev1/2018; http://www.who.int/csr/disease/coronavirus_infections/merslaboratory-testing/en/, accessed 14 June 2018).

Investigation of cases of human infection with Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV): interim guidance. Geneva: World Health Organization; 2015 (WHO/MERS/SUR/15.2; http://www.who.int/csr/disease/coronavirus_infections/mersinvestigation-cases/en/, accessed 14 June 2018).

Surveillance for human infection with Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV): interim guidance. Geneva: World Health Organization; 2015 (WHO/MERS/SUR/15.1; http://www.who.int/csr/disease/coronavirus_infections/surveil lance-human-infection-mers/en/, accessed 14 June 2018).

Memish ZA, Zumla AI, Al-Hakeem RF, Al-Rabeeah AA, Stephens GM. Family cluster of Middle East respiratory syndrome coronavirus infections. N Engl J Med. 2013;368(26):2487–94. doi: 10.1056/NEJMoa1303729. (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23718156).

Mailles A, Blanckaert K, Chaud P, van der Werf S, Lina B, Caro V et al. First cases of Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) infections in France, investigations and implications for the prevention of human-to-human transmission, France, May 2013. Euro Surveill. 2013;18(24):ii (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23787161, accessed 13 June 2018).

Hijawi B, Abdallat M, Sayaydeh A et al. Novel coronavirus infections in Jordan, April 2012: Epidemiological findings from a retrospective investigation. East Mediterr Health J. 2013;19(Suppl 1):S12–8 (http://applications.emro.who.int/emhj/v19/Supp1/EMHJ_201 3_19_Supp1_S12_S18.pdf, accessed 13 June 2018).

Health Protection Agency (HPA) UK Novel Coronavirus Investigation Team. Evidence of person-to-person transmission within a family cluster of novel coronavirus infections, United Kingdom, February 2013. Euro Surveill. 2013;18(11):20427 (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23517868, accessed 13 June 2018). Guery B, Poissy J, el Mansouf L, Séjourné C, Ettahar N, Lemaire X et al.

Clinical features and viral diagnosis of two cases of infection with Middle East respiratory syndrome coronavirus: a report of nosocomial transmission. Lancet. 2013; 381(9885):2265–72 doi: 10.1016/S0140- 6736(13)60982-4.
Assiri A, McGeer A, Perl TM, Price CS, Al Rabeeah AA, Cummings DA et al. Hospital outbreak of Middle East respiratory syndrome coronavirus. N Engl J Med. 2013;369(5):407–16. doi: 10.1056/NEJMoa1306742.

Omrani AS, Matin MA, Haddad Q, Al-Nakhli D, Memish ZA, Albarrak AM. A family cluster of Middle East respiratory syndrome coronavirus infections related to a likely unrecognized asymptomatic or mild case. Int J Infect Diseases. 2013;17(9):e668-72. https://doi.org/10.1016/j.ijid.2013.07.001.

Ki M. 2015 MERS outbreak in Korea: hospital-to-hospital transmission. Epidemiol Health. 2015;37: e2015033. doi: 10.4178/epih/e2015033.

Drosten C, Meyer B, Müller MA, Corman VM, Al-Masri M, Hossain Ret al. Transmission of MERS-coronavirus in household contacts. N Engl J Med. 2014;371:828-35. doi: 10.1056/NEJMoa1405858.

WHO MERS-CoV summary and literature updates - 2013- 2017. (http://www.who.int/csr/disease/coronavirus_infections/archive_updates/en/).

Therapeutics and COVID-19: living guideline WHO 20 November 2020
https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1316330/retrieve

