

© Колектив авторів, 2020  
УДК 616.98:578.834.1-036  
DOI 10.11603/1681-2727.2020.3.11548

М.А. Андрейчин, Н.А. Ничик, Н.Г. Завіднюк, Я.І. Йосик, І.С. Іщук

## ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ З COVID-19 НА СУЧАСНОМУ ЕТАПІ

Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського

На підставі огляду наукової літератури висвітлено сучасні підходи до лікування хворих на COVID-19. Наведено показання до госпіталізації хворих і дані про ефективність препаратів з різним механізмом дії, враховуючи міжнародний досвід. Відзначено, що широка апробація ремдезивіру, гідроксихлорохіну, лопінавіриту, ритонавіру, інтерферонів не дала переконливих результатів. Надія з'явилася щодо використання плазми реконвалесцентів і моноклональних антитіл до вірусу, які, однак, потребують ретельної багатоцентрової апробації. Водночас, певних успіхів досягнуто в патогенетичній терапії. Чітко обґрунтовано показання, строки призначення і оптимальні дози кортикостероїдів, інгібіторів інтерлейкінів (тоцилізумаб), антикоагулянтів, переважно низькомолекулярних похідних гепарину, під контролем рівня D-димеру та інших показників гемостазу. Антибіотики рекомендовано призначати при приєднанні бактерійної ко-інфекції, що спостерігається нечасто. Стаття адресована головно для лікарів, які працюють з хворими на COVID-19.

**Ключові слова:** COVID-19, лікування.

На сьогодні лікування хворих на COVID-19, що спричинила безпрецедентну пандемію, залишається складним, оскільки препарати, які згубно діють на вірус, перебувають на етапі створення й апробації. У світі проводяться клінічні дослідження понад 350 лікарських засобів. Пошуку ефективних ліків сприяє ВОЗ, яка в березні 2020 р. започаткувала глобальну програму клінічного випробування «Solidarity» [1]. Число країн, які долучилися до виконання цієї програми, продовжує збільшуватися, причому клінічній апробації підлягають як нові препарати, так і вже випробувані при інших захворюваннях.

У більшості випадків хвороба має легкий перебіг і минає самостійно, навіть без медикаментозного втручання. Рішення стосовно медичної допомоги в амбулаторно-поліклінічних умовах чи в стаціонарі ухвалюється після клінічної оцінки стану пацієнта та врахування домашньої безпеки [2].

Щоб госпіталізувати пацієнта з COVID-19 або підозрюю на цю інфекцію, запропоновано ряд показань. До

них належить середньо-тяжкий і тяжкий перебіг COVID-19, на що вказують задишка, утруднене і часте дихання, кровохаркання, нудота, блювання, діарея, сплутаність свідомості, загальмованість, а також супутні тяжкі хронічні захворювання легень і серцево-судинної системи, ниркова недостатність, тяжкий діабет, імунодефіцитні стани тощо.

Для противірусного лікування хворих на COVID-19 застосовується низка дослідницьких підходів. Дієвість окремих препаратів була визначена в обмежених спостереженнях або *in vitro*. Важливо визнати, що досі тривають суперечки щодо їх ефективності.

### Етіотропна терапія

У клінічні протоколи і настанови з лікування хворих на COVID-19 у різний час у багатьох країнах було включено низку препаратів з вірогідною противірусною дією, визначеною на підставі обмеженої апробації. Згодом деякі з них пройшли багатоцентрові рандомізовані дослідження, результати яких, на жаль, не виправдали сподівань.

**Ремдезивір** – один з противірусних препаратів, який досі широко використовується при COVID-19. Цей нуклеотидний аналог активний проти SARS-CoV-2 і споріднених коронавірусів (включаючи SARS- та MERS-CoV) як *in vitro*, так і в дослідженнях на тваринах. Доведена його помірна ефективність у лікуванні хворих на гарячку Ебола. Препарат метаболізується в активну форму GS-441524, аналог нуклеотидного аденіну, який перешкоджає активності вірусної РНК-полімерази та блокує роботу екзорибонуклеази, що призводить до пригнічення синтезу вірусної РНК [3]. Побічним ефектом від застосування ремдезивіру є підвищення рівня сироваткових амінотрансфераз, а його додатковий компонент циклодекстрин може спричинити токсичні ураження нирок.

Результати клінічного застосування ремдезивіру при COVID-19 узагальнені Grein et al. Пацієнти отримували 10-денний курс лікування за схемою 200 мг внутрішньовенно в 1-й день, а далі по 100 мг щодня. Хворі, дані яких були проаналізовані, перебували у лікарнях США, Європи, Канади, Японії. У когорті пацієнтів, госпіталізованих з тяжким перебігом COVID-19, які отримували

ремдезивір, клінічне поліпшення спостерігалось у 68 % [4].

В іншому опублікованому дослідженні наведено результати лікування пацієнтів віком  $\geq 18$  років, які були госпіталізовані з лабораторно підтвердженою інфекцією SARS-CoV-2, що хворіли протягом 12 днів або менше, з показниками  $SpO_2$  94 % і менше, або відношенням парціального тиску артеріального кисню до частково вдихуваного кисню 300 мм рт. ст. Шляхом випадкової вибірки було призначено внутрішньовенне введення ремдезивіру (200 мг на 1-й день, потім по 100 мг у наступні 9 днів). У хворих, які отримували цей препарат, клінічні симптоми зникали швидше, ніж у групі порівняння. Попередні результати вказують на скорочення тривалості гарячки та зниження смертності [5].

Згідно з наказом МОЗ України (№ 2116 від 17.09.20 р.), для пацієнтів з тяжким і критичним перебігом COVID-19 рекомендована доза ремдезивіру в перший день становить 200 мг (в/в протягом 30-120 хв), з другого дня – 100 мг один раз на добу (в/в стільки ж часу). Тривалість лікування: 5 днів для пацієнтів, які не потребують ШВЛ або екстракорпоральної мембранної оксигенації (ЕКМО). За відсутності ефекту або якщо пацієнт перебуває на ШВЛ або ЕКМО – курс лікування становить 10 днів. Перед початком і щодня протягом застосування ремдезивіру у дорослих пацієнтів рекомендовано визначати розрахункову швидкість клубочкової фільтрації (eGFR). Препарат не варто застосовувати пацієнтам з eGFR < 30 мл/хв.

FDA (U.S. Food and Drug Administration) схвалила противірусний препарат Vecluri (аналог ремдезивіру) для лікування госпіталізованих пацієнтів (дорослих і дітей віком від 12 років й вагою не менше 40 кг) на COVID-19. Це перший лікарський засіб, затверджений FDA. Ефективність веклурі доведено аналізом даних трьох випадкових контрольованих клінічних випробувань, у яких взяли участь пацієнти, госпіталізовані з COVID-19 від легкого до тяжкого перебігу недуги [6]. Однак днями експерти ВООЗ повідомили, що завершені багатоцентрові рандомізовані дослідження не підтвердили клінічну ефективність ремдезивіру.

**Фавіпіравір** – синтетичний противірусний препарат, селективний інгібітор РНК-полімерази, активний щодо РНК-вірусів. У ряді досліджень було продемонстровано, що фавіпіравір ефективно пригнічує SARS-CoV-2 в культурі клітин. Препарат доступний в Японії для лікування хворих на грип і в клінічних випробуваннях при COVID-19. Використовується по 1800 мг 2 рази в першу добу, надалі – по 600 мг 2 рази на добу наступні 10 днів. У пацієнтів з легким і середньо-тяжким перебігом інфекції ( $SpO_2 > 93$  %) констатовано швидші темпи вірусного кліренсу та позитивну рентгенологічну динаміку. До

десятого дня елімінація вірусу була зареєстрована у 80 % пацієнтів. За даними комп'ютерної томографії (КТ), через 14 днів після закінчення досліджуваної терапії зафіксовано нормалізацію показників у 91,4 % пацієнтів, проти 62,2 % хворих у групі порівняння [7]. В іншій публікації зазначено, що у пацієнтів з тяжким перебігом COVID-19 фавіпіравір знизив рівень смертності та сприяв швидшому відлученню хворого від ШВЛ; дослідження тривають [8].

Згідно з наказом МОЗ України (№ 2116 від 17.09.20 р.), фавіпіравір слід застосовувати для лікування пацієнтів із середнім і тяжким перебігом недуги по 1600 мг 2 рази у перший день, надалі – по 600 мг 2 рази на добу, протягом 5-14 днів. Зазначено, що фавіпіравір проявляє тератогенну дію на плід, тому протипоказаний при вагітності. Його не можна використовувати також при лактації та гіперчутливості до компонентів, які входять до складу препарату. Рекомендується застосовувати надійні засоби контрацепції до 7 днів після останнього прийому препарату.

Серед препаратів, що донедавна широко застосовувалися при COVID-19, слід зазначити протималарійний засіб **гідроксихлорохін**. У зв'язку з протизапальною та імуносупресивною дією, ним також лікують пацієнтів із системними захворюваннями сполучної тканини, такими як ревматоїдний артрит і системний червоний вовчак. Механізм дії гідроксихлорохіну проти деяких вірусних інфекцій вивчений слабо, зокрема повідомлялося, що він перешкоджає проникненню коронавірусу в клітину та його реплікації. У невеликих клінічних дослідженнях було показано, що комбінація гідроксихлорохіну з азитроміцином підсилювала противірусний ефект.

Узагальнивши світові дані, ВООЗ припинила наукові дослідження лікування гідроксихлорохіном в рамках програми пошуку ефективних препаратів для боротьби з COVID-19 «Solidarity». Рішення ухвалено з урахуванням даних, які вказують на те, що застосування гідроксихлорохіну не приводить до скорочення смертності серед госпіталізованих пацієнтів з COVID-19 порівняно зі стандартом надання допомоги [9].

Слід зазначити, що результати великої кількості опублікованих зарубіжних досліджень, а також вітчизняний досвід вказують на можливість застосування гідроксихлорохіну в низьких дозах, меншою мірою асоційованих з порушеннями серцевого ритму, у пацієнтів з легким і середньотяжким перебігом COVID-19 за умови призначення його протягом перших 3-5 днів захворювання. Використання гідроксихлорохіну у пацієнтів з тяжким перебігом недуги, як правило, виявляється неефективним. Вирішення питання про призначення гідроксихлорохіну має прийматися індивідуально на основі оцінки співвідношення користі і ризику для кон-

кретного пацієнта. Припускають, що застосування гідроксихлорохіну може запобігти розвитку тяжких форм інфекції, однак переконливих доказів цього немає.

Перед призначенням гідроксихлорохіну і під час їх прийому слід приділити особливу увагу результату ЕКГ, зокрема величині QT, оскільки препарат має кардіотоксичний вплив і може спричинити розвиток синдрому подовженого QT [10]. Згідно з наведеним наказом МОЗ України, гідроксихлорохін, для пацієнтів з COVID-19 середньої тяжкості, можна використовувати за відсутності протипоказань та в умовах стаціонару в дозі 400 мг через 12 год у першу добу, надалі по 200 мг двічі на день до 5 днів, під контролем ЕКГ.

**Лопінавір-ритонавір**, схоже, відіграє незначну роль або не має жодного значення в лікуванні COVID-19. Цей комбінований інгібітор протеази, який досі застосовувався для лікування осіб з ВІЛ-інфекцією, активний *in vitro* проти SARS-CoV та проти MERS-CoV у дослідженнях на тваринах. Однак у рандомізованому дослідженні 199 пацієнтів з тяжким перебігом COVID-19, які отримували лопінавір-ритонавір (400/100 мг) два рази на день протягом 14 днів, як додаток до стандартного лікування, не було виявлено різниці у швидкості полегшення симптомів. Тому ця схема лікування вилучