

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
02 квітня 2020 року № 762
(у редакції наказу Міністерства
охорони здоров'я України
від 22 лютого 2022 року № 358)

ПРОТОКОЛ
«НАДАННЯ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ
КОРОНАВІРУСНОЇ ХВОРОБИ (COVID-19)»

I. Паспортна частина

1. Діагноз. Коронавірусна хвороба (COVID-19).
2. Коди стану або захворювання. НК 025:2021 «Класифікатор хвороб та споріднених проблем охорони здоров'я»:
 - U07.1 COVID-19 підтверджений лабораторним тестуванням незалежно від тяжкості клінічних ознак або симптомів (вірус ідентифікований);
 - U07.2 COVID-19 діагностовано клінічно або епідеміологічно, але лабораторне тестування непереконливе чи недоступне (вірус не ідентифікований).
3. Протокол, призначений для всіх медичних працівників, які надають медичну допомогу пацієнтам з коронавірусною хворобою (COVID-19).
4. Мета протоколу: реалізація порядку призначення та застосування лікарських засобів для лікування груп пацієнтів із підтвердженою коронавірусною хворобою (COVID-19).
5. Дата складання протоколу: 01.04.2020 р.
6. Дата оновлення протоколу: 17.02.2022 р.
7. Дата перегляду протоколу: за потреби.
8. Список осіб, які брали участь в розробці протоколу:

Комаріда Олександр Олегович	перший заступник Міністра охорони здоров'я, голова робочої групи;
Микичак Ірина Володимирівна	заступник Міністра охорони здоров'я, заступник голови робочої групи;
Гаврилюк Андрій Олександрович	керівник експертної групи з розвитку медичних послуг Директорату медичних послуг;
Ляковський Тарас Михайлович	керівник експертної групи з питань реєстрації лікарських засобів та дезінфікуючих засобів Директорату фармацевтичного забезпечення;
Радкевич Ганна Сергіївна	державний експерт експертної групи з питань якості та доступності лікарських засобів Директорату фармацевтичного забезпечення;
Чарухов Асан Сеїтваапович	керівник експертної групи формування політики закупівель медичних послуг, лікарських засобів та медичних виробів Директорату медичних послуг;
Георгіянц Маріне Акопівна	завідувач кафедри дитячої анестезіології та інтенсивної терапії Харківської медичної академії післядипломної освіти;
Голубовська Ольга Анатоліївна	завідувач кафедри інфекційних хвороб Національного медичного університету імені О. О. Богомольця;

Дубров Сергій Олександрович	завідувач кафедри анестезіології та інтенсивної терапії Національного медичного університету імені О. О. Богомольця;
Дудар Ірина Олексіївна	завідувач відділу еферентних технологій Державної установи «Інститут нефрології НАМН України» (за згодою);
Колесник Роман Олександрович	завідувач відділу антимікробної резистентності та інфекційного контролю Державної установи «Центр громадського здоров'я Міністерства охорони здоров'я України»;
Камінський В'ячеслав Володимирович	завідувач кафедри акушерства, гінекології та репродуктології Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика;
Крамарев Сергій Олександрович	завідувач кафедри дитячих інфекційних хвороб Національного медичного університету імені О. О. Богомольця;
Ліщишина Олена Михайлівна	провідний науковий співробітник наукового відділу організації медичної допомоги Державної наукової установи «Науково-практичний центр профілактичної і клінічної медицини» Державного управління справами (за згодою);
Мороз Лариса Василівна	завідувач кафедри інфекційних хвороб Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова;
Нетяженко Василь Захарович	завідувач кафедри пропедевтики внутрішньої медицини № 1 Національного медичного університету імені О. О. Богомольця;
Пархоменко Олександр Миколайович	завідувач відділу реанімації та інтенсивної терапії Державної установи «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М. Д. Стражеска» НАМН України» (за згодою);
Піняжко Ореста Богданівна	директор Департаменту з оцінки медичних технологій Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України»;
Ткаченко Руслан Опанасович	професор кафедри акушерства, гінекології та репродуктології, завідувач циклу з акушерської реанімації Національного університету охорони здоров'я України 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;
Чоп'як Валентина Володимирівна	завідувач кафедри клінічної імунології та алергології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького;
Шостакович-Корецька Людмила Романівна	професор кафедри інфекційних хвороб Дніпровського державного медичного університету;
Юрко Катерина Володимирівна	завідувач кафедри інфекційних хвороб Харківського національного медичного університету;
Гуленко Оксана Іванівна	начальник відділу стандартизації медичної допомоги Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України», секретар робочої групи.

II. Загальна частина

Протокол «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)» (далі – Протокол) розроблено відповідно до Закону України від 30 березня 2020 року № 539-IX «Про внесення змін до деяких законів України щодо забезпечення лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)» (зі змінами, внесеними Законом України від 04 грудня 2020 року № 1075-IX «Про внесення змін до деяких законів України щодо забезпечення профілактики коронавірусної хвороби (COVID-19)») та Порядку призначення та застосування лікарських засобів для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19), затвердженого наказом Міністерства охорони здоров'я України від 30 червня 2020 року № 1482, зареєстрованого в Міністерстві юстиції України 08 липня 2020 року за № 641/34924 (далі – Порядок).

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

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

Протокол оновлюється відповідно до накопичення нових даних. Дотепер продовжуються клінічні дослідження медичних технологій для лікування

коронавірусної хвороби (COVID-19), і на момент актуалізації Протоколу в березні 2021 року в світі проводиться понад 2800 клінічних випробувань.

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

Згідно з Порядком, з метою забезпечення моніторингу результатів надання медичної допомоги пацієнтам з коронавірусною хворобою (COVID-19) заповнюється та направляється у встановленому порядку Індивідуальна реєстраційна картка пацієнта, який отримував медичну допомогу згідно з Протоколом «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)» за формою, наведеною в додатку 2 до Порядку. Крім того, відсутність ефективності або побічні реакції застосованих лікарських засобів підлягають інформуванню за формою № 137/о «Карта-повідомлення про побічну реакцію лікарського засобу, вакцини, туберкуліну, та/або відсутність ефективності лікарського засобу, та/або несприятливу подію після імунізації/туберкулінодіагностики (НППІ)», затвердженою наказом Міністерства охорони здоров'я України від 27 грудня 2006 року № 898 «Про затвердження Порядку здійснення фармаконагляду», зареєстрованим Міністерством юстиції України 29 січня 2007 року за № 73/13340.

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

III. Основна частина

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

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

Перелік обстежень при госпіталізації:

ЕКГ;

загальний клінічний аналіз крові з підрахунком формених елементів, гематокриту;

загальний клінічний аналіз сечі;
біохімічний аналіз крові;
визначення рівня глюкози крові.

Таблиця 1. Лікування дорослих пацієнтів

Ступінь тяжкості	Лікування
COVID-19: легкий ступінь тяжкості (відсутність утруднень дихання)	Амбулаторне лікування: 1) надати пацієнту інформацію щодо повноцінного харчування та відповідної регідrataції; 2) симптоматичне лікування із застосуванням жарознижуючих засобів (парацетамол, ібупрофен тощо) при лихоманці та болю. <i>Застереження:</i> парацетамол приймати не більше 1 г на прийом і не більше 3 г на добу. Уникати використання високих доз ібупрофену (≥ 2400 мг на добу) в пацієнтів із неконтрольованою артеріальною гіпертензією, застійною серцевою недостатністю (II–III функціональний клас за критеріями NYHA), діагностованою ішемічною хворобою серця, захворюванням периферичних артерій та/або цереброваскулярними захворюваннями, хронічною хворобою нирок III-V стадій. При застосуванні ібупрофену в низьких дозах (до 1200 мг на добу) не спостерігається збільшення ризику серцево-судинних тромботичних подій. 3) розгляньте при легкому та середньому перебігу захворювання призначення противірусних препаратів прямої дії для груп ризику.
середній ступінь тяжкості	Амбулаторне лікування: 1) надати пацієнту інформацію щодо повноцінного харчування та відповідної регідrataції; 2) симптоматичне лікування із застосуванням жарознижуючих засобів (парацетамол, ібупрофен тощо) при лихоманці та болю. <i>Застереження:</i> парацетамол приймати не більше 1 г на прийом і не більше 3 г на добу. Уникати використання високих доз ібупрофену (≥ 2400 мг на добу) у пацієнтів із неконтрольованою артеріальною гіпертензією, застійною серцевою недостатністю (II–III функціональний клас за

критеріями NYHA), діагностованою ішемічною хворобою серця, захворюванням периферичних артерій та/або цереброваскулярними захворюваннями, хронічною хворобою нирок III-V стадій. При застосуванні ібупрофену в низьких дозах (до 1200 мг на добу) не спостерігається збільшення ризику серцево-судинних тромботичних подій;

3) не використовуйте кортикостероїди для лікування COVID-19 у пацієнтів, які не потребують кисневої підтримки;

4) антибактеріальні засоби протипоказані та призначаються виключно за наявності лабораторно підтвердженої супутньої бактеріальної інфекції або при обґрунтованій підозрі на неї;

5) при утрудненні дихання рекомендовано перебувати в положенні «лежачи на животі», оскільки це допомагає розкрити альвеоли, що спалися, та підвищити рівень кисню в крові.

6) розгляньте фавіпіравір

у перший день – навантажувальна доза по 1600 мг 2 рази на добу, надалі – по 600 мг 2 рази на добу.

Фавіпіравір рекомендовано призначати у перші 5 днів від появи перших симптомів захворювання за даними епідеміологічного спостереження.

Тривалість лікування 5-14 днів.

Застереження: Фавіпіравір має тератогенну дію на плід, тому він протипоказаний при вагітності. Його не можна використовувати також при лактації та гіперчутливості до компонентів, які входять до складу даного лікарського засобу. Препарат заборонений для застосування жінкам і чоловіками без застосування засобів контрацепції. Рекомендується застосовувати надійні засоби контрацепції мінімум 7 днів після останнього прийому препарату.

7) розгляньте при легкому та середньому перебігу захворювання призначення противірусних препаратів прямої дії для груп ризику.

Стационарне лікування:

Призначення низькомолекулярних гепаринів (НМГ), якщо це не протипоказано (детальніше – див. пункт 3 частини III).

Варіанти додаткової терапії (за клінічними

показаннями):**1) розгляньте ремдесивір**

для пацієнтів, що належать до груп ризику прогресування до тяжкого або критичного перебігу захворювання та мають ознаки пневмонії.

Ризик прогресування до тяжкого або критичного перебігу захворювання мають пацієнти, що належать до групи ризику: вік >65 років та наявність тяжких супутніх патологій в стадії декомпенсації – декомпенсований цукровий діабет, тяжка хронічна патологія дихальної та серцево-судинної систем, імуносупресивні стани, ниркова недостатність.

Ремдесивір найкраще призначати у перші 5 днів від появи перших симптомів захворювання, але можливо у будь-якій термін за наявності клінічних показань.

У перший день - навантажувальна доза 200 мг один раз на добу (в/в протягом 30-120 хв), з другого дня – підтримуюча доза 100 мг один раз на добу (в/в протягом 30-120 хв).

Тривалість лікування 5 днів.

Застереження: Рекомендовано ретельний моніторинг токсичності ремдесивіру або зменшеної ефективності супутнього препарату.

Перед початком та щодня протягом застосування ремдесивіру у дорослих пацієнтів рекомендовано визначати розрахункову швидкість клубочкової фільтрації (eGFR). Ремдесивір не слід застосовувати пацієнтам із розрахунковою швидкістю клубочкової фільтрації (eGFR) <30 мл/хв/1,73м².

Перед початком та щодня протягом застосування ремдесивіру у дорослих пацієнтів рекомендовано визначати розрахункову швидкість клубочкової фільтрації (eGFR).

До початку прийому ремдесивіру кожному пацієнту необхідно провести дослідження функціонального стану печінки та відстежувати його протягом всього періоду лікування. Ремдесивір слід застосовувати пацієнтам із порушеннями функцій печінки лише в тих випадках, коли потенційна користь перевищує потенційний ризик.

Ремдесивір не слід застосовувати пацієнтам, у яких рівень аланінамінотрансферази (АЛТ) у крові більше, ніж у 5 разів перевищує верхню межу норми.

	Слід припинити застосування ремдесивіру пацієнтами, у яких: АЛТ більше, ніж у 5 разів перевищує верхню межу норми внаслідок лікування ремдесивіром. Прийом можна відновити, коли АЛТ менше, ніж 5 разів перевищує верхню межу норми. АБО підвищення рівня АЛТ супроводжується ознаками або симптомами запалення печінки або підвищенням кон'югованого білірубіну, лужної фосфатази або міжнародного нормалізованого відношення (МНВ). Не дозволено застосування ремдесивіру поза межами стаціонару. 2) розгляньте фавіпіравір у перший день – навантажувальна доза по 1600 мг 2 рази на добу, надалі – по 600 мг 2 рази на добу. Фавіпіравір рекомендовано призначати у перші 5 днів від появи перших симптомів захворювання за даними епідеміологічного спостереження. Тривалість лікування 5-14 днів. <i>Застереження:</i> Фавіпіравір має тератогенну дію на плід, тому він протипоказаний при вагітності. Його не можна використовувати також при лактації та гіперчутливості до компонентів, які входять до складу даного лікарського засобу. Препарат заборонений для застосування жінкам і чоловіками без застосування засобів контрацепції. Рекомендується застосовувати надійні засоби контрацепції мінімум 7 днів після останнього прийому препарату.
тяжкий перебіг захворювання ≥1 з наступного: частота дихання ≥30/хв (дорослі); ≥40/хв (діти <5). Насичення киснем крові ≤93%;	1) оптимальна підтримуюча терапія в лікарняній палаті (або відділенні/палаті інтенсивної терапії); 2) киснева підтримка; 3) системні кортикостероїди перорально або внутрішньовенно. Може застосовуватися дексаметазон або інші кортикостероїди, такі як гідрокортизон, метилпреднізолон. Доза дексаметазону 6 мг один раз/добу є еквівалентною (з точки зору глюкокортикоїдного ефекту) 32 мг метилпреднізолону (8 мг кожні 6 годин або 16 мг кожні 12 годин) або 150 мг гідрокортизону (50 мг кожні 8 годин).

співвідношення $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$. Інфільтрати в легенях $> 50\%$ легеневого поля	Тривалість лікування до 7–10 днів (або до виписки із закладу охорони здоров'я, якщо це відбудеться раніше). У разі прогресування дихальної недостатності та лабораторних ознак запалення можуть бути розглянуті вищі дози системних кортикостероїдів відповідно до інструкції для медичного застосування. <i>Застереження:</i> контролюйте рівень глюкози, незалежно від того, чи відомо, що у пацієнта цукровий діабет; 4) призначення низькомолекулярних гепаринів (НМГ), якщо це не протипоказано (детальніше – див. пункт 3 частини III); 5) за умови приєднання бактеріальної флори ретельно розгляньте застосування антибактеріальних або протигрибкових засобів відповідно до локальної епідеміології (детальніше – див. пункт 5 частини III). Варіанти додаткової терапії (за клінічними показаннями): 1) розгляньте ремдесивір Ремдесивір найкраще призначати у перші 5 днів від появи перших симптомів захворювання, але можливо у будь-якій термін за наявності клінічних показань. У перший день – навантажувальна доза 200 мг один раз на добу (в/в протягом 30-120 хв), з другого дня – підтримуюча доза 100 мг один раз на добу (в/в протягом 30-120 хв). Тривалість лікування: 5 днів для пацієнтів, які не потребують штучної вентиляції легень (ШВЛ) або екстракорпоральної мембранної оксигенації (ЕКМО). При відсутності ефекту або якщо пацієнт перебуває на штучній вентиляції легень (ШВЛ) або екстракорпоральній мембранній оксигенації (ЕКМО) - курс лікування складає 10 днів. <i>Застереження:</i> рекомендовано ретельний моніторинг токсичності ремдесивіру або зменшеної ефективності супутнього препарату. Перед початком та щодня протягом застосування ремдесивіру у дорослих пацієнтів рекомендовано визначати розрахункову швидкість клубочкової фільтрації (eGFR). Ремдесивір не слід застосовувати пацієнтам із розрахунковою швидкістю клубочкової фільтрації (eGFR)
---	--

	<30 мл/хв/1,73м². До початку прийому ремдесивіру кожному пацієнту необхідно провести дослідження функціонального стану печінки та відстежувати його протягом всього періоду лікування. Ремдесивір слід застосовувати пацієнтам із порушеннями функцій печінки лише в тих випадках, коли потенційна користь перевищує потенційний ризик. Ремдесивір не слід застосовувати пацієнтам, у яких рівень аланінамінотрансферази (АЛТ) у крові більше, ніж у 5 разів перевищує верхню межу норми. Слід припинити застосування ремдесивіру пацієнтами, у яких: АЛТ більше, ніж у 5 разів перевищує верхню межу норми внаслідок лікування ремдесивіром. Прийом можна відновити, коли АЛТ менше, ніж 5 разів перевищує верхню межу норми. АБО підвищення рівня АЛТ супроводжується ознаками або симптомами запалення печінки або підвищенням кон'югованого білірубіну, лужної фосфатази або міжнародного нормалізованого відношення (МНВ). 2) розгляньте 10% імуноглобулін людини нормальний для внутрішньовенного введення у складі комплексної терапії дорослих пацієнтів з тяжкою пневмонією, яка викликана коронавірусною інфекцією SARS-CoV-2/COVID-19. У хворих з тяжким перебігом захворювання, що супроводжується наростаючими явищами інтоксикаційного синдрому та дихальної недостатності, негативною лабораторною динамікою, а саме: прогресуючим підвищенням рівня С-реактивного білка понад 50 Од, прогресуючою абсолютною лімфопенією, підвищенням рівня ферритину та ІЛ-6 (якщо доступне визначення) розглянути можливість застосування 10% імуноглобуліну людини нормального для внутрішньовенного введення в дозі 0,8-1,0 г/кг один раз на добу протягом 2 діб від початку погіршення стану (курсова доза 1,6-2,0 г/кг ідеальної маси тіла). Кратність інфузій та швидкість введення визначаються лікарем залежно від стану пацієнта. Добова доза може бути скоригована з міркувань неперевикнення максимального добового об'єму інфузійної терапії.
--	---

Обов'язковим є контроль стану системи згортання крові та діурезу, особливо у пацієнтів з надлишковою масою тіла.

Застереження: внаслідок лікування препаратами імуноглобуліну може виникнути тромбоз. Фактори ризику: ожиріння, атеросклероз в анамнезі, порушення серцевого викиду, артеріальна гіпертензія, цукровий діабет з наявністю в анамнезі захворювання судин і випадків тромбозу, пацієнти з набутою або спадковою тромбофілією, пацієнти з тяжкою гіповолемією, пацієнти із захворюваннями, які підвищують в'язкість крові, літній вік, тривала іммобілізація, стани гіперкоагуляції, венозний або артеріальний тромбоз в анамнезі, застосування естрогенів, використання постійних центральних катетерів у судинах, підвищена в'язкість крові та ризик серцево-судинних захворювань. Тромбоз також може виникнути навіть у разі відсутності відомих факторів ризику.

Слід здійснити загальну оцінку в'язкості крові у пацієнтів з ризиком підвищеної в'язкості, включаючи пов'язану з кріоглобулінами, хіломікронемією голодування/помітно високим рівнем тригліцеролів (тригліцеридів) або моноклональною гамопатією.

Для пацієнтів з ризиком виникнення тромбозу практикується введення препаратів імуноглобуліну у мінімальних дозах та з мінімальною швидкістю інфузії. Перед застосуванням препарату слід переконатися у належному рівні гідратації пацієнта. У пацієнтів з ризиком виникнення підвищеної в'язкості слід здійснювати контроль симптомів тромбозу та оцінку в'язкості крові;

3) розгляньте тоцилізумаб

Показання до призначення тоцилізумабу:

інтерстиціальна пневмонія з гострою дихальною недостатністю, прогресуюча дихальна недостатність, потреба підключення до неінвазивної або інвазивної вентиляції, наявність позалегеневих уражень органів.

Підвищення рівня С-реактивного білка, D-димеру та феритину корелює з підвищенням рівня ІЛ-6 та поганим результатом у пацієнтів з тяжкою інфекцією COVID-19.

Якщо визначити рівні ІЛ-6 неможливо, розглянути введення тоцилізумабу у хворих із прогресуючим тяжким перебігом захворювання та зростаючими показниками С-реактивного білку.

Тоцилізумаб рекомендовано застосовувати як додаток до терапії кортикостероїдами у пацієнтів, у яких спостерігається швидка декомпенсація дихання: пацієнти, що перебувають на інвазивній механічній вентиляції легень протягом не більше 24 годин; пацієнти із швидко зростаючими потребами в кисні, що потребують неінвазивної механічної вентиляції легень або кисню через носові канюлі з високим потоком, та у яких підвищений рівень С-реактивного білку в 5 разів вище від верхнього референтного значення.

При прогресуванні захворювання тоцилізумаб призначають не раніше 7-го дня від початку клінічних симптомів або з урахуванням рентгенологічних змін (у деяких хворих клінічні ознаки початкового періоду відсутні).

Рекомендована доза тоцилізумабу становить 8 мг/кг для внутрішньовенної інфузії однократно. Загальна доза не повинна перевищувати 800 мг. Тоцилізумаб слід розводити у 100 мл 0,9% натрію хлориду і вводити впродовж 1 години. Друга доза не повинна розглядатися, враховуючи невизначеність щодо доказів додаткової користі.

Оскільки тоцилізумаб пригнічує вироблення С-реактивного білку, зменшення його рівня не слід використовувати як ознаку клінічного поліпшення.

Протипоказання до призначення тоцилізумабу:

АСТ/АЛТ >5 раз вище норми;
кількість нейтрофілів <500
кількість тромбоцитів < 50 000;
сепсис не спричинений SARS-CoV-2;
підвищений рівень прокальцитоніну більш, ніж в 2 рази;
наявність коморбідних станів, що можуть призвести до негативного прогнозу, ускладнений дивертикуліт, піодерміт, негативна відповідь на імуносупресивну терапію.

Не дозволено застосування тоцилізумабу поза межами стаціонару.

4) розгляньте тофацитиніб

У хворих з прогресуючим перебігом захворювання і неефективністю ГКС, розглянути можливість додатково

	призначення інгібітору янус-кіназ Тофацитинібу - 10 мг двічі на день протягом 14 днів з продовженням терапії ГКС. <i>Застереження:</i> даних щодо застосування тофацитинібу під час вагітності недостатньо. Препарат може проходити через плаценту, і тому не можна виключати ризик для плода. Рішення щодо введення тофацитинібу повинно враховувати потенційну користь для матері та ризику для плода.
критичний перебіг захворювання ≥1 з наступного: гострий респіраторний дистрес синдром; сепсис; змінена свідомість; поліорганна недостатність.	1) оптимальна підтримуюча терапія у відділенні/палаті інтенсивної терапії; 2) механічна вентиляція легень; 3) призначення низькомолекулярних гепаринів (НМГ), якщо це не протипоказано (детальніше – див. пункт 3 частини III); 4) системні кортикостероїди внутрішньовенно. Може застосовуватися дексаметазон або інші кортикостероїди, такі як гідрокортизон, метилпреднізолон; Доза дексаметазону 6 мг один раз/добу є еквівалентною (з точки зору глюкокортикоїдного ефекту) 32 мг метилпреднізолону (8 мг кожні 6 годин або 16 мг кожні 12 годин) або 150 мг гідрокортизону (50 мг кожні 8 годин). Тривалість лікування до 7–10 днів. У разі прогресування дихальної недостатності та лабораторних ознак запалення можуть бути розглянуті вищі дози системних кортикостероїдів відповідно до інструкції для медичного застосування. <i>Застереження:</i> контролюйте рівень глюкози, незалежно від того, чи відомо, що у пацієнта цукровий діабет; 5) спеціальна профілактика та лікування гострого респіраторного дистрес-синдрому (детальніше – див. пункт 6 частини III); 6) запобігання подальшому фіброзу легень; 7) за умови приєднання бактеріальної флори ретельно розгляньте застосування антибактеріальних або протигрибкових засобів відповідно до локальної епідеміології (детальніше – див. пункт 5 частини III). Відстеження вторинних бактеріальних та опортуністичних інфекцій (<i>Aspergillus</i>).

Варіанти додаткової терапії (за клінічними показаннями):

1) розгляньте тоцилізумаб

Показання до призначення тоцилізумабу:

інтерстиціальна пневмонія з гострою дихальною недостатністю, прогресуюча дихальна недостатність, потреба підключення до неінвазивної або інвазивної вентиляції, наявність позалегенових уражень органів.

Підвищення рівня С-реактивного білка, D-димеру та феритину корелює з підвищенням рівня ІЛ-6 та поганим результатом у пацієнтів з тяжкою інфекцією COVID-19.

Якщо визначити рівні ІЛ-6 неможливо, розглянути введення тоцилізумабу у хворих із прогресуючим тяжким перебігом захворювання та зростаючими показниками С-реактивного білку.

Тоцилізумаб рекомендовано застосовувати як додаток до терапії кортикостероїдами у пацієнтів, у яких спостерігається швидка декомпенсація дихання:

пацієнти, що перебувають на інвазивній механічній вентиляції легень протягом не більше 24 годин;

пацієнти із швидко зростаючими потребами в кисні, що потребують неінвазивної механічної вентиляції легень або кисню через носові канюлі з високим потоком, та у яких підвищений рівень С-реактивного білку в 5 разів вище від верхнього референтного значення.

При прогресуванні захворювання тоцилізумаб призначають не раніше 7-го дня від початку клінічних симптомів або з урахуванням рентгенологічних змін (у деяких хворих клінічні ознаки початкового періоду відсутні).

Рекомендована доза тоцилізумабу становить 8 мг/кг для внутрішньовенної інфузії однократно. Загальна доза не повинна перевищувати 800 мг. Тоцилізумаб слід розводити у 100 мл 0,9% натрію хлориду і вводити впродовж 1 години. Друга доза не повинна розглядатися, враховуючи невизначеність щодо доказів додаткової користі.

Оскільки тоцилізумаб пригнічує вироблення С-реактивного білку, зменшення його рівня не слід використовувати як ознаку клінічного поліпшення.

Протипоказання до призначення тоцилізумабу:

АСТ/АЛТ >5 раз вище норми;

кількість нейтрофілів < 500
 кількість тромбоцитів $< 50\,000$;
 сепсис не спричинений SARS-CoV-2;
 підвищений рівень прокальцитоніну більш, ніж в 2 рази;
 наявність коморбідних станів, що можуть призвести до негативного прогнозу, ускладнений дивертикуліт, піодерміт, негативна відповідь на імуносупресивну терапію.

Не дозволено застосування тоцилізумабу поза межами стаціонару.

2) Розгляньте 10% імуноглобулін людини нормальний для внутрішньовенного введення у складі комплексної терапії дорослих пацієнтів з тяжкою пневмонією, яка викликана коронавірусною інфекцією SARS-CoV-2/COVID-19.

У хворих з критичним перебігом захворювання, що супроводжується наростаючими явищами інтоксикаційного синдрому та дихальної недостатності, негативною лабораторною динамікою, а саме: прогресуючим підвищенням рівня С-реактивного білка понад 50 ОД, прогресуючою абсолютною лімфопенією, підвищенням рівня ферритину та ІЛ-6 (якщо доступне визначення) розглянути можливість застосування 10% імуноглобуліну людини нормального для внутрішньовенного введення в дозі 0,8-1,0 г/кг один раз на добу протягом 2 діб від початку погіршення стану (курсова доза 1,6-2,0 г/кг ідеальної маси тіла).

Кратність інфузій та швидкість введення визначаються лікарем залежно від стану пацієнта. Добова доза може бути скоригована з міркувань неперевищення максимального добового об'єму інфузійної терапії.

Обов'язковим є контроль стану системи згортання крові та діурезу, особливо у пацієнтів з надлишкою масою тіла.

Застереження: Внаслідок лікування препаратами імуноглобуліну може виникнути тромбоз. Фактори ризику: ожиріння, атеросклероз в анамнезі, порушення серцевого викиду, артеріальна гіпертензія, цукровий діабет з наявністю в анамнезі захворювання судин і випадків тромбозу, пацієнти з набутою або спадковою тромбофілією, пацієнти з тяжкою гіповолемією, пацієнти із захворюваннями, які підвищують в'язкість крові, літній вік, тривала іммобілізація, стани гіперкоагуляції, венозний або

	артеріальний тромбоз в анамнезі, застосування естрогенів, використання постійних центральних катетерів у судинах, підвищена в'язкість крові та ризик серцево-судинних захворювань. Тромбоз також може виникнути навіть у разі відсутності відомих факторів ризику. Слід здійснити загальну оцінку в'язкості крові у пацієнтів з ризиком підвищеної в'язкості, включаючи пов'язану з кріоглобулінами, хіломікронемією голодування/помітно високим рівнем тригліцеролів (тригліцеридів) або моноклональною гамопатією. Для пацієнтів з ризиком виникнення тромбозу практикується введення препаратів імуноглобуліну у мінімальних дозах та з мінімальною швидкістю інфузії. Перед застосуванням препарату слід переконатися у належному рівні гідратації пацієнта. У пацієнтів з ризиком виникнення підвищеної в'язкості слід здійснювати контроль симптомів тромбозу та оцінку в'язкості крові.
--	--

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

Лікарський засіб	Особливості застосування
Ремдесивір для лікування дітей з підозрюваним або лабораторно підтвердженим COVID-19, госпіталізованих із тяжким перебігом захворювання. Тяжке захворювання визначається якщо $SpO_2 \leq 94\%$, виникає потреба у додатковому кисні, ШВЛ або ЕКМО. Ремдесивір можна	Ремдесивір найкраще призначати у перші 5 днів від появи перших симптомів захворювання, але можливо у будь-якій термін за наявності клінічних показань. діти з масою тіла $\geq 3,5$ кг до < 40 кг: у перший день - навантажувальна доза 5 мг/кг один раз на добу (в/в протягом 30-120 хв), з другого дня - підтримуюча доза 2,5 мг/кг один раз на добу (в/в протягом 30-120 хв). Для дітей вагою від 3,5 до 40 кг застосовують ремдесивір лише у вигляді ліофілізованого порошку. У складі лікарських форм для парентерального введення ремдесивіру є допоміжна речовина натрієва сіль сульфобутилового ефіру-β-циклодекстрину (SBECD). SBECD виводиться нирками і може затримуватися у пацієнтів з порушеною функцією

розглянути для дітей із середнім ступенем тяжкості захворювання, що належать до груп ризику прогресування до тяжкого або критичного перебігу захворювання та мають ознаки пневмонії. Ремдесивір не рекомендується для лікування легкої форми COVID-19.	нирок. Ліофілізований порошок ремдесивіру містить 3 г SBECD на 100 мг ремдесивіру, тоді як розчин для ін'єкцій 5 мг/мл містить 6 г SBECD на 100 мг ремдесивіру. Виходячи з більш низького вмісту SBECD, виробник рекомендує застосовувати у педіатричних пацієнтів з масою тіла <40 кг тільки ліофілізований порошок. діти з масою тіла ≥ 40 кг: у перший день - навантажувальна доза 200 мг один раз на добу (в/в протягом 30-120 хв), з другого дня - підтримуюча доза 100 мг один раз на добу (в/в протягом 30-120 хв). Тривалість лікування: 5 днів для пацієнтів, які не потребують ШВЛ або ЕКМО. При відсутності ефекту або якщо пацієнт перебуває на ШВЛ або ЕКМО - курс лікування складає 10 днів. Безпека та ефективність ремедесивіру у дітей віком до 12 років та вагою <40 кг не встановлені. Запропонована схема лікування для дітей до 12 років може бути оновлена, коли дані клінічних досліджень стануть доступними. Перед початком та щодня протягом застосування ремдесивіру у дорослих пацієнтів та дітей старше 28 днів рекомендовано визначати розрахункову швидкість клубочкової фільтрації (eGFR), а новонародженим (від 7 днів до 28 днів включно) рекомендовано визначати креатинін сироватки крові. Ремдесивір не слід застосовувати пацієнтам із розрахунковою швидкістю клубочкової фільтрації (eGFR) <30 мл/хв/1,73м². Розгляньте ремдесивір для пацієнтів дитячого віку, госпіталізованих із середньо тяжким перебігом захворювання, що належать до груп ризику прогресування до тяжкого або критичного перебігу захворювання та мають ознаки пневмонії. Ризик прогресування до тяжкого або критичного перебігу захворювання мають діти що належать до
--	--

групи ризику:

- 1) довгострокові захворювання органів дихання:
 - а) хронічні захворювання легень, що потребують кисневої підтримки;
 - б) муковісцидоз зі значними респіраторним дефіцитом;
 - в) інтерстиціальні хвороби легень у дітей;
 - г) астма тяжкого ступеню;
 - д) нейрогенні респіраторні ускладнення.
- 2) імуноскомпроментовані стани (захворювання або лікування):
 - а) лікування злоякісного новоутворення;
 - б) первинний імунодефіцит*;
 - в) прийом імуносупресивних препаратів, включаючи тривалий (>28 днів поспіль) щоденний прийом системних кортикостероїдів**;
 - г) пацієнти після трансплантації (органів або стовбурових клітин) ***;
 - д) аспленія (функціональна або хірургічна, включає серпоподібні клітинні захворювання);
- 3) гемодинамічно значущі вади та/або вади серця за ціанотичним типом;
- 4) діти до 1 року життя.

* Первинний імунодефіцит
комбінований імунодефіцит;
CD4-лімфопенія (кількість CD4 <200x10⁶/л) в контексті будь-якого іншого імунодефіциту, включаючи ВІЛ;

будь-який первинний імунодефіцит, що потребує лікування профілактичними антибіотиками або імуноглобуліном, та прийом імунодепресивних препаратів.

**До імуносупресивних препаратів належать: азатіоприн, лефлуномід, метотрексат, мікофенолат (мікофенолат мофетил або мікофенолова кислота), циклоспорин, циклофосфамід, такролімус, сиролімус. Вони НЕ включають гідроксихлорохін або сульфасалазин окремо або в комбінації. Біологічні/моноклональні препарати включають - ритуксимаб протягом останніх 12 місяців; інгібітори фактору некрозу пухлин (станерцепт, адаліумаб, інфліксимаб, голіумаб, цертолізумаб та біосиміляри зазначених засобів); тоцилізумаб; абатацепт; беліумаб; анакінра; сейкінумаб; іксекізумаб; устекінумаб; сарилумумаб; канакінумаб; інгібітори кінази Януса (JAK) (барацитиніб, тофацитиніб).

*** Для пацієнтів, що перенесли трансплантацію:
менше ніж 1 рік після пересадки; які досі приймають препарати, що пригнічують імунітет; які знаходяться на замісній терапії імуноглобуліном; мають тяжкі захворювання легень; мають реакцію «трансплантат проти господаря»

Системні кортикостероїди для лікування дітей з підозрюваним або лабораторно підтвердженим COVID-19, що потребують додаткового кисню, госпіталізованих із тяжким або критичним перебігом захворювання.	Дексаметазон 0,15 мг/кг перорально, або внутрішньовенно один раз на добу (максимальна доза 6 мг); преднізолон 1 мг/кг перорально, або через назогастральний зонд один раз на добу (максимальна доза 40 мг); метилпреднізолон 0,8 мг/кг внутрішньовенно один раз на добу (максимальна доза 32 мг). Тривалість лікування до 7–10 днів. Моніторинг: контролюйте рівень глюкози, незалежно від того, чи відомо, що у пацієнта цукровий діабет.
При ко-інфекції вірусу грипу	
Озельтамівір	Озельтамівір ефективний тільки проти захворювань, спричинених вірусами грипу. Даних щодо ефективності озельтамівіру при будь-яких захворюваннях, спричинених іншими збудниками, крім вірусів грипу, немає. Озельтамівір не можна призначати пацієнтам з COVID-19 за відсутності встановленої супутньої інфекції вірусу грипу. У сезон грипу озельтамівір призначають при підозрі на ко-інфекцію до виключення діагнозу грипу (2-3 дні). Схема дозування для дітей: Вік 0 - 12 місяців - 3 мг/кг двічі на добу Від 10 кг до 15 кг - 30 мг 2 рази на добу > 15 кг до 23 кг - 45 мг 2 рази на добу > 23 кг до 40 кг - 60 мг 2 рази на добу > 40 кг - 75 мг 2 рази на добу Тривалість лікування 5 днів

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

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

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

прогресування до тяжкого захворювання.

1) Комбінація препаратів бамланівімаб та етесевімаб:

Показання для застосування:

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

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

Медичні працівники повинні враховувати співвідношення “користь-ризик” для кожного окремого пацієнта.

Фактори підвищеного ризику прогресування до тяжкого COVID-19:

старший вік (вік ≥ 65 років);

надмірна вага (дорослі з ІМТ >25 кг/м²);

вагітність;

хронічна хвороба нирок;

цукровий діабет;

вторинний імунodefіцит уточнений (імуносупресивна терапія); первинні імунodefіцити;

серцево-судинні захворювання (включаючи вроджені вади серця) або гіпертонію;

хронічні захворювання легень (наприклад, хронічна обструктивна хвороба легень, астма (від середньої до тяжкої), інтерстиціальна хвороба легень, муковісцидоз та легенева гіпертензія);

серповидноклітинна анемія;

стани, обумовлені порушенням розвитку нервової системи (наприклад, церебральний параліч) або інші стани, що вважаються складними (наприклад, генетичні або метаболічні синдроми та тяжкі вроджені аномалії);

наявність медичної технологічної залежності (наприклад, трахеостомія, гастростомія або вентиляція з позитивним тиском (не пов'язана з COVID-19)).

Дозування

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

бамланівімаб 700 мг;

етесевімаб 1400 мг.

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

Корекція дози для специфічних груп населення

Вагітність або лактація:

Не рекомендується коригувати дозування для вагітних або годуючих жінок

Геріатричне використання (використання у людей похилого віку):

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

Порушення функції нирок:

Пацієнтам з нирковою недостатністю не рекомендується коригувати дозу

Печінкова недостатність:

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

Організація проведення і підготовка до проведення інфузії

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

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

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

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

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

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

невідкладної допомоги.

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

Ознаки та симптоми реакцій, пов'язаних з інфузією, можуть включати наступне:

лихоманка, утруднене дихання, зниження насичення киснем, озноб, втома, аритмія (наприклад, фібриляція передсердь, синусова тахікардія, брадикардія), біль або дискомфорт у грудях, слабкість, зміна психічного стану, нудота, головний біль, бронхоспазм, гіпотензія, гіпертонія, ангіоневротичний набряк, подразнення горла, висип, включаючи кропив'янку, свербіж, міалгію, вазовагальні реакції (наприклад, пресинкопальний стан, непритомність), запаморочення та потовиділення.

Моніторинг пацієнтів

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

2) Комбінація препаратів казіривімаб та імдевімаб

Показання для застосування:

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

Профілактика

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

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

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

Фактори підвищеного ризику прогресування до важкого COVID-19:

старший вік (вік ≥ 65 років);
надмірна вага (дорослі з $IMT > 25 \text{ кг/м}^2$);
вагітність;

хронічна хвороба нирок;

цукровий діабет;

вторинний імунодефіцит уточнений (імуносупресивна терапія); первинні імунодефіцити;

серцево-судинні захворювання (включаючи вроджені вади серця) або гіпертонію;

хронічні захворювання легень (наприклад, хронічна обструктивна хвороба

легень, астма (від середньої до тяжкої), інтерстиціальна хвороба легень, муковісцидоз та легенева гіпертензія);

серповидноклітинна анемія;

стани, обумовлені порушенням розвитку нервової системи (наприклад, церебральний параліч) або інші стани, що вважаються складними (наприклад, генетичні або метаболічні синдроми та тяжкі вроджені аномалії);

наявність медичної технологічної залежності (наприклад, трахеостомія, гастростомія або вентиляція з позитивним тиском (не пов'язана з COVID-19)).

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

Рекомендовані дози становлять:

600 мг казиривімаб та 600 мг імдевімабу, або

300 мг казиривімаб та 300 мг імдевімабу

Казиривімаб та імдевімаб рекомендується вводити внутрішньовенно.

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

Організація проведення і підготовка до проведення інфузії

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

Препарати казиривімаб та імдевімабу для внутрішньовенного введення поставляються в окремих односторових флаконах і мають бути розведені перед введенням.

Інструкція:

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

Не піддавати дії прямого тепла; не струшуйте флакони.

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

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

Спільний флакон

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

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

Окремі флакони

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

Доза 300 мг/300 мг: додайте 2,5 мл казиривімабу та 2,5 мл імдевімабу з кожного відповідного флакону за допомогою окремих шприців та введіть усі 5 мл в інфузійний пакет з 0,9% NaCl.

Не використовуйте продукту, що залишився у флаконі.

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

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

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

Таблиця 3. Мінімальний час проведення інфузії препаратами казиривімаб та імдевімаб

Розмір попередньо заповненого 0,9% хлориду натрію або 5% інфузійного мішка декстрози	Мінімальний час інфузії 600 мг казиривімабу і 600 мг імдевімаб (1 200 мг)	Мінімальний час інфузії 300 мг казиривімабу і 300 мг імдевімаб (600 мг)
50 мл	20 хв.	20 хв.
100 мл	20 хв.	20 хв.
150 мл	20 хв.	20 хв.
250 мл	30 хв.	30 хв.

Підшкірне введення

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

Не піддавайте дії прямого тепла, не струшуйте флакони.

Спільний флакон

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

доза 300 мг/300 мг: набрати 2,5 мл розчину на шприц у 2 окремих шприца.

Окремі флакони

доза 600 мг/ 600 мг: набрати 2,5 мл казиривімаба на шприц у 2 окремих шприца, а потім 2,5 мл імдевімабу на шприц ще у 2 окремих шприца (всього 4 шприци).

доза 300 мг/300 мг: набрати 2,5 мл казиривімаба в 1 шприц, а потім 2,5 мл імдевімабу ще в 1 окремий шприц (всього 2 шприца).

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

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

НЕ вводьте ін'єкцію в ніжку, пошкоджену, забиту або покриту шрамами шкіри.

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

Спеціальні попередження та запобіжні заходи при використанні Відстежуваність

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

Протипоказання

Реакції гіперчутливості, включаючи анафілаксію.

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

Інфузійні реакції

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

Вагітність:

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

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

3) Препарат регданвімаб

Показання для застосування:

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

Медичні працівники повинні враховувати співвідношення “користь-ризик” для кожного окремого пацієнта.

Фактори підвищеного ризику прогресування до тяжкого COVID-19:

старший вік (вік ≥ 65 років);

надмірна вага (дорослі з ІМТ > 25 кг/м²);

хронічна хвороба нирок; цукровий діабет;

вторинний імунодефіцит уточнений (імуносупресивна терапія);

первинні імунодефіцити;

серцево-судинні захворювання (включаючи вроджені вади серця) або гіпертонію;

хронічні захворювання легень (наприклад, хронічна обструктивна хвороба легень, астма (від середньої до тяжкої), інтерстиціальна хвороба легень, муковісцидоз та легенева гіпертензія);

Дозування

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

Корекція дози для специфічних груп населення

Вагітність або лактація:

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

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

Геріатричне використання (використання у людей похилого віку):

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

Порушення функції нирок:

Пацієнтам з нирковою недостатністю не рекомендується коригувати дозу.

Печінкова недостатність:

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

Організація проведення і підготовка до проведення інфузії

Регданвімаб слід вводити під ретельним спостереженням досвідченого медичного персоналу у спеціально обладнаному приміщенні. Слід спостерігати за станом пацієнтів під час введення лікарського засобу та щонайменше протягом 1 години після завершення інфузії. Інфузія повинна проводитись згідно інструкції, з регламентованою швидкістю і часом.

Приблизно за 20 хвилин перед приготуванням розчину, флакон(и) лікарського засобу регданвімаб вийняти з холодильника та залишити до досягнення кімнатної температури (не вище 30 °C). Не піддавати безпосередньому впливу тепла. Не струшувати флакон(и).

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

Об'єм препарату регданвімаб розраховується наступним чином:

Загальний об'єм введення препарату регданвімаб розраховується за формулою:

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

Необхідна загальна кількість флаконів препарату регданвімаб розраховується за формулою:

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

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

Маса тіла (кг)	Загальна доза (мг)	Об'єм (мл)	Флакони (шт)
40	1 600	27	2
60	2 400	40	3
80	3 200	53	4
100	4 000	67	5
120	4 800	80	5

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

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

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

з інфузійного пакету місткістю 250 мл відібрати та відкинути необхідний об'єм (рівний розрахованому об'єму лікарського засобу регданвімаб) 0,9 % (9 мг/мл) розчину натрію хлориду;

набрати розрахований об'єм лікарського засобу регданвімаб з флакону(ів) за допомогою стерильного шприца;

ввести лікарський засіб регданвімаб в інфузійний пакет;

обережно перевернути у руці інфузійний пакет приблизно 10 разів для змішування.

Не струшувати.

Зберігання розчину для інфузії

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

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

Введення

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

Приєднати інфузійну систему до пакету для в/в інфузій.

Заповнити інфузійну систему.

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

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

Утилізація

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

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

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

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

Моніторинг пацієнтів

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

3. Антикоагулянтна терапія у пацієнтів з COVID-19

У більшості хворих на COVID-19 є підвищена схильність до тромбоутворення в системі мікроциркуляції та в магістальних судинах внаслідок значної стимуляції імунозапальних і протромбогенних процесів.

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

Рекомендовано використовувати два різні схематичні алгоритми:

1) антикоагулянтна терапія госпіталізованих пацієнтів із COVID-19 та після виписки;

2) антикоагулянтна терапія у негоспіталізованих пацієнтів із COVID-19.

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

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

При надходженні пацієнта в заклад охорони здоров'я:

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

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

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

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

Використання прямих пероральних антикоагулянтів у госпіталізованих хворих не рекомендовано.

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

Для пацієнтів з попереднім показанням до терапевтичної антикоагулянтної терапії (наприклад, фібриляція передсердь, венозна тромбоемболія, штучний клапан серця тощо) рекомендовано продовжити парентеральну антикоагулянтну терапію в терапевтичній дозі. Рекомендована терапевтична доза низькомолекулярних гепаринів 100 МО анти-Ха/кг двічі на добу.

Антикоагулянтна терапія для тромбопрофілактики у госпіталізованих пацієнтів із COVID-19:

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

Для пацієнтів, які перебувають у відділеннях інтенсивної терапії, рекомендується використовувати стандартні профілактичні дози еноксапарину,

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

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

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

Таблиця 3. Шкала IMPROVE Bleed Score для оцінки ризику кровотечі

Фактори ризику кровотеч	Бали
Виразка шлунку або 12-палої кишки, загострення	4,5
Кровотечі у найближчі 3 місяці	4
Кількість тромбоцитів < 50 тис. /л	4
Вік ≥ 85 років	3,5
Печінкова недостатність (МНВ $>1,5$)	2,5
Ниркова дисфункція ШКФ < 30 мл/хв/1,73м ²	2,5
Госпіталізація у ВРІТ або невідкладної кардіології	2,5
Ревматичне захворювання	2
Центральний венозний катетер	2
Злоякісне новоутворення	2
Вік 40-84 роки	1,5
Чоловіча стать	1
Ниркова дисфункція ШКФ 30 - 59 мл/хв/1,73м ²	1

Високий ризик кровотеч – ≥ 7 балів

Протипоказання до медикаментозної профілактики венозної тромбоемболії:

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

Крім того, слід розглядати наступні:

кількість тромбоцитів $<50 \times 10^9$ /л;

рівень гемоглобіну крові менше за 80 г/л;

високий ризик кровотечі за шкалою IMPROVE bleeds (Таблиця 3)

травма з високим ризиком кровотечі;

активна кровотеча;

гепарин-індукована тромбоцитопенія;

геморагічний інсульт;

гострий бактеріальний ендокардит;
 нестабільна артеріальна гіпертензія: систолічний тиск вище за 180 або діастолічний тиск вище 110 мм рт.ст.;
 печінкова недостатність з МНВ більше 2,0.

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

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

D-димер

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

Скринінг на венозну тромбоемболію

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

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

Антикоагулянтна терапія після виписки із закладу охорони здоров'я

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

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

пацієнтам, у яких розвинулася венозна тромбоемболія в період госпіталізації, рекомендується продовжувати терапію низькомолекулярними гепаринами під амбулаторним контролем. Перехід на оральну терапію, наприклад прямі пероральні антикоагулянти (DOAC) можна розглядати тільки

у окремих пацієнтів, які знаходяться в задовільному загальному стані. Тривалість терапевтичної антикоагулянтної терапії повинна становити не менше трьох місяців (зазвичай);

у пацієнтів без попередніх показань до терапевтичної антикоагулянтної терапії, які отримували тромбопрофілактику під час госпіталізації, пропонується продовжити тромбопрофілактику в дозі (для еноксапарину) 4000 анти-Ха МО один раз на добу протягом двох тижнів. При підвищеному ризику за шкалою IMPROVEDD (таблиця 4) пропонується розширена тромбопрофілактика протягом 4-6 тижнів після виписки. Це продовження тромбопрофілактики слід обговорювати відповідно до балансу ризик-користь (ризик кровотечі та інші фактори ризику). Перехід на профілактичні дози прямих пероральних антикоагулянтів поки не має достатньої доказової бази і може розглядатися лише в індивідуальному порядку.

Таблиця 4. Шкала IMPROVEDD для оцінки ризику венозних тромбоемболічних подій після виписки із стаціонару

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

Високий ризик ≥ 4 бали

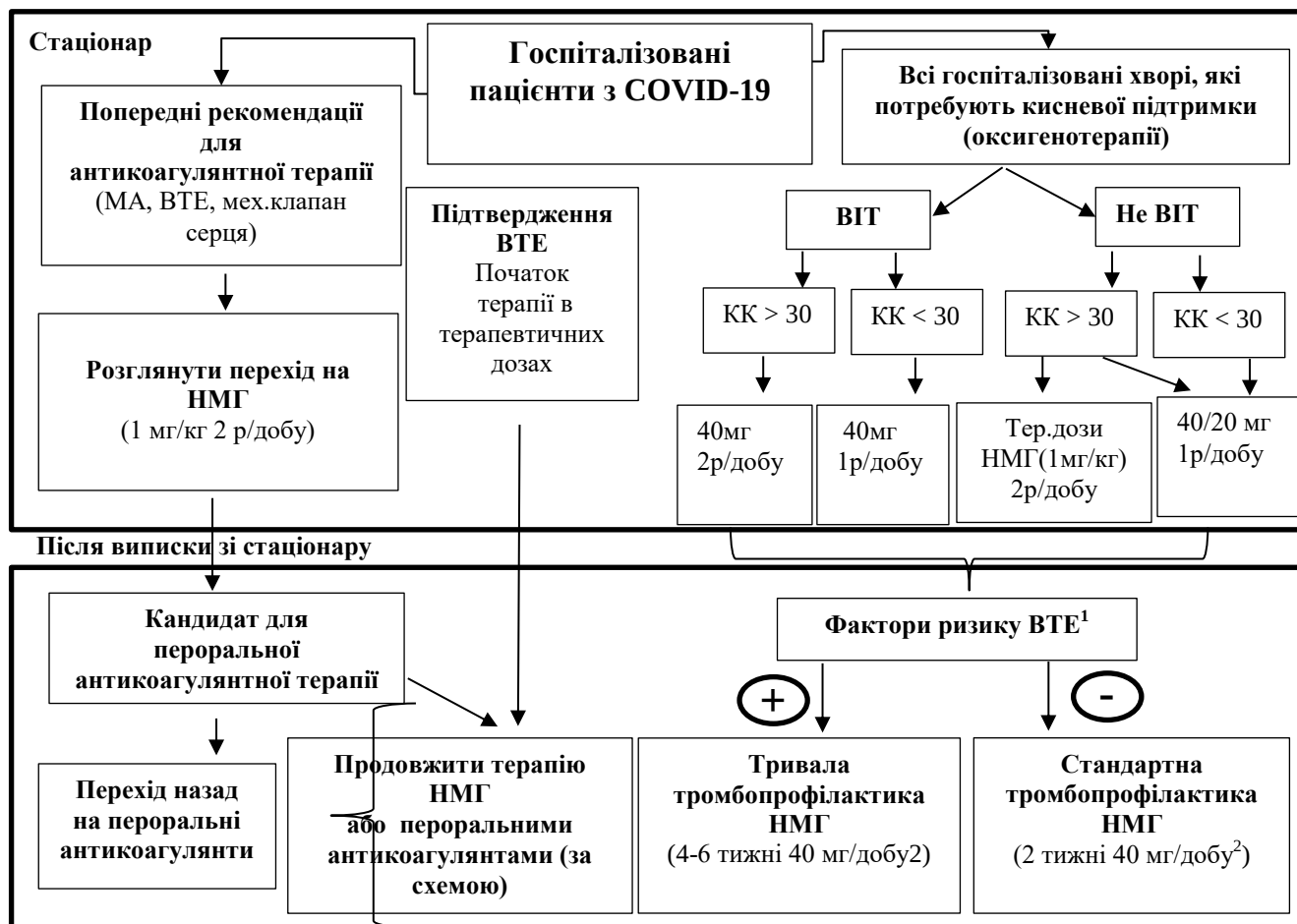


Рисунок 1. Антикоагулянтна терапія госпіталізованих пацієнтів із COVID-19 на період госпіталізації та після виписки із стаціонару (на прикладі застосування еноксапарину)*.

Примітка: Інші низькомолекулярні гепарини, які зареєстровані в Україні (надропарин, далтепарин та беміпарин) та їх дози, слід призначати відповідно до інструкції для медичного застосування

(1) перебування в реанімаційному відділенні, тромбофілія, ожиріння, тривала іммобілізація (більше 72 годин), серцева недостатність, дихальна недостатність, вік >70 років, особистий або сімейний анамнез венозної тромбоемболії, активний перебіг раку та/або велика хірургічна операція за останні 3 місяці, більше 7 балів за шкалою IMPROVEDD;

(2) розглянути можливість навчання пацієнтів самостійного парентерального введення низькомолекулярних гепаринів; доза визначається функцією нирок.

Скорочення:

МА – миготлива аритмія (фібриляція передсердь);

ВТЕ – венозна тромбоемболія;

ВІТ – відділення інтенсивної терапії;

КК – кліренс креатиніну;

НМГ – низькомолекулярні гепарини.

3.2. Антикоагулянтна терапія у негоспіталізованих пацієнтів з COVID - 19

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

Таблиця 5. Оцінка ризику розвитку венозної тромбоемболії за шкалою Падуа

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

Фактор ризику	Бали
Загальна оцінка факторів ризику (сума балів)	

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

Загальні положення

якщо стан пацієнта дозволяє, слід стимулювати розширення активності для зниження ризику венозної тромбоемболії;

знати про ознаки та симптоми венозної тромбоемболії;

у разі підозри на венозну тромбоемболію пацієнт повинен бути направлений на відповідне діагностичне тестування. У період очікування результатів діагностичного тестування можна починати антикоагулянтну терапію в терапевтичних дозах, якщо клінічна підозра є великою, а ризик кровотечі – низьким;

в якості критеріїв оцінки стану хворих слід моніторувати у крові рівні Д-димеру, фібриногену, тромбоцитів, значення МНВ або протромбінового часу, а також АЧТВ (при використанні терапевтичних доз гепарину);

призначення антитромбоцитарної терапії (ацетилсаліцилова кислота, клопідогрель та інші) для венозної тромбопрофілактики не є рекомендованим;

у хворих з підвищеним ризиком шлунково-кишкових кровотеч слід використовувати блокатори протонної помпи;

якщо низькомолекулярні гепарини потрібно приймати після виписки із стаціонару вдома, то можливо розглянути в окремих випадках перехід на прямий пероральний антикоагулянт;

у пацієнтів з підтвердженою інфекцією SARS-CoV-2, які не мають симптомів або мають незначні симптоми, рекомендовано не проводити профілактичну антикоагулянтну терапію;

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

Пацієнти, які отримують постійну антикоагулянтну терапію:

у всіх випадках антикоагулянтна терапія повинна бути продовжена;

у пацієнтів, що постійно приймають антагоністи вітаміну К або прямі пероральні антикоагулянти, рекомендовано під час госпіталізації перехід на застосування еноксапарину з відновленням попереднього лікування після виписки;

у пацієнтів, що постійно приймають антикоагулянти слід проводити контроль функції нирок.

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

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

Негоспіталізовані жінки:

у вагітних з підтвердженою інфекцією SARS-CoV-2/ COVID-19 без важких симптомів не застосовувати тромбопрофілактику, якщо не призначено інше;

вагітним з вираженими симптомами COVID-19 (висока температура, іммобілізація тощо) призначається тромбопрофілактика.

Госпіталізовані жінки:

для госпіталізованих безсимптомних пацієнтів із COVID-19 проводиться стандартна оцінка ризику для тромбопрофілактики в акушерстві. Таку оцінку повторюють при необхідності;

для госпіталізованих, які мають симптоматичний перебіг COVID-19, проводиться тромбопрофілактика (якщо вона не протипоказана);

якщо підтверджено венозну тромбоемболію, лікування антикоагулянтами (НМГ під час вагітності) продовжують протягом 6 тижнів після пологів та протягом мінімум 3 місяці;

профілактику венозних тромбоемболій розглядають у породіль з COVID-19 на основі індивідуальної оцінки ризику;

якщо передпологова медикаментозна профілактика не проводилась, післяпологова профілактика не проводиться за відсутності або помірних симптомів, пологи неускладнені та відсутні акушерські показання для післяпологової профілактики венозних тромбоемболій;

якщо проводилась передпологова профілактика у зв'язку з COVID-19, продовжуйте профілактику протягом 14 днів. Через 14 днів потребу в антикоагулянтній терапії слід повторно оцінити відповідно до співвідношення ризик-користь (тяжкості зараження COVID-19 та інших факторів ризику).

Антикоагулянтна терапія при COVID-19 у дітей

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

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

рекомендується при госпіталізації з наступними моніторингом зробити загальний аналіз крові з підрахунком тромбоцитів, фібриногеном, протромбіновим часом, D-димером;

всім пацієнтам з інфекцією SARS-CoV-2, що мають ризик тромбозу, починати за необхідності профілактику;

рішення про початок антикоагулянтної терапії у дитини приймається комісійно за участі фахівців з інтенсивної терапії, гематологів та дитячих інфекціоністів;

терапевтична антикоагулянтна терапія рекомендується пацієнтам, що отримували її перед госпіталізацією, гемодинамічно нестабільною тромбоемболією легеневої артерії або загрозою тромбозом глибоких вен кінцівок або пацієнтам з підозрою на венозну тромбоемболію;

призначення антикоагулянтів дітям повинно бути персоніфіковане.

Цільова популяція пацієнтів для проведення антитромботичної профілактики

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

- а) госпіталізація у відділення інтенсивної терапії;
- б) діагностований мультисистемний запальний синдром (MIS-C);
- в) наявність факторів ризику венозної тромбоемболії (VTE):

тромбофілія або венозна тромбоемболія в анамнезі;

наявність венозної тромбоемболії у родичів першої лінії;

пубертатний вік;

опіки;

активне онкогематологічне захворювання;

ознаки венозного застою або серцевої недостатності;

нефротичний синдром;

терапія естрогенами;

активна системна інфекція;

ожиріння;

цукровий діабет;

сильне зневоднення;

нещодавня операція або травма;

автоімунні захворювання;

антифосфоліпідний синдром;

серповидноклітинна анемія;

тривала іммобілізація пацієнта (проведення неінвазивної або інвазивної вентиляції легень);

наявність внутрішньовенних катетерів;

значне підвищення рівня D-димеру в плазмі (в ≥ 5 разів перевищення верхньої межі референтних значень).

Лабораторний моніторинг:

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

Профілактична антикоагулянтна терапія:

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

Профілактичні дози еноксапарину:

для дітей віком <2 місяці: 0,75 мг/кг 2 рази на добу підшкірно;

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

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

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

Дозування гепарину відповідно до інструкції для медичного застосування.

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

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

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

Терапевтична антикоагулянтна терапія:

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

До пацієнтів з дуже високим ризиком належать:

пацієнти, які отримували антикоагулянтну терапію до госпіталізації;

пацієнти з високо підозрюваною або діагностованою ВТЕ;

пацієнти з високим рівнем D-димеру;

пацієнти з порушеними параметрами згортання, включаючи пролонгований протромбіновий час, пролонгований АЧТЧ, або знижений фібриноген;

пацієнти із значуще підвищеними маркерами запалення;

та/або з поліорганною недостатністю.

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

Слід ініціювати кисневу терапію починаючи з 5 л/хв та регулювати швидкість потоку до досягнення цільового рівня $SpO_2 \geq 93\%$ у невагітних дорослих та $SpO_2 \geq 92-95\%$ у вагітних пацієнток. Діти з екстремними ознаками (утруднене чи відсутнє дихання, гострий респіраторний дистрес-синдром,

центральный цианоз, шок, кома або судоми) повинні отримувати кисневу терапію під час реанімаційних заходів до досягнення $SpO_2 \geq 94\%$; в іншому випадку цільовий SpO_2 становить $\geq 90\%$. Необхідно використовувати контактні заходи безпеки при роботі із забрудненими кисневими інтерфейсами пацієнтів із COVID-19.

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

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

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

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

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

Рекомендовано:

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

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

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

1) підозрюваний чи встановлений клінічний діагноз (наприклад, негоспітальна чи госпітальна бактеріальна пневмонія/сепсис);

2) оцінка індивідуального ризику розвитку бактеріальної ко-інфекції та/або суперінфекції.

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

загальний аналіз крові;

бактеріологічне дослідження мокротиння та/або трахеального аспірату та/або бронхо-альвеолярного лаважу та/або крові та/або сечі та/або ліквору.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- 2) якщо не було виявлено вогнища бактеріальної інфекції;
 3) якщо протягом 48-72 год відсутні клінічні ознаки бактеріальної інфекції.

Таблиця 4. Антибактеріальні препарати для дорослих пацієнтів

Показання	Емпірична антибактеріальна терапія
Позалікарняна бактеріальна пневмонія	Легкий перебіг: Монотерапія захищеними пеніцилінами (амоксацилін/клавуланат, ампіцилін/сульбактам) АБО макролідами (азитроміцин, кларитроміцин) АБО цефалоспоридами II покоління (цефуроксим) Середньотяжкий перебіг: Амоксицилін/клавуланат ПЛЮС макроліди (азитроміцин або кларитроміцин) Цефалоспорины II-III покоління (цефуроксим, цефтріаксон, цефотаксим, цефтазидим, цефіксим, цефоперазон, цефподоксим) ПЛЮС макроліди (азитроміцин або кларитроміцин) У випадку алергії на бета-лактами: Респіраторні фторхінолони (левофлоксацин або моксифлоксацин) Тяжкий перебіг: Цефалоспорины III покоління (цефтріаксон, цефотаксим, цефтазидим, цефіксим, цефоперазон, цефподоксим) ПЛЮС макроліди (азитроміцин або кларитроміцин) Респіраторні фторхінолони (левофлоксацин або моксифлоксацин) як монотерапія або в комбінації з цефалоспоридами III покоління. За необхідності розгляньте захищені цефалоспорины (цефоперазон/сульбактам, цефтріаксон/сульбактам, цефтріаксон/тазобактам, цефотаксим/сульбактам). Застереження при застосуванні Під час терапії фторхінолонами існує підвищений ризик розвитку тендиніту та розриву сухожиль,

	зокрема, у пацієнтів літнього віку, пацієнтів із порушенням функції нирок, пацієнтів із трансплантацією органів та пацієнтів, які одночасно отримують кортикостероїди. Тому слід уникати одночасного застосування кортикостероїдів. За появи перших симптомів тендиніту (хворобливий набряк, запалення) слід припинити лікування фторхінолонами, забезпечити спокій уражених(-им) кінцівці(-кам) та негайно звернутися до лікаря-ортопеда-травматолога (за відсутності, хірурга) для отримання консультації. Кортикостероїди не слід застосовувати, якщо з'являються ознаки тендинопатії. У пацієнтів, які отримували пероральні антикоагулянти у поєднанні з антибактеріальними препаратами, в тому числі з фторхінолонами, макролідами та деякими цефалоспоридами, відзначалися численні випадки підвищення антикоагулянтної активності. Факторами ризику є інфекційні захворювання (і супутній запальний процес), вік та загальний стан пацієнта. У зв'язку з цими обставинами важко оцінити, чи спричиняє інфікування або лікування відхилення показника міжнародного нормалізованого відношення (МНВ). Як застережний захід можливий частіший моніторинг МНВ. У разі необхідності слід провести належне коригування дози перорального коагулянта.
Нозокоміальна пневмонія	Рання госпітальна пневмонія: Цефалоспорини III покоління (цефтріаксон, цефотаксим, цефтазидим, цефіксим, цефоперазон, цефподоксим) ПЛЮС макроліди (азитроміцин або кларитроміцин) Респіраторні фторхінолони (левофлоксацин або моксифлоксацин) як монотерапія або в комбінації з цефалоспоридами III покоління. Пізня госпітальна пневмонія: При пізній госпітальній пневмонії, якщо антибіотики призначаються емпірично, перш за

	все необхідно враховувати епідемічну ситуацію у відділенні (яка мікрофлора переважає, та до яких антибіотиків вона чутлива). Необхідно враховувати результати бактеріоскопії (Грам+, Грам-). Цефалоспорины III покоління (цефтріаксон, цефотаксим, цефтазидим, цефіксим, цефоперазон, цефподоксим) ПЛЮС макроліди (азитроміцин або кларитроміцин) Респіраторні фторхінолони (левофлоксацин або моксифлоксацин) як монотерапія або в комбінації з цефалоспоринами III покоління. За необхідності розгляньте захищені цефалоспорины (цефоперазон/сульбактам, цефтріаксон/сульбактам, цефтріаксон/тазобактам, цефотаксим/сульбактам) АБО піперацилін/тазобактам. За наявності полірезистентної мікрофлори, необхідно застосовувати 2, або навіть 3 антибактеріальних препарати, карбапенеми (меропенем) або тайгециклін, особливо за умови тяжкого перебігу хвороби. За умови поширення грампозитивної полірезистентної мікрофлори (MRSA) слід призначати ванкоміцин або лінезолід. Карбапенеми слід використовувати емпірично тільки у відділеннях інтенсивної терапії (за рідкісним виключенням – в інших відділеннях, виключно комісійно та з обґрунтуванням) у хворих з тяжким перебігом захворювання. Не слід емпірично застосовувати коломіцин, внутрішньовенний фосфоміцин. Контроль (оцінку ефективності) призначеної антибактеріальної терапії слід проводити кожні 72 години. За умови погіршення стану пацієнта та/або неефективної антибактеріальної терапії двома антибіотиками, один з яких відноситься до карбапенемів або резистентістю збудника до карбапенемів, підтвердженою даними
--	---

	мікробіологічних посівів, при обґрунтованій підозрі або підтвердженій інфекції викликаній: Enterobacterales розгляньте можливість призначення Цефтазидим+Авібактаму; Pseudomonas aeruginosa розгляньте можливість призначення Цефтазидим+Авібактам; у випадках наявності металобеталактамаз у Pseudomonas aeruginosa – комбінації препаратів: Цефтазидим+Авібактам з Поліміксин В або Поліміксин Е. При наявності Поліміксину В та Е, слід надати перевагу Поліміксину В. Для визначення чутливості до Поліміксин В та Е не можна використовувати диско-дифузійний метод за даними EUCAST. Результати цього тесту не розмежовують чутливі та резистентні до поліміксинів культури. Регулярно необхідно оцінювати можливість зменшення інтенсивності антибактеріальної терапії, тобто переходити на антибіотики менш широкого спектру, а також враховувати можливість переключення з внутрішньовенного на пероральний шлях введення антибактеріального засобу.
--	--

Антибактеріальна терапія бактеріальної ко-інфекції у дітей

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

Дітям, які повністю імунізовані кон'югованими вакцинами проти *Haemophilus influenzae* типу b та *Streptococcus pneumoniae*, призначають ампіцилін (150-200 мг/кг/добу на 4 введення або пеніцилін 200000-250000 МО/кг/добу у 4-6 введень); альтернативою може бути призначення цефтриаксону (50-100 мг/кг/добу у 1-2 введення) або цефотаксиму (150 мг/кг/добу у 3 введення); додавання ванкоміцину (40-60 мг/кг/добу у 3-4 введення) або кліндаміцину (40 мг/кг/добу у 3-4 введення при підозрі на *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus* (MRSA)).

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

При підозрі на ко-інфекцію атиповими збудниками (мікоплазма, хламідія) призначається азитроміцин внутрішньовенно (10 мг/кг/добу у 1-2 введення) при

тяжкій пневмонії; при нетяжкій пневмонії - перорально (10 мг/кг/ добу в перший день, 2-5 день – 5 мг/кг/добу у 1 введення).

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

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

- 1) тяжкий стан при госпіталізації;
- 2) наявність відомого вогнища інфекції, підтвердженого бактеріологічними дослідженнями (посів крові, сечі, спинномозкової рідини чи інших біологічних рідин);
- 3) підозра на приєднання бактеріальної інфекції (підвищення рівня прокальцитоніну, нейтрофілоз в загальному аналізі крові та інші маркери запалення);
- 4) виявлені на рентгенограмі грудної клітки зміни, які можуть вказувати на бактеріальне ураження дихальних шляхів;
- 5) наявність клінічних ознак сепсису.

Антибіотикопрофілактика у пацієнтів з COVID-19

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

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

У хворого на COVID-19 може продовжуватися порушення дихання або гіпоксемія, навіть коли кисень подається через маску для обличчя з резервуарним мішком (швидкість потоку 10-15 л/хв, що, як правило, є мінімальним потоком, необхідним для підтримки інфляції мішка; FiO_2 0,60-0,95). Гіпоксемічна дихальна недостатність при гострому респіраторному дистрес-синдромі (ГРДС) зазвичай є наслідком невідповідності внутрішньолегової вентиляції та перфузії або шунту і зазвичай потребує механічної вентиляції.

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

Системи НКВП можуть подавати 60 л/хв потоку газу і FiO_2 до 1,0; педіатричні схеми зазвичай працюють лише до 15 л/хв, і багатьом дітям потрібен контур для дорослих, щоб забезпечити достатній потік. Порівняно зі стандартною терапією киснем, НКВП зменшує потребу в інтубації. Пацієнти з

гіперкапнією (загострення обструктивної хвороби легень, кардіогенний набряк легень), гемодинамічною нестабільністю, поліорганною недостатністю або порушенням психічного стану зазвичай не отримують НКВП, хоча нові дані припускають, що НКВП може бути безпечним для пацієнтів із легкою та помірною гіперкапнією. Пацієнти, які отримують НКВП, повинні знаходитись у контрольованих умовах з досвідченим медичним персоналом, здатним до ендотрахеальної інтубації, якщо стан пацієнта гостро погіршиться або не покращиться після короткого випробування (близько однієї години). При цьому слід враховувати, що доказових рекомендацій щодо НКВП не існує, а повідомлення про НКВП у пацієнтів з близькосхідним коронавірусним респіраторним синдромом обмежені.

Пацієнти, які отримують НІВ, повинні знаходитись у контрольованих умовах та з досвідченим персоналом, здатним до ендотрахеальної інтубації, якщо стан пацієнта гостро погіршиться або не покращиться після короткого випробування (близько однієї години). Пацієнти з гемодинамічною нестабільністю, поліорганною недостатністю або порушенням психічного стану не повинні отримувати НІВ. Останні публікації припускають, що новіші системи НКВП та НІВ з герметичним інтерфейсом не створюють широкої дисперсії повітря, що видихається, і тому вони повинні бути пов'язані з низьким ризиком передавання інфекції повітрям.

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

Критерії для переходу на штучну вентиляцію легень:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

У пацієнтів із середньотяжким ГРДС ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 150$) нервово-м'язову блокаду шляхом безперервної інфузії не слід застосовувати рутинно. Постійна нервово-м'язова блокада може бути розглянута у пацієнтів з ГРДС у певних ситуаціях: виражена десинхронізація з респіратором, незважаючи на седацію, таким чином, що обмеження припливного обсягу не може бути надійно досягнуто; за рефрактерної гіпоксемії або гіперкапнії.

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

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

Клінічні ознаки сепсису

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

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

норми за віком та аномальну кількість лейкоцитів або $> 10\%$ незрілих нейтрофілів.

Клінічні ознаки септичного шоку

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

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

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

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

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

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

Кристалоїди включають звичайний фізіологічний розчин та розчин Рінгера.

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

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

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

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

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

Вазопресори (тобто норадреналін, епінефрин, вазопресин та дофамін) найбезпечніше вводити через центральний венозний катетер із суворо контрольованою швидкістю, але також їх можна безпечно вводити через периферичну вену та внутрішньокісткову голку. Часто контролюйте артеріальний тиск і титруйте вазопресор до мінімальної дози, необхідної для підтримки перфузії та запобігання побічних ефектів. Норепінефрин вважається першою лінією у дорослих пацієнтів; Для досягнення мети середнього артеріального тиску можуть бути додані епінефрин або вазопресин. Через ризик виникнення тахіаритмії резервуюте дофамін для окремих пацієнтів з низьким ризиком розвитку тахіаритмії або пацієнтів із брадикардією.

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

Оптимальним є введення плазми на початку захворювання (до появи антитіл), найбільш ефективно - в перші 72 години від появи перших клінічних симптомів.

Реконвалесцентна плазма може бути використана для раннього специфічного лікування COVID-19 лише для пацієнтів, які мають:

лабораторно підтверджений SARS-CoV-2;

тяжкий або критичний перебіг захворювання або мають прогностичні фактори прогресування до тяжкого або критичного стану.

Тяжкий перебіг визначається як один або кілька з наступних факторів:

задишка;

частота дихання ≥ 30 /хв;

насичення крові киснем $\text{SaO}_2 \leq 92\%$;

$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$;

легеневі інфільтрати $> 50\%$ із їх прогресуванням протягом 24-48 годин.

Критичний перебіг визначається як один або кілька з наступних факторів:

тяжка дихальна недостатність,
септичний шок,
поліорганна недостатність.

Дозування:

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

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

Протипоказання до застосування реконвалесцентної плазми:

перебіг захворювання більше двох тижнів (14 днів);
в анамнезі алергічна реакція на кров або продукти плазми;
встановлений дефіцит IgA (рівень IgA слід перевіряти перед переливанням, оскільки рівень IgA не повинен бути менше нижньої межі норми);

клінічні стани, при яких надходження додаткового внутрішньосудинного об'єму може бути шкідливим для пацієнта (наприклад, активно декомпенсована застійна серцева недостатність).

Потенційні побічні ефекти застосування реконвалесцентної плазми можуть включати:

легка лихоманка;
алергічні реакції, включаючи в рідкісних випадках сироваткову хворобу;
гостре посттрансфузійне ураження легень (ГПТУЛ). З метою уникнення ризику розвитку ГПТУЛ потрібно надавати перевагу використанню плазми, забраної від донорів-чоловіків або донорів-жінок, які ніколи не були вагітними (враховуючи аборти);

потенційний ризик передачі гемоконтактного інфекційного захворювання від донора.

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

пацієнтів, враховуючи клінічні та лабораторні показники безпеки й ефективності.

9. Мультисистемний запальний синдром при COVID-19

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

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

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

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

ТА дві з наступних ознак:

- 1) висип або двосторонній негнійний кон'юнктивіт або ознаки запалення слизово-шкірної оболонки (ротової порожнини, рук або ніг);
- 2) гіпотензія або шок;
- 3) ознаки міокардіальної дисфункції, перикардиту, вальвулиту або коронарних порушень (включаючи результати ЕКГ або підвищення тропоніну/N-кінцевого пропептиду натрійуретичного гормону В-типу (NT-proBNP));
- 4) докази коагулопатії (за прототромбіновим часом (РТ), частковим (парціальний) тромбoplastиним часом (РТТ), підвищеним рівнем D-димеру);
- 5) гострі шлунково-кишкові проблеми (діарея, блювота або біль у животі).

ТА

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

ТА

Лабораторне підтвердження COVID-19 (полімеразна ланцюгова реакція з використанням зворотної транскрипції (RT-PCR), тест на антиген або позитивний серологічний тест) або ймовірний контакт з хворими на COVID-19 впродовж останніх 4 тижнів від початку симптомів.

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

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

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

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

ЕКГ та ЕХО серця

Рентгенографія

КТ грудної клітки

Мультисистемний запальний синдром у дорослих (MIS-A)

У дорослих пацієнтів з COVID-19, як і у дітей, через декілька днів чи тижнів від початку хвороби можуть 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.

Лікування мультисистемного запального синдрому у дітей та підлітків

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

Імуномодулююче лікування включає:

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

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

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

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

Терапію системними кортикостероїдами слід розпочинати внутрішньовенно із застосуванням метилпреднізолону в дозі 2 мг/кг/добу розділену на 2 введення. У разі тяжкого мультисистемного запального синдрому (шок, значні системні прояви) слід розглянути внутрішньовенне введення метилпреднізолону у якості пульс-терапії в дозі 10-30 мг/кг/добу (не більше 1 г).

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

Тяжким або рефрактерним шоком.

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

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

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

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

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

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

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

IV. Перелік літературних джерел, використаних при розробці клінічного протоколу медичної допомоги

1. World Health Organization (WHO). Off-label use of medicines for COVID-19, 31.03.2020. <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/off-label-use-of-medicines-for-covid-19>
2. World Health Organization (WHO). Clinical management of COVID-19, 27.05.2020. <https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-covid-19>
3. World Health Organization (WHO). COVID-19 Clinical management: living guidance, 25.01.2021. <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-clinical-2021-1>
4. World Health Organization (WHO). Living guidance “Corticosteroids for COVID-19”, 02.09.2020. <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Corticosteroids-2020.1>
5. World Health Organization (WHO). Living guidance “Therapeutics and COVID-19: living guideline”, 17.12.2020. <https://www.who.int/publications/i/item/therapeutics-and-covid-19-living-guideline>
6. Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ). Клінічна допомога при важкій гострій респіраторній інфекції: інструментарій. Адаптовано до COVID-19. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/333001/WHO-2019-nCoV-SARI-toolkit-2020.1-ukr.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
7. World Health Organization (WHO). Tackling antimicrobial resistance in the COVID-19 pandemic <https://www.who.int/bulletin/volumes/98/7/20-268573/en/#:~:text=The%20guidance%20does%20not%20recommend,of%20a%20bacterial%20infection%20exist.>
8. European Medicines Agency (EMA) provides recommendations on compassionate use of remdesivir for COVID-19, 03.04.2020. <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-provides-recommendations-compassionate-use-remdesivir-covid-19>
9. European Medicines Agency (EMA) Summary on compassionate use Remdesivir, 03.04.2020. https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/summary-compassionate-use-remdesivir-gilead_en.pdf
10. EMA recommends expanding remdesivir compassionate use to patients not on mechanical ventilation, 11.05.2020. <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-recommends-expanding-remdesivir-compassionate-use-patients-not-mechanical-ventilation>
11. European Medicines Agency (EMA). First COVID-19 treatment Remdesivir recommended for EU authorisation, 25.06.2020. <https://www.ema.europa.eu/en/news/first-covid-19-treatment-recommended-eu-authorisation>
12. European Medicines Agency (EMA). Summary of product characteristics of Veklury (remdesivir) <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/veklury>
13. European Medicines Agency (EMA) EU authorities agree new measures to support availability of medicines used in the COVID-19 pandemic, 06.04.2020: <https://www.ema.europa.eu/en/news/eu-authorities-agree-new-measures-support-availability-medicines-used-covid-19-pandemic>
14. European Medicines Agency (EMA) Compassionate use <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/compassionate-use>
15. U.S. Food and Drug Administration (FDA). FDA issued an emergency use authorization for the investigational antiviral drug remdesivir for the treatment of suspected or laboratory-confirmed COVID-19 in adults and children hospitalized with severe disease, 01.05.2020. <https://www.fda.gov/media/137564/download>

16. U.S. Food and Drug Administration (FDA). FDA Approves First Treatment for COVID-19 Veklury (remdesivir), 22.10.2020.
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/214787Orig1s000lbl.pdf
17. U.S. Food and Drug Administration (FDA). Fact sheet for health care providers emergency use authorization (EUA) of remdesivir (GS-5734™)
<https://www.fda.gov/media/137566/download>
18. U.S. Food and Drug Administration (FDA). FDA Revokes Emergency Use Authorization for Chloroquine and Hydroxychloroquine, 15.06.2020. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-revokes-emergency-use-authorization-chloroquine-and>
19. U.S. Food and Drug Administration (FDA) Expanded Access. <https://www.fda.gov/news-events/public-health-focus/expanded-access>
20. U.S. Food and Drug Administration (FDA). FDA Warns of Newly Discovered Potential Drug Interaction That May Reduce Effectiveness of a COVID-19 Treatment Authorized for Emergency Use (co-administration of remdesivir and chloroquine phosphate or hydroxychloroquine sulfate is not recommended), 15.06.2020
<https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-warns-newly-discovered-potential-drug-interaction-may-reduce>
21. U.S. Food and Drug Administration (FDA). Expanded Access to Convalescent Plasma for the Treatment of Patients with COVID-19, 03.08.2020
<https://www.uscovidplasma.org/-/media/kcms/gbs/patient-consumer/documents/2020/05/27/21/23/covid-19-plasma-eap.pdf>
22. U.S. Department of Health and Human Services. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Treatment Guidelines
<https://files.covid19treatmentguidelines.nih.gov/guidelines/covid19treatmentguidelines.pdf>
23. Interim clinical guidance for adults with suspected or confirmed COVID- 19 in Belgium
[https://epidemiology.wiv-isp.be/ID/Documents/Covid19/COVID-19 InterimGuidelines Treatment ENG.pdf](https://epidemiology.wiv-isp.be/ID/Documents/Covid19/COVID-19%20InterimGuidelines%20Treatment%20ENG.pdf)
24. Recommandations pour le traitement des enfants atteints de COVID-19 Belgian Pediatric Covid-19 Task Force (Adaptation du protocole original de la KULeuven http://gbs-vbs.org/fileadmin/user_upload/Unions/PED/Belg_Recomm_COVID_ped_31mar_FR.pdf).
25. French legal order. Decree No. 2020-314 of March 25, 2020 supplementing Decree No. 2020-293 of March 23, 2020 prescribing the general measures necessary to deal with the COVID-19 epidemic in the context of the state of health emergency.
<https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000041755775&categorieLien=id>
26. World Health Organization (WHO). Targeted Update: Safety and efficacy of hydroxychloroquine or chloroquine for treatment of COVID-19, 17.06.2020
<https://www.who.int/publications/m/item/targeted-update-safety-and-efficacy-of-hydroxychloroquine-or-chloroquine-for-treatment-of-covid-19>
27. World Health Organization (WHO). Hydroxychloroquine (HCQ) arm of the Solidarity Trial to find an effective COVID-19 treatment was being stopped, 17.06.2020:
<https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/global-research-on-novel-coronavirus-2019-ncov/solidarity-clinical-trial-for-covid-19-treatments>
28. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Interim Clinical Guidance for Management of Patients with Confirmed Coronavirus Disease (COVID-19).
<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-guidance-management-patients.html>
29. CDC Information for Clinicians on Therapeutic Options for COVID-19 Patients.
<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/therapeutic-options.html>
30. U.S. National Institutes of Health. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/whats-new/>

31. Infectious Diseases Society of America. Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19. <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management>
32. Polish Association of Epidemiologists and Infectiologists. Management of SARS-CoV-2 infection: recommendations of the Polish Association of Epidemiologists and Infectiologists. Annex no. 2 as of October 13, 2020
<https://www.mp.pl/paim/issue/article/15658>
33. Austrian Society for Internistic and General Intensive Care Medicine and Emergency Medicine, ÖGARI). ICU Therapy guideline for the treatment of patients with a SARS CoV2 infection. <https://www.anaesthesie.news/wp-content/uploads/%C3%96GARI-FASIM-%C3%96GIAIN-Guideline-NEU-Covid19-290320.pdf>
34. China National Health Commission of the People's Republic of China. Diagnosis and Treatment Protocol for COVID-19 Patients (Trial Version 8).
http://en.nhc.gov.cn/2020-09/07/c_81565.htm
35. Chinese Centre for Disease Control and Prevention. Diagnosis and treatment. COVID-19 Prevention and Control.
<http://www.chinacdc.cn/en/COVID19/202002/P020200310326343385431.pdf>
36. Circolare del ministero con raccomandazioni per persone immunodepresse: Raccomandazioni per la gestione dei pazienti immunodepressi residenti nel nostro Paese in corso di emergenza da COVID-19.
<http://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2020&codLeg=73753&parte=1%20&serie=null>
37. Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2020 m. kovo 17 d. įsakymu Nr. V-383: SUAUGUSIŲJŲ COVID-19 LIGOS (KORONAVIRUSO INFEKCIJOS) DIAGNOSTIKOS IR GYDymo TVARKOS APRAŠAS)
http://sam.lrv.lt/uploads/sam/documents/files/COVID-19_dgn%20ir%20gydymo%20aprasas%20SUVESTINIS.pdf
38. Protocole pour la prise en charge de Patients ayant une infection COVID-19 confirmée ou suspectée, CONSEIL SUPERIEUR DES MALADIES INFECTIEUSES
<https://sante.public.lu/fr/espace-professionnel/recommandations/direction-sante/000-covid-19/index.html>
39. De Stichting Werkgroep Antibiotica Beleid (SWAB). Medicamenteuze behandelopties bij patiënten met COVID-19 (infecties met SARS-CoV-2), De Stichting Werkgroep Antibiotica Beleid
<https://swab.nl/nl/covid-19>
40. Center for Disease Prevention and Control of the Republic of Latvia. REKOMENDĀCIJAS SARS-CoV-2 infekcijas un COVID-19 epidemioloģija, diagnostika, klīniskās norises un komplikācijas, 2021
https://www.spkc.gov.lv/sites/spkc/files/media_file/covid_19_rekomendacijas_marts-gatavs-1.pdf
41. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Tratamientos disponibles para el manejo de la infección respiratoria por SARS-CoV-2
<https://www.aemps.gob.es/la-aemps/ultima-informacion-de-la-aemps-acerca-del-covid%E2%80%9119/tratamientos-disponibles-para-el-manejo-de-la-infeccion-respiratoria-por-sars-cov-2/>
42. National Public Health Organization (NPHO), Ministry of Health of Greece. Αντιικά φάρμακα και θεραπεία ασθενών με λοίμωξη από το νέο κορωνοϊό SARS-CoV-2.
<https://eody.gov.gr/wp-content/uploads/2020/03/covid-19-odigies-therapeias.pdf>
43. The First Affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine. Handbook of COVID-19 Prevention and Treatment, 2020: <https://covid-19.alibabacloud.com/>

44. Surviving Sepsis Campaign: Guidelines on the Management of Critically Ill Adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). <https://www.esicm.org/wp-content/uploads/2020/03/SSC-COVID19-GUIDELINES.pdf>
45. Ministry of Health, labour and Welfare of Japan. Clinical Management of Patients with COVID-19. A guide for front-line healthcare workers (Version 2.1). <https://www.mhlw.go.jp/content/000646531.pdf>
46. 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. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001282>. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2001282>
47. 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. *N Engl J Med.* (2020). doi: 10.1056/NEJMoa2015301. https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2015301?query=featured_coronavirus
48. 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);395:1569-1578. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31022-9 [https://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736\(20\)31022-9.pdf](https://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736(20)31022-9.pdf)
49. J.H. Beigel, K.M. Tomashek, L.E. Dodd, A.K. Mehta, B.S. Zingman, A.C. Kalil, et al. Remdesivir for the treatment of covid-19—preliminary report. *N Engl J Med* (2020) <https://doi.org/10.1056/netjmoa2007764> https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2007764?source=nejmfacebook&medium=organic-social&fbclid=IwAR1nvgVskaoitXDSLCA6YfMC-bhn80A5XtLQyo0HCaJhxlEdld1Nd6opDK0#article_citing_articles
50. Statement from the Chief Investigators of the Randomised Evaluation of COVID-19 thERapY (RECOVERY) Trial on lopinavir-ritonavir, 29.06.2020 https://www.recoverytrial.net/files/lopinavir-ritonavir-recovery-statement-29062020_final.pdf
51. Statement from the Chief Investigators of the Randomised Evaluation of COVID-19 thERapY (RECOVERY) Trial on hydroxychloroquine, 5.06.2020 <https://www.recoverytrial.net/files/hcq-recovery-statement-050620-final-002.pdf>
52. RETRACTED: Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)31180-6/fulltext?fbclid=IwAR0unXed9JIjtou-tTSC8iM3NBoXQRYdslK34VZZgiuNxmKE3FSc3Fo9z5A#section-3d6acba1-acea-4be2-8dc9-b7e14e5b6583](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)31180-6/fulltext?fbclid=IwAR0unXed9JIjtou-tTSC8iM3NBoXQRYdslK34VZZgiuNxmKE3FSc3Fo9z5A#section-3d6acba1-acea-4be2-8dc9-b7e14e5b6583)
53. Cai, Q. et al. Experimental treatment with Favipiravir for COVID-19: an open-label control study. *Engineering.* <https://doi.org/10.1016/j.eng.2020.03.007> <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2095809920300631>
54. Yohei D et al. Preliminary Report of the Favipiravir Observational Study in Japan http://www.kansensho.or.jp/uploads/files/topics/2019ncov/covid19_casereport_en_200529.pdf
55. Uno studio randomizzato multicentrico in aperto per valutare l'efficacia della somministrazione precoce del Tocilizumab (TCZ) in pazienti affetti da polmonite da COVID-19, 17.06.2020 https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1123276/studio_RE_Toci_17.06.2020.pdf/c32ed144-ce26-d673-6e4d-11d5d0d84836
56. American Society of Health-System Pharmacists (ASHP). Assessment of Evidence for COVID-19-Related Treatments <https://www.ashp.org/-/media/assets/pharmacy-practice/resource-centers/Coronavirus/docs/ASHP-COVID-19-Evidence-Table.ashx>

57. Interactions with Experimental COVID-19 Therapies <https://www.covid19-druginteractions.org/>
58. Belgian Society on Thrombosis and Haemostasis (BSTH). Anticoagulation management in COVID-19 positive patients BSTH consensus guideline https://covid-19.sciensano.be/sites/default/files/Covid19/COVID-19_Anticoagulation_Management.pdf
59. COVID-19 anticoagulation recommendations in children, 18.06.2020 <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/pbc.28485>
60. Thromboembolism and anticoagulant therapy during the COVID-19 pandemic: interim clinical guidance from the anticoagulation forum, 21.05.2020 <https://link.springer.com/article/10.1007/s11239-020-02138-z>
61. Groupe d'intérêt en Hémostase Périopératoire (GIHP) and the Groupe Français d'études sur l'Hémostase et la Thrombose (GFHT). Prevention of thrombotic risk in hospitalized patients with COVID-19 and hemostasis monitoring, 19.06.2020 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7303590/>
62. Ministarstvo zdravstva Republike Hrvatske. Smjernice za liječenje oboljelih od koronavirusne bolesti 2019 (COVID-19) verzija 2 od 19. studenoga 2020. https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2020/03/Smjernice_COVID_19_27_11_2020.pdf
63. Rawson T. et al. Bacterial and fungal co-infection in individuals with coronavirus: A rapid review to support COVID-19 antimicrobial prescribing, 02.05.2020 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32358954/>
64. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). COVID-19 rapid guideline: antibiotics for pneumonia in adults in hospital, 01.05.2020, Last updated: 09.10.2020 <https://www.nice.org.uk/guidance/ng173>
65. Infectious Diseases Society of America. IDSA Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19, 18.03.2021. <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management>
66. Infectious Diseases Society of America. Diagnosis and Treatment of Adults with Community-acquired Pneumonia. An Official Clinical Practice Guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America, 10.01.2019 <https://www.idsociety.org/practice-guideline/community-acquired-pneumonia-cap-in-adults/>
67. The Dutch Working Party on Antibiotic Policy. Recommendations for antibacterial therapy in adults with COVID-19 – an evidence based guideline, 30.09.2020. [https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X\(20\)30594-2/fulltext](https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X(20)30594-2/fulltext)
68. British Paediatric Society. Guidance for the clinical management of children admitted to hospital with suspected COVID-19 https://www.rcpch.ac.uk/sites/default/files/2020-03/bprs_management_of_children_admitted_to_hospital_with_covid19_-_20200319.pdf
69. Efficacy and safety of antibiotic agents in children with COVID-19: a rapid review, 08.05.2020 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7290645/>
70. The Management of Community-Acquired Pneumonia in Infants and Children Older Than 3 Months of Age: Clinical Practice Guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America <https://academic.oup.com/cid/article/53/7/e25/424286#74161858>
71. The acute management of paediatric coronavirus disease 2019 (COVID-19), 20.04.2020 <https://www.cps.ca/en/documents/position/the-acute-management-of-paediatric-coronavirus-disease-2019covid-19>
72. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Management in children, 14.09.2020 <https://www.uptodate.com/contents/coronavirus-disease-2019-covid-19-management-in-children>
73. HSE Interim Guidance for the use of Tocilizumab in the Management of Patients who have Severe COVID-19 with Suspected Hyperinflammation, 02.09.2020

- <https://www.hse.ie/eng/about/who/acute-hospitals-division/drugs-management-programme/interim-recommendations-for-the-use-of-tocilizumab-in-the-management-of-patients-who-have-severe-covid-19-with-suspected-hyperinflammation-version-4.pdf>
74. HSE Interim Guidance for the Use of Antiviral Therapy in the Clinical Management of Acute Respiratory Infection with SARS-CoV-2 (COVID-19). Version number: 5.0, 09.09.2020:
<https://www.hse.ie/eng/about/who/acute-hospitals-division/drugs-management-programme/specific-antiviral-therapy-in-the-clinical-management-of-acute-respiratory-infection-with-sars-cov2-covid19.pdf>
 75. HSE Interim Guidance for the use of Systemic Corticosteroids in the Management of Hospitalised Patients with Severe COVID-19 Disease, 17.09.2020
<https://www.hse.ie/eng/about/who/acute-hospitals-division/drugs-management-programme/hse-interim-guidance-for-the-use-of-systemic-corticosteroids-in-the-management-of-hospitalised-patients-with-severe-covid-19-disease.pdf>
 76. HSE Rapid Evidence Review. Clinical evidence for the use of intravenous immunoglobulin in the treatment of COVID19. Version 2, 14.05.2020
<https://www.hse.ie/eng/about/who/acute-hospitals-division/drugs-management-programme/evidence-review-group-for-medicines-rer-intravenous-immunoglobulin-in-the-treatment-of-covid19-version-1.pdf>
 77. Diagnosis and Treatment of Adults with Community-acquired Pneumonia. An Official Clinical Practice Guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America
<https://www.atsjournals.org/doi/full/10.1164/rccm.201908-1581ST>
 78. National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE), Medicines Management Programme (MMP), the National Medicines Information Centre (NMIC). Clinical evidence for the use of intravenous immunoglobulin in the treatment of COVID-19, 14.05.2020
<http://www.ncpe.ie/wp-content/uploads/2020/05/Intravenous-immunoglobulin-for-the-treatment-of-COVID-19-A-Rapid-Evidence-Review-V2.pdf>
 79. Ständiger Arbeitskreis der Kompetenz- und Behandlungszentren für Krankheiten durch hochpathogene Erreger am Robert Koch-Institut, STAKOB. Hinweise zu Erkennung, Diagnostik und Therapie von Patienten mit COVID-19“, 01.03.2021
https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/Stakob/Stellungnahmen/Stellungnahme-Covid-19_Therapie_Diagnose.pdf;jsessionid=B252C67B9CC8E7B4BC530A7EA2D09F5B.intern-et102?__blob=publicationFile
 80. Australian National COVID-19 Clinical Evidence Taskforce. Australian guidelines for the clinical care of people with COVID-19
<https://app.magicapp.org/#/guideline/4550>
 81. National Centre for Infectious Diseases (NCID) Singapore. Interim Treatment Guidelines for COVID-19. Version 4.0, dated 31 August 2020.
<https://www.ncid.sg/Documents/Interim%20Treatment%20Guidelines%20for%20COVID-19%20v4%20%2831%20Aug%202020%29-%20final.docx%20for%20upload.pdf>
 82. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Associated with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19).
<https://emergency.cdc.gov/han/2020/han00432.asp>
 83. 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>
 84. Royal College of Paediatrics and Child Health. Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with COVID-19 (PIMS). 01.05.2020
<https://www.rcpch.ac.uk/resources/paediatric-multisystem-inflammatory-syndrome-temporally-associated-covid-19-pims-guidance>

85. Stanford Medicine. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Pathway. 10.06.2020
[https://med.stanford.edu/content/dam/sm/school/documents/rambam/Saraswati_Multisystem%20Inflammatory%20Syndrome%20in%20Children%20\(MIS-C\).pdf](https://med.stanford.edu/content/dam/sm/school/documents/rambam/Saraswati_Multisystem%20Inflammatory%20Syndrome%20in%20Children%20(MIS-C).pdf)
86. American College of Rheumatology. Clinical Guidance for Pediatric Patients with Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Associated with SARS-CoV-2 and Hyperinflammation in COVID-19, 23.07.2020
<https://www.rheumatology.org/Portals/0/Files/ACR-COVID-19-Clinical-Guidance-Summary-MIS-C-Hyperinflammation.pdf>
87. American Academy of Pediatrics. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Interim Guidance.
<https://services.aap.org/en/pages/2019-novel-coronavirus-covid-19-infections/clinical-guidance/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-mis-c-interim-guidance/>
88. A national consensus management pathway for paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with COVID-19 (PIMS-TS): results of a national Delphi process, 18.09.2020 [https://www.thelancet.com/journals/lanchi/article/PIIS2352-4642\(20\)30304-7/fulltext#%20](https://www.thelancet.com/journals/lanchi/article/PIIS2352-4642(20)30304-7/fulltext#%20)
89. The British Paediatric Allergy, Immunity and Infection Group (BPAIIG). Position Statement: Management of novel coronavirus (SARS-CoV-2) infection in paediatric patients in the UK and Ireland, 17.04.2020.
https://www.bpaiig.org/sites/default/files/National_paediatric_COVID19%20treatment%20v1.2_0.pdf
90. Belgian Pediatric Covid-19 Task Force. Recommandations pour le traitement des enfants atteints de COVID-19. (Adaptation du protocole original de la KULeuven). Prise en charge à l'hôpital des enfants atteints de COVID-19, 31.03.2020
http://gbs-vbs.org/fileadmin/user_upload/Unions/PED/Belg_Recomm_COVID_ped_31mar_FR.pdf
91. The International Society of Blood Transfusion (ISBT). Points to consider in the preparation and transfusion of COVID-19 convalescent plasma
http://www.isbtweb.org/fileadmin/user_upload/Points_to_consider_in_the_preparation_of_COVID_convalescent_plasma_-_200331_ISBT_WP_GBS_Final.pdf
92. European Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA). "Rolling Collaborative Review" of Covid-19 treatments. Favipiravir for the treatment of COVID-19. Project ID: RCR11. <https://eunetha.eu/rcr11/>
93. European Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA). "Rolling Collaborative Review" of Covid-19 treatments. Tocilizumab for the treatment of COVID-19. Project ID: RCR03. <https://eunetha.eu/rcr03/>
94. European Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA). "Rolling Collaborative Review" of Covid-19 treatments. Dexamethasone and other corticosteroids for the treatment of COVID-19. Project ID: RCR08. <https://eunetha.eu/rcr08/>
95. European Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA). Rapid Collaborative Review. Dexamethasone for the treatment of hospitalised patients with COVID-19. Project ID: PTRCR18. <https://eunetha.eu/ptrcr18/>
96. European Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA). "Rolling Collaborative Review" of Covid-19 treatments. Convalescent Plasma Therapy for the treatment of Covid-19. Project ID: RCR01. <https://eunetha.eu/rcr01/>
97. European Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA). Rapid Collaborative Review. Remdesivir for hospitalised patients with COVID-19. Project ID: PTRCR15. <https://eunetha.eu/ptrcr15/>
98. 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/>

99. 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>
100. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). COVID-19 rapid guideline: Managing COVID-19, 25.03.2021.
<https://app.magicapp.org/#/guideline/L4Qb5n/section/jb45gn>
101. P. D. Tamma et al. IDSA Guidance on the Treatment of Antimicrobial-Resistant Gram-Negative Infections: Version 1.0. Published by IDSA, 9/8/2020
102. WHO Essential Medicines List, Version 1.1 Antibiotic Book (Nov 15, 2021)
103. Antimicrobial susceptibility testing of colistin - problems detected with several commercially available products. the warning initially issued July 2016 was updated 26 June, 2017 and is extended and still valid April 2019. EUCAST warnings concerning antimicrobial susceptibility testing products or procedures available at link
http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_fies/Warnings/Warnings_docs/Warning_-_colistin_AST.pdf accessed on the 24th of Jan 2020.