1. John Hopkins University. Coronavirus Resource Center 2020 [Available from: https://coronavirus.jhu.edu/map.html accessed April 27 2020.
2. Cytel. Global Coronavirus COVID-19 Clinical Trial Tracker. 2020 [Available from: https://www.covid19-trials.org/ accessed May 2, 2020.
3. Djulbegovic B, Guyatt G. Evidence-based medicine in times of crisis. *J Clin Epidemiol* 2020 doi: 10.1016/j.jclinepi.2020.07.002 [published Online First: 2020/07/14]
4. Vandvik PO, Brignardello-Petersen R, Guyatt GH. Living cumulative network meta-analysis to reduce waste in research: A paradigmatic shift for systematic reviews? *BMC Med* 2016;14:59.
5. Puhan MA, Schunemann HJ, Murad MH, et al. A GRADE Working Group approach for
rating the quality of treatment effect estimates from network meta-analysis. *Bmj* 2014;349:g5630. doi: 10.1136/bmj.g5630 [published Online First: 2014/09/26]
6. Siemieniuk RA, Agoritsas T, Macdonald H, et al. Introduction to BMJ Rapid Recommendations. *BMJ* 2016;354:i5191. doi: 10.1136/bmj.i5191 [published Online First: 2016/09/30]
7. Rochwerg B, Agarwal A, Zeng L, et al. Remdesivir for severe covid-19: a clinical practice guideline. *Bmj* 2020;370:m2924. doi: 10.1136/bmj.m2924 [published Online First: 2020/08/01]
8. Lamontagne F, Agoritsas T, Macdonald H, et al. A living WHO guideline on drugs for covid- 19. *Bmj* 2020;370:m3379. doi: 10.1136/bmj.m3379 [published Online First: 2020/09/06]
9. Hutton B, Salanti G, Caldwell DM, et al. The PRISMA extension statement for reporting of systematic reviews incorporating network meta-analyses of health care interventions: checklist and explanations. *Ann Intern Med* 2015;162(11):777-84. doi: 10.7326/m14- 2385 [published Online First: 2015/06/02]
10. Elliott JH, Synnot A, Turner T, et al. Living systematic review: 1. Introduction-the why, what, when, and how. *J Clin Epidemiol* 2017;91:23-30. doi: 10.1016/j.jclinepi.2017.08.010 [published Online First: 2017/09/16]
11. The Stephen B. Thacker CDC Library. COVID-19 Research Articles Downloadable Database: U.S. Centers for Disease Control and Prevention (CDC); 2020 [Available from:
https://www.cdc.gov/library/researchguides/2019novelcoronavirus/researcharticles.html
accessed 6 May 2020.
12. Marshall IJ, Noel-Storr A, Kuiper J, et al. Machine learning for identifying Randomized Controlled Trials: An evaluation and practitioner's guide. *Res Synth Methods* 2018;9(4):602-14. doi: 10.1002/jrsm.1287 [published Online First: 2018/01/10]
13. Epistemonikos Foundation. Living evidence repository for COVID-19 2020 [Available from:
https://app.iloveevidence.com/loves/5e6fdb9669c00e4ac072701d. accessed 17 November 2020.
14. Norwegian Institute of Public Health. NIPH systematic and living map on COVID-19 evidence 2020 [Available from: https://www.nornesk.no/forskningskart/NIPH_mainMap.html accessed 6 May 2020.
15. Covidence systematic review software [program]. Melbourne, Australia: Veritas Health Innovation,.
16. World Health Organization. Criteria for releasing COVID-19 patients from isolation. Scientific Brief, 2020:1-5.
17. Sterne JAC SJ, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, Cates CJ, Cheng H-Y, Corbett MS, Eldridge SM, Hernán MA, Hopewell S, Hróbjartsson A, Junqueira DR, Jüni P, Kirkham JJ, Lasserson T, Li T, McAleenan A, Reeves BC, Shepperd S, Shrier I, Stewart LA, Tilling K, White IR, Whiting PF, Higgins JPT. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2019;366:I4898.
18. Röver C. Bayesian random-effects meta-analysis using the bayesmeta R package. *arXiv preprint arXiv:171108683* 2017
19. Friedrich JO, Adhikari NK, Beyene J. Ratio of means for analyzing continuous outcomes in meta-analysis performed as well as mean difference methods. *J Clin Epidemiol* 2011;64(5):556-64. doi: 10.1016/j.jclinepi.2010.09.016 [published Online First: 2011/03/31]
20. Chaimani A, Higgins JP, Mavridis D, et al. Graphical tools for network meta-analysis in STATA. *PLoS One* 2013;8(10):e76654. doi: 10.1371/journal.pone.0076654 [published Online First: 2013/10/08]
-50-
21. Turner RM, Jackson D, Wei Y, et al. Predictive distributions for between-study heterogeneity and simple methods for their application in Bayesian meta-analysis. *Stat Med* 2015;34(6):984-98. doi: 10.1002/sim.6381 [published Online First: 2014/12/06]
22. van Valkenhoef G, Dias S, Ades AE, et al. Automated generation of node-splitting models for assessment of inconsistency in network meta-analysis. *Res Synth Methods* 2016;7(1):80-93. doi: 10.1002/jrsm.1167 [published Online First: 2015/10/16]
23. gemtc: Network Meta-Analysis Using Bayesian Methods [program]. R package version 0.8-4 version, 2020.
24. Brignardello-Petersen R, Bonner A, Alexander PE, et al. Advances in the GRADE approach to rate the certainty in estimates from a network meta-analysis. *J Clin Epidemiol* 2018;93:36-44. doi: 10.1016/j.jclinepi.2017.10.005 [published Online First: 2017/10/21]
25. Brignardello-Petersen R, Mustafa RA, Siemieniuk RAC, et al. GRADE approach to rate the certainty from a network meta-analysis: Addressing Incoherence. *J Clin Epidemiol* 2018 doi: 10.1016/j.jclinepi.2018.11.025 [published Online First: 2018/12/12]
26. Hultcrantz M, Rind D, Akl EA, et al. The GRADE Working Group clarifies the construct of certainty of evidence. *J Clin Epidemiol* 2017;87:4-13. doi: 10.1016/j.jclinepi.2017.05.006 [published Online First: 2017/05/23]

27. U.S. Centers for Disease Control and Prevention. COVIDView: A weekly surveillance summary of U.S COVID-19 activity 2020 [updated 24 October 2020. Available from: https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/covid-data/covidview/index.html accessed 1 November 2020.
28. National Center for Health Statistics. Daily Updates of Totals by Week and State: Provisional Death Counts for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Centers for Disease Control and Prevention,; 2020 [Available from: https://www.cdc.gov/nchs/nvss/vsrr/COVID19/index.htm accessed 1 November 2020.
29. ISARIC (International Severe Acute Respiratory and Emerging Infections Consortium). COVID-19 Report: 08 June 2020, 2020.
30. Spineli L, Brignardello-Petersen R, Heen A, et al. Obtaining absolute effect estimates to facilitate shared decision making in the context of multiple comparisons. Global Evidence Summit. Cape Town, South Africa, 2017.
31. R2jags: Using R to Run 'JAGS' [program]. R package version 0.6-1 version, 2020.
32. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Preliminary Report. *The New England journal of medicine* 2020 doi: 10.1056/NEJMoa2007764
33. Wang Y, Zhang D, Du G, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet* 2020 doi: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31022-9
34. Amat-Santos IJ, Santos-Martinez S, López-Otero D, et al. Ramipril in High Risk Patients with COVID-19. *Journal of American College of Cardiology* 2020 doi: 10.1016/j.jacc.2020.05.040
35. Borba MGS, Val FFA, Sampaio VS, et al. Effect of High vs Low Doses of Chloroquine Diphosphate as Adjunctive Therapy for Patients Hospitalized With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Network Open* 2020;3(4):e208857-e57. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.8857
36. Boulware DR, Pullen MF, Bangdiwala AS, et al. A Randomized Trial of Hydroxychloroquine as Postexposure Prophylaxis for Covid-19. *The New England journal of medicine* 2020 doi: 10.1056/NEJMoa2016638
37. Cao B, Wang Y, Wen D, et al. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N Engl J Med* 2020;18:18. doi: https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2001282
38. Cao Y, Wei J, Zou L, et al. Ruxolitinib in treatment of severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A multicenter, single-blind, randomized controlled trial. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2020 doi: 10.1016/j.jaci.2020.05.019
39. Chen C, Huang J, Cheng Z, et al. Favipiravir versus Arbidol for COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *medRxiv* 2020:2020.03.17.20037432. doi: 10.1101/2020.03.17.20037432
40. Chen Y-K, Huang Y-Q, Tang S-Q, et al. Comparative Effectiveness and Safety of Ribavirin Plus Interferon-Alpha, Lopinavir/Ritonavir Plus Interferon-Alpha and Ribavirin Plus Lopinavir/Ritonavir Plus Interferon-Alpha in Patients with Mild to Moderate Novel Coronavirus Pneumonia: Results of a Randomized, Open-Labeled Prospective Study. *SSRN* 2020-51-
41. Chen Z, Hu J, Zhang Z, et al. Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial. *medRxiv* 2020:2020.03.22.20040758. doi: 10.1101/2020.03.22.20040758
42. Davoudi-Monfared E, Rahmani H, Khalili H, et al. Efficacy and safety of interferon beta-1a in treatment of severe COVID-19: A randomized clinical trial. *medRxiv* 2020:2020.05.28.20116467. doi: 10.1101/2020.05.28.20116467
43. Goldman JD, Lye DCB, Hui DS, et al. Remdesivir for 5 or 10 Days in Patients with Severe Covid-19. *The New England journal of medicine* 2020 doi: 10.1056/NEJMoa2015301
44. Hung IF-N, Lung K-C, Tso EY-K, et al. Triple combination of interferon beta-1b, lopinavir– ritonavir, and ribavirin in the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19: an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet* 2020 doi: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31042-4
45. Lou Y, Liu L, Qiu Y. Clinical Outcomes and Plasma Concentrations of Baloxavir Marboxil and Favipiravir in COVID-19 Patients: an Exploratory Randomized, Controlled Trial. *medRxiv* 2020:2020.04.29.20085761. doi: 10.1101/2020.04.29.20085761
46. Zhong M, Sun A, Xiao T, et al. A Randomized, Single-blind, Group sequential, Activecontrolled Study to evaluate the clinical efficacy and safety of α-Lipoic acid for critically ill patients with coronavirus disease 2019（COVID-19）. *medRxiv* 2020 doi: 10.1101/2020.04.15.20066266
47. Tang W, Cao Z, Han M, et al. Hydroxychloroquine in patients with mainly mild to moderate coronavirus disease 2019: open label, randomised controlled trial. *BMJ* 2020;369 doi: http://dx.doi.org/10.1136/bmj.m1849
48. Li Y, Xie Z, Lin W, et al. Efficacy and safety of lopinavir/ritonavir or arbidol in adult patients with mild/moderate COVID-19: an exploratory randomized controlled trial. *Med* 2020 doi: 10.1016/j.medj.2020.04.001
49. Zheng F, Zhou Y, Zhou Z, et al. A Novel Protein Drug, Novaferon, as the Potential Antiviral Drug for COVID-19. *medRxiv* 2020:2020.04.24.20077735. doi: 10.1101/2020.04.24.20077735
50. Horby P, Lim WS, Emberson J, et al. Effect of Dexamethasone in Hospitalized Patients with COVID-19: Preliminary Report. *medRxiv* 2020:2020.06.22.20137273. doi: 10.1101/2020.06.22.20137273
51. Corral L, Bahamonde A, Arnaiz delas Revillas F, et al. GLUCOCOVID: A controlled trial of methylprednisolone in adults hospitalized with COVID-19 pneumonia. *medRxiv* 2020:2020.06.17.20133579. doi: 10.1101/2020.06.17.20133579
52. Chen L, Zhang Z-y, Fu J-g, et al. Efficacy and safety of chloroquine or hydroxychloroquine in moderate type of COVID-19: a prospective open-label randomized controlled study. *medRxiv* 2020:2020.06.19.20136093. doi: 10.1101/2020.06.19.20136093
53. Li Y, Xie Z, Lin W, et al. An exploratory randomized, controlled study on the efficacy and safety of lopinavir/ritonavir or arbidol treating adult patients hospitalized with mild/moderate COVID-19 (ELACOI). *medRxiv* 2020:2020.03.19.20038984. doi: 10.1101/2020.03.19.20038984

54. Abd-Elsalam S, Esmail ES, Khalaf M, et al. Hydroxychloroquine in the Treatment of COVID-19: A Multicenter Randomized Controlled Study. *The American journal of tropical medicine and hygiene* 2020 doi: 10.4269/ajtmh.20-0873
55. Castillo ME, Entrenas Costa LM, Vaquero Barrios JMADJF, et al. Effect of Calcifediol Treatment and best Available Therapy versus best Available Therapy on Intensive Care Unit Admission and Mortality Among Patients Hospitalized for COVID-19: A Pilot Randomized Clinical study. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* 2020
56. Dequin PF, Heming N, Meziani F, et al. Effect of Hydrocortisone on 21-Day Mortality or Respiratory Support Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *Jama* 2020;02:02. doi: https://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.16761
57. Duarte M, Pelorosso FG, Nicolosi L, et al. Telmisartan for treatment of Covid-19 patients: an open randomized clinical trial. Preliminary report (preprint). *medRxiv* 2020:2020.08.04.20167205. doi: 10.1101/2020.08.04.20167205
58. Group WHOREAfC-TW, Sterne JAC, Murthy S, et al. Association Between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Meta-analysis. *Jama* 2020;02:02. doi: https://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.17023
59. Jeronimo CMP, Farias MEL, Val FFA, et al. Methylprednisolone as Adjunctive Therapy for Patients Hospitalized With COVID-19 (Metcovid): A Randomised, Double-Blind, Phase IIb, Placebo-Controlled Trial. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2020 doi: 10.1093/cid/ciaa1177 -52-
60. Li C, Xiong N, Xu Z, et al. Recombinant Super-Compound Interferon (rSIFN-co) Versus Interferon Alfa in the Treatment of Moderate-to-Severe COVID-19: A Multicentre, Randomised, Phase 2 Trial. *SSRN* 2020 61. Lopes MIF, Bonjorno LP, Giannini MC, et al. Beneficial effects of colchicine for moderate to severe COVID-19: an interim analysis of a randomized, double-blinded, placebo controlled clinical trial (preprint). *medRxiv* 2020:2020.08.06.20169573. doi: 10.1101/2020.08.06.20169573
62. Mansour E, Palma AC, Ulaf RG, et al. Pharmacological inhibition of the kinin-kallikrein system in severe COVID-19 A proof-of-concept study (preprint). *medRxiv* 2020:2020.08.11.20167353. doi: 10.1101/2020.08.11.20167353
63. Miller J, Bruen C, Schnaus M, et al. Auxora versus standard of care for the treatment of severe or critical COVID-19 pneumonia: results from a randomized controlled trial. *Crit Care* 2020;24(1):502. doi: https://dx.doi.org/10.1186/s13054-020-03220-x
64. Rahmani H, Davoudi-Monfared E, Nourian A, et al. Interferon beta-1b in treatment of severe COVID-19: A randomized clinical trial. *Int Immunopharmacol* 2020;88:106903. doi: https://dx.doi.org/10.1016/j.intimp.2020.106903
65. Sadeghi A, Ali Asgari A, Norouzi A, et al. Sofosbuvir and daclatasvir compared with standard of care in the treatment of patients admitted to hospital with moderate or severe coronavirus infection (COVID-19): a randomized controlled trial. *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 2020 doi: 10.1093/jac/dkaa334
66. Sekhavati E, Jafari F, SeyedAlinaghi S, et al. Safety and effectiveness of azithromycin in patients with COVID-19: an open-label randomised trial. *International Journal of Antimicrobial Agents* 2020;(no pagination)(106143) doi: http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.106143
67. Spinner CD, Gottlieb RL, Criner GJ, et al. Effect of Remdesivir vs Standard Care on Clinical Status at 11 Days in Patients With Moderate COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *Jama* 2020;21:21. doi: https://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.16349
68. Tomazini BM, Maia IS, Cavalcanti AB, et al. Effect of Dexamethasone on Days Alive and Ventilator-Free in Patients With Moderate or Severe Acute Respiratory Distress Syndrome and COVID-19: The CoDEX Randomized Clinical Trial. *Jama* 2020;02:02. doi: https://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.17021
69. Wang D, Fu B, Peng Z, et al. Tocilizumab Ameliorates the Hypoxia in COVID-19 Moderate Patients with Bilateral Pulmonary Lesions: A Randomized, Controlled, Open-Label, Multicenter Trial (preprint). *SSRN* 2020
70. Writing Committee for the R-CAPI, Angus DC, Derde L, et al. Effect of Hydrocortisone on Mortality and Organ Support in Patients With Severe COVID-19: The REMAP-CAP COVID-19 Corticosteroid Domain Randomized Clinical Trial. *Jama* 2020;02:02. doi: https://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.17022
71. Idelsis E-M, Jesus P-E, Yaquelin D-R, et al. Effect and safety of combination of interferon alpha-2b and gamma or interferon alpha-2b for negativization of SARS-CoV-2 viral RNA. Preliminary results of a randomized controlled clinical trial. *medRxiv* 2020:2020.07.29.20164251. doi: 10.1101/2020.07.29.20164251
72. Ivashchenko AA, Dmitriev KA, Vostokova NV, et al. AVIFAVIR for Treatment of Patients with Moderate COVID-19: Interim Results of a Phase II/III Multicenter Randomized Clinical Trial. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2020 doi: 10.1093/cid/ciaa1176
73. Ivashchenko AA, Dmitriev KA, Vostokova NV, et al. AVIFAVIR for Treatment of Patients with Moderate COVID-19: Interim Results of a Phase II/III Multicenter Randomized Clinical Trial. *medRxiv* 2020:2020.07.26.20154724. doi: 10.1101/2020.07.26.20154724
74. Abbaspour Kasgari H, Moradi S, Shabani AM, et al. Evaluation of the efficacy of sofosbuvir plus daclatasvir in combination with ribavirin for hospitalized COVID-19 patients with moderate disease compared with standard care: a single-centre, randomized controlled trial. *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 2020 doi: 10.1093/jac/dkaa332
75. Mehboob R, Ahmad F, Qayyum A, et al. Aprepitant as a combinant with Dexamethasone reduces the inflammation via Neurokinin 1 Receptor Antagonism in severe to critical Covid-19 patients and potentiates respiratory recovery: A novel therapeutic approach (preprint). *medRxiv* 2020:2020.08.01.20166678. doi: 10.1101/2020.08.01.20166678

76. Vlaar APJ, de Bruin S, Busch M, et al. Anti-C5a antibody IFX-1 (vilobelimab) treatment versus best supportive care for patients with severe COVID-19 (PANAMO): an exploratory, open-label, phase 2 randomised controlled trial. *Lancet Rheumatology* 2020
77. Huang M, Tang T, Pang P, et al. Treating COVID-19 with Chloroquine. *Journal of molecular cell biology* 2020;12(4):322-25. doi: 10.1093/jmcb/mjaa014 -53-
78. Jing Z, Xin R, Yiming L, et al. High-dose vitamin C infusion for the treatment of critically ill COVID-19. *Research Square* 2020
79. Sun X, Zhang R, Li Y, et al. Clinical value of prophylactic liver protecting drugs in coronavirus disease 2019 (COVID-19). . *J Xuzhou Med Univ* 2020;40(4):293-96.
80. Rosas I, Bräu N, Waters M, et al. Tocilizumab in Hospitalized Patients With COVID-19 Pneumonia. *medRxiv* 2020:2020.08.27.20183442. doi: 10.1101/2020.08.27.20183442
81. Lyngbakken MN, Berdal JE, Eskesen A, et al. A pragmatic randomized controlled trial reports lack of efficacy of hydroxychloroquine on coronavirus disease 2019 viral kinetics. *Nature communications* 2020;11(1):5284. doi: 10.1038/s41467-020-19056-6 [published Online First: 2020/10/22]
82. Doi Y, Hibino M, Hase R, et al. A prospective, randomized, open-label trial of early versus late favipiravir in hospitalized patients with COVID-19. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 2020 doi: 10.1128/aac.01897-20
83. Mitjà O, Corbacho-Monné M, Ubals M, et al. Hydroxychloroquine for Early Treatment of Adults with Mild Covid-19: A Randomized-Controlled Trial. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2020 doi: 10.1093/cid/ciaa1009
84. Mitjà O, Corbacho M, G-Beiras C, et al. Hydroxychloroquine Alone or in Combination with Cobicistat-Boosted Darunavir for Treatment of Mild COVID-19: A Cluster-Randomized Clinical Trial. *SSRN* 2020
85. Farahani RH MR, Nezami-Asl A et al. . Evaluation of the Efficacy of Methylprednisolone Pulse Therapy in Treatment of Covid-19 Adult Patients with Severe Respiratory Failure: Randomized, Clinical Trial,. *09 September 2020, PREPRINT (Version 1) available at Research Square [+https://doiorg/1021203/rs3rs-66909/v1+]* 2020
86.汪娅莉, 杨旭东, 刘永平, et al. Preliminary clinical effect analysis of the treatment of novel coronavirus pneumonia by internal administration of traditional Chinese medicine plus fumigation and absorption combined with super dose of vitamin C in treating NOVID-19. 西安交通大学学_(医学版) 2020
87. Yuan X, Yi W, Liu B, et al. Pulmonary radiological change of COVID-19 patients with 99mTc-MDP treatment. *medRxiv* 2020:2020.04.07.20054767. doi: 10.1101/2020.04.07.20054767
88. Wang S-Z WH-J, Chen H-M, et al. . Lianhua Qingwen capsule and interferon-α combined with lopinavir /ritonavir for the treatment of 30 COVID-19 patients. *B Bengbu Med Coll* 2020;45(2):154-55.
89. Guvenmez O, Keskin H, Ay B, et al. The comparison of the effectiveness of lincocin® and azitro® in the treatment of covid-19-associated pneumonia: A prospective study. *Journal of population therapeutics and clinical pharmacology = Journal de la therapeutique des populations et de la pharmacologie clinique* 2020;27(S Pt 1):e5-e10. doi: 10.15586/jptcp.v27iSP1.684
90. Zhou W, Zhao F, Li B, et al. Diamine glycyrrhizinate in common COVID-19 patients. Clinical value in treatment. *Chinese Journal of Virology* 2020;36(2):160-64. 91. Yethindra V, Tagaev T, Uulu MS, et al. Efficacy of umifenovir in the treatment of mild and moderate covid-19 patients. *Int J Res Pharm Sci* 2020;11(Special Issue 1):506-09. doi: 10.26452/ijrps.v11iSPL1.2839
92. Horby P, Lim WS, Emberson JR, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid- 19 - Preliminary Report. *The New England journal of medicine* 2020 doi: 10.1056/NEJMoa2021436
93. Huang YQ, Tang SQ, Xu XL, et al. No Statistically Apparent Difference in Antiviral Effectiveness Observed Among Ribavirin Plus Interferon-Alpha, Lopinavir/Ritonavir Plus Interferon-Alpha, and Ribavirin Plus Lopinavir/Ritonavir Plus Interferon-Alpha in Patients With Mild to Moderate Coron. *Frontiers in Pharmacology* 2020;11 (no pagination)(1071) doi: http://dx.doi.org/10.3389/fphar.2020.01071
94. Zheng F, Zhou Y, Zhou Z, et al. SARS-CoV-2 Clearance in COVID-19 Patients with Novaferon Treatment: A Randomized, Open-label, Parallel Group Trial. *International Journal of Infectious Diseases* 2020 doi: 10.1016/j.ijid.2020.07.053
95. Davoudi-Monfared E, Rahmani H, Khalili H, et al. Efficacy and safety of interferon β-1a in treatment of severe COVID-19: A randomized clinical trial. *Antimicrob Agents Chemother* 2020 doi: 10.1128/aac.01061-20 [published Online First: 2020/07/15]
96. Horby P, Mafham M, Linsell L, et al. Effect of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. *New England Journal of Medicine* 2020 doi: 10.1056/NEJMoa2022926 -54-
97. Group. RC. Lopinavir-ritonavir in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet* 2020;396(10259):1345-52. doi: 10.1016/s0140-6736(20)32013-4 [published Online First: 2020/10/09]
98. Skipper CP, Pastick KA, Engen NW, et al. Hydroxychloroquine in Nonhospitalized Adults With Early COVID-19: A Randomized Trial. *Annals of internal medicine* 2020 doi: 10.7326/m20-4207
99. de Alencar JCG, Moreira CL, Müller AD, et al. Double-blind, randomized, placebocontrolled trial with N-acetylcysteine for treatment of severe acute respiratory syndrome caused by COVID-19. *Clinical infectious diseases : an official publication of Infectious Diseases Society of America* 2020 doi: 10.1093/cid/ciaa1443
100. Lemos ACB, do Espirito Santo DA, Salvetti MC, et al. Therapeutic versus prophylactic anticoagulation for severe COVID-19: A randomized phase II clinical trial (HESACOVID). *Thrombosis Research* 2020;196:359-66. doi: http://dx.doi.org/10.1016/j.thromres.2020.09.026

101. Guyatt GH, Oxman AD, Vist G, et al. GRADE guidelines: 4. Rating the quality of evidence--study limitations (risk of bias). *J Clin Epidemiol* 2011;64(4):407-15. doi: 10.1016/j.jclinepi.2010.07.017 [published Online First: 2011/01/21]
102. Boutron I, Chaimani A, Devane D, et al. Interventions for preventing and treating COVID- 19: protocol for a living mapping of research and a living systematic review. 2020
103. Juul S, Nielsen N, Bentzer P, et al. Interventions for treatment of COVID-19: a protocol for a living systematic review with network meta-analysis including individual patient data (The LIVING Project). *Syst Rev* 2020;9(1):108. doi: 10.1186/s13643-020-01371-0 [published Online First: 2020/05/11]
104. Altay O, Yang H, Aydin M, et al. Combined metabolic cofactor supplementation accelerates recovery in mild-to-moderate COVID-19. *medRxiv* 2020:2020.10.02.20202614. doi: 10.1101/2020.10.02.20202614
105. Ansarin K, Tolouian R, Ardalan M, et al. Effect of bromhexine on clinical outcomes and mortality in COVID-19 patients: A randomized clinical trial. *Bioimpacts* 2020
106. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 — Final Report. *New England Journal of Medicine* 2020 doi: 10.1056/NEJMoa2007764
107. Cavalcanti AB, Zampieri FG, Rosa RG, et al. Hydroxychloroquine with or without Azithromycin in Mild-to-Moderate Covid-19. *The New England journal of medicine* 2020 doi: 10.1056/NEJMoa2019014 108. Chen Jun, Liu Danping, Liu Li, et al. A preliminary study of hydroxychloroquine sulfate in patients with common 2019 coronavirus disease (COVID-19). *Journal of Zhejiang University (Medical Sciences)* 2019;49(2):215-19.
109. Chen C-P, Lin Y-C, Chen T-C, et al. A Multicenter, randomized, open-label, controlled trial to evaluate the efficacy and tolerability of hydroxychloroquine and a retrospective study in adult patients with mild to moderate Coronavirus disease 2019 (COVID-19). *medRxiv* 2020:2020.07.08.20148841. doi: 10.1101/2020.07.08.20148841
110. Cheng LL, Guan WJ, Duan CY, et al. Effect of Recombinant Human Granulocyte Colony- Stimulating Factor for Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Lymphopenia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med* 2020;10:10. doi: https://dx.doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.5503
111. Cruz LR, Baladron I, Rittoles A, et al. Treatment with an Anti-CK2 Synthetic Peptide Improves Clinical Response in Covid-19 Patients with Pneumonia. A Randomized and Controlled Clinical Trial (preprint). *medRxiv* 2020:2020.09.03.20187112. doi: 10.1101/2020.09.03.20187112
112. Hany M Dabbous MHE-S, Gihan El Assal et al. . A Randomized Controlled Study Of Favipiravir Vs Hydroxychloroquine In COVID-19 Management: What Have We Learned So Far? *Research Square* 2020 doi: https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-83677/v1
113. Davoodi L, Abedi SM, Salehifar E, et al. Febuxostat therapy in outpatients with suspected COVID-19: A clinical trial. *International journal of clinical practice* 2020:e13600. doi: 10.1111/ijcp.13600
114. Deftereos SG, Giannopoulos G, Vrachatis DA, et al. Effect of Colchicine vs Standard Care on Cardiac and Inflammatory Biomarkers and Clinical Outcomes in Patients Hospitalized With Coronavirus Disease 2019: The GRECCO-19 Randomized Clinical Trial. *JAMA network open* 2020;3(6):e2013136. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.13136
115. Delgado-Enciso I, Paz-Garcia J, Barajas-Saucedo CE, et al. Patient-Reported Health Outcomes After Treatment of COVID-19 with Nebulized and/or Intravenous Neutral Electrolyzed Saline Combined with Usual Medical Care Versus Usual Medical care -55- alone: A Randomized, Open-Label, Controlled Trial. *Research square* 2020 doi: 10.21203/rs.3.rs-68403/v1
116. Edalatifard M, Akhtari M, Salehi M, et al. Intravenous methylprednisolone pulse as a treatment for hospitalised severe COVID-19 patients: results from a randomised controlled clinical trial. *The European respiratory journal* 2020 doi: 10.1183/13993003.02808-2020
117. Fu W, Liu Y, Liu L, et al. An open-label, randomized trial of the combination of IFN-kappa plus TFF2 with standard care in the treatment of patients with moderate COVID-19. *EClinicalMedicine* 2020;(no pagination)(100547) doi: http://dx.doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100547
118. Furtado RHM, Berwanger O, Fonseca HA, et al. Azithromycin in addition to standard of care versus standard of care alone in the treatment of patients admitted to the hospital with severe COVID-19 in Brazil (COALITION II): a randomised clinical trial. *Lancet* 2020;04:04. doi: https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31862-6
119. Horby P, Mafham M, Linsell L, et al. Effect of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with COVID-19: Preliminary results from a multi-centre, randomized, controlled trial. *medRxiv* 2020:2020.07.15.20151852. doi: 10.1101/2020.07.15.20151852
120. Hu K, Wang M, Zhao Y, et al. A Small-Scale Medication of Leflunomide as a Treatment of COVID-19 in an Open-Label Blank-Controlled Clinical Trial. *Virologica Sinica* 2020 doi: 10.1007/s12250-020-00258-7
121. Kimura KS, Freeman MH, Wessinger BC, et al. Interim Analysis of an Open-label Randomized Controlled Trial Evaluating Nasal Irrigations in Non-hospitalized Patients with COVID-19. *International Forum of Allergy & Rhinology* 2020;n/a(n/a) doi: 10.1002/alr.22703
122. Li T, Sun L, Zhang W, et al. Bromhexine Hydrochloride Tablets for the Treatment of Moderate COVID-19: An Open-label Randomized Controlled Pilot Study. *Clin Transl Sci* 2020;03:03. doi: https://dx.doi.org/10.1111/cts.12881
123. Nojomi M YZ, Keyvani H et al. . Effect of Arbidol on COVID-19: A Randomized Controlled Trial. *Research Square* 2020 doi: https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-78316/v1
124. Pan H, Peto R, Karim QA, et al. Repurposed antiviral drugs for COVID-19 –interim WHO SOLIDARITY trial results. *medRxiv* 2020:2020.10.15.20209817. doi: 10.1101/2020.10.15.20209817

125. Ren Z, Hong L, Zujiang Y, et al. A Randomized, Open-label, Controlled Clinical Trial of Azvudine Tablets in the Treatment of Mild and Common COVID-19, A Pilot Study. *Advanced Science* 2020 doi: 10.1002/advs.202001435
126. Salehzadeh F PF, Ataei S et al. . The Impact of Colchicine on The COVID-19 Patients; A Clinical Trial Study. *21 September 2020, PREPRINT (Version 1) available at Research Square [+https://doiorg/1021203/rs3rs-69374/v1+]* 2020
127. Borba MGS, Val FFA, Sampaio VS, et al. Chloroquine diphosphate in two different dosages as adjunctive therapy of hospitalized patients with severe respiratory syndrome in the context of coronavirus (SARS-CoV-2) infection: Preliminary safety results of a randomized, double-blinded, phase IIb clinical trial (CloroCovid-19 Study). *medRxiv* 2020:2020.04.07.20056424. doi: 10.1101/2020.04.07.20056424
128. Tang W, Cao Z, Han M, et al. Hydroxychloroquine in patients with COVID-19: an openlabel, randomized, controlled trial. *medRxiv* 2020:2020.04.10.20060558. doi: 10.1101/2020.04.10.20060558
129. Ulrich RJ, Troxel AB, Carmody E, et al. Treating Covid-19 With Hydroxychloroquine (TEACH): A Multicenter, Double-Blind, Randomized Controlled Trial in Hospitalized Patients. *Open Forum Infectious Diseases* 2020
130. Wang M, Zhao Y, Hu W, et al. Treatment of COVID-19 Patients with Prolonged Post- Symptomatic Viral Shedding with Leflunomide -- a Single-Center, Randomized, Controlled Clinical Trial. *Clin Infect Dis* 2020;21:21. doi: https://dx.doi.org/10.1093/cid/ciaa1417
131. Wu X, Yu K, Wang Y, et al. Efficacy and safety of triazavirin therapy for coronavirus disease 2019: A pilot randomized controlled trial. *Engineering* 2020 132. Hong Zhao QZ, Chi Zhang, Jiawen Li, Ming Wei, Yuhong Qin, Guilin Chen, Ke Wang, Junhua Yu, Zhao Wu, Xianxiang Chen, Guiqiang Wang. Tocilizumab combined with favipiravir in the treatment of COVID-19: A multicenter trial in a small sample size. *biomedicine & Pharmacotherapy* 2020;110825

Anticoagulation management in COVID-19 positive patients BSTH consensus guideline
https://covid-19.sciensano.be/sites/default/files/Covid19/COVID-19_Anticoagulation_Management.pdf

1. Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, et al. COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-up. Journal of the American College of Cardiology. 2020 https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.04.031. 2. Cui S, Chen S, Li X, et al. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2020 https://doi.org/10.1111/jth.14830. 3. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. Thrombosis Research. 2020 https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.013. 4. Llitjos J-F, Leclerc M, Chochois C, et al. High incidence of venous thromboembolic events in anticoagulated severe COVID-19 patients. Journal of Thrombosis and Haemostasis.2020 https://doi.org/10.1111/jth.14869. 5. Leonard-Lorant I, Delabranche X, Severac F, et al. Acute Pulmonary Embolism in COVID-19 Patients on CT Angiography and Relationship to D-Dimer Levels. Radiology. 2020 https://doi.org/10.1148/radiol.2020201561. BSTH anticoagulation in COVID19 7 6. Tang N, Li D, Wang X, et al. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. Journal of thrombosis and haemostasis. 2020 https://doi.org/10.1111/jth.14768. 7. McGonagle D, O'Donnell J, Sharif K et al. Immune mechanisms of pulmonary intravascular coagulopathy in COVID-19 pneumonia. Lancet Rheumatol 2020, in press. https://doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30121-1 8. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis and angiogenesis. N Engl J Med 2020 https://doi.org/10.1056/NEJMoa2015432 9. Alex C. Spyropoulos, Jerrold H. Levy, Walter Ageno et al. Scientific and Standardization Committee Communication: Clinical Guidance on the Diagnosis, Prevention and Treatment of Venous Thromboembolism in Hospitalized Patients with COVID-19. J Thromb Haemost, in press https://doi.org/10.1111/jth.14929 10. American Society of Hematology. COVID-19 and VTE/Anticoagulation: Frequently Asked Questions. https://www.hematology.org/covid-19/covid-19-and-vte-anticoagulation. April 17th 2020. 11. Testa S, Prandoni P, Paoletti O, et al. Direct oral anticoagulant plasma levels striking increase in severe COVID-19 respiratory syndrome patients treated with antiviral agents. The Cremona experience. Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2020 https://doi.org/10.1111/jth.14871. 12. Helms J, Tacquard C, Severac F, et al. High Risk of Thrombosis in Patients With Severe SARS-CoV-2 Infection : A Multicenter Prospective Cohort Study. Intensive care Med. 2020 https://doi.org/10.1007/s00134-020-06062 13. Parajpe I, Fuster V, Lala A, et al. Association of Treatment Dose Anticoagulation with InHospital Survival Among Hospitalized Patients with COVID-19. J Am Coll Cardiol 2020, S0735-1097(20)35218-9 https://doi.org.1016/j.jacc.2020.05.001. 14. Wiegers H. and Middeldorp S. Contemporary best practice in the management of pulmonary embolism during pregnancy Ther Adv Respir Dis 2020; 14: 1–20 doi.org/10.1177/1753466620914222

NIH. COVID-19 Treatment Guidelines
https://files.covid19treatmentguidelines.nih.gov/guidelines/covid19treatmentguidelines.pdf

1. Food and Drug Administration. Fact sheet for healthcare providers: emergency use authorization (EUA) of bamlanivimab. 2020. Available at: https://www.fda.gov/media/143603/download. Accessed November 13, 2020. 2. Chen P, Nirula A, Heller B, et al. SARS-CoV-2 neutralizing antibody LY-CoV555 in outpatients with COVID-19. N Engl J Med. 2020; Published online ahead of print. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/ pubmed/33113295. Downloaded from https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/ on 12/7/2020 COVID-19 Treatment Guidelines 14

3. National Institute of Allergy and Infectious Diseases. Statement—NIH-sponsored ACTIV-3 trial closes LY-CoV555 sub-study. 2020. Available at: https://www.niaid.nih.gov/news-events/statement-nih-sponsoredactiv-3-trial-closes-ly-cov555-sub-study. Accessed November 17, 2020.

Corticosteroids for COVID-19 Living guidance 2 September 2020 WHO 2020 https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/334125/WHO-2019-nCoV-Corticosteroids-2020.1-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y

1. Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, Linsell L, et al., on behalf of the RECOVERY Collaborative Group. Effect of dexamethasone in hospitalized patients with COVID-19: preliminary report. MedRxiv. 2020. 2. RECOVERY Collaborative Group; Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, Linsell L, et al. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19 – preliminary report. N Engl J Med. 2020. doi:10.1056/NEJMoa2021436. 3. WHO. WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard [website]. Geneva: World Health Organization; 2020 (https://covid19.who.int/, accessed 1 September 2020). 4. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, et al. Remdesivir for the treatment of Covid-19 – preliminary report. N Engl J Med. 2020. doi: 10.1056/NEJMoa2007764. 5. Siemieniuk RA, Bartoszko JJ, Ge L, Zeraatkar D, Izcovich A, Pardo-Hernandez H, et al. Effects of therapies for prophylaxis and treatment of COVID-19: living systematic review and network metaanalysis. BMJ. 2020. [under review] 6. WHO. Handbook for guideline development (2nd ed.). Geneva: World Health Organization; 2014 (https://apps.who.int/iris/handle/10665/145714, accessed 1 September 2020). 7. WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group. Association between administration of systemic corticosteroids and mortality among critically ill patients with COVID19: a meta-analysis. JAMA. 2020. 8. Ye Z, Wang Y, Colunga-Lozano LE, Prasad M, Tangamornsuksan W, Rochwerg B, et al. Efficacy and safety of corticosteroids in COVID-19 based on evidence for COVID-19, other coronavirus infections, influenza, community-acquired pneumonia and acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. CMAJ. 2020;192(27):E756-E67. 9. Rochwerg B, Oczkowski SJ, Siemieniuk RAC, Agoritsas T, Belley-Cote E, D'Aragon F, et al. Corticosteroids in sepsis: an updated systematic review and meta-analysis. Crit Care Med. 2018;46(9):1411-20. 10. Corral L, Bahamonde A, delas Revillas FA, Gomez-Barquero J, Abadia-Otero J, Garcia-Ibarbia C, et al. GLUCOCOVID: a controlled trial of methylprednisolone in adults hospitalized with COVID-19 pneumonia. MedRxiv. 2020. 11. Tomazini BM, Maia IS, Cavalcanti AB, Berwanger O, Rosa RG, Veiga VC, et al. Effect of dexamethasone on days alive and ventilator-free in patients with moderate or severe acute respiratory distress syndrome and COVID-19: the CoDEX Randomized Clinical Trial. JAMA. 2020. 12. Dequin PF, Heming N, Meziani F, Plantefeve G, Voiriot G, Badie J, et al. Effect of hydrocortisone on 21-day mortality or respiratory support among critically ill patients with COVID-19: a randomized clinical trial. JAMA. 2020. 13. Writing Committee for the REMAP-CAP Investigators. Effect of hydrocortisone on mortality and organ support in patients with severe COVID-19: the REMAP-CAP COVID-19 Corticosteroid Domain Randomized Clinical Trial. JAMA. 2020. 14. Jeronimo CMP, Farias MEL, Val FFA, Sampaio VS, Alexandre MAA, Melo GC, et al. Methylprednisolone as adjunctive therapy for patients hospitalized with COVID-19 (Metcovid): a randomised, double-blind, Phase IIb, placebo-controlled trial. Clin Infect Dis. 2020. 15. Schandelmaier S, Briel M, Varadhan R, Schmid CH, Devasenapathy N, Hayward RA, et al. Development of a new Instrument to assess the Credibility of Effect Modification ANalyses (ICEMAN) in randomized controlled trials and meta-analyses. CMAJ. 2020;192(32):E901-E906. doi:10.1503/cmaj.200077. 16. WHO. Clinical management of COVID-19: interim guidance Geneva: World Health Organization; 2020 (https://www.who.int/publications/i/item/clinical-management-of-covid-19, accessed 1 September 2020). 17. WHO. IMAI district clinician manual. Hospital care for adolescents and adults. Guidelines for the management of common illnesses with limited resources. Geneva: World Health Organization; 2011. 25 18. WHO. Q&A: Dexamethasone and COVID-19. Geneva: World Health Organization; 2020 (https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/question-and-answers-hub/q-adetail/q-a-dexamethasone-and-covid-19, accessed 1 September 2020). 19. Persaud N, Jiang M, Shaikh R, Bali A, Oronsaye E, Woods H, et al. Comparison of essential medicines lists in 137 countries. Bull World Health Organ. 2019;97(6):394-404C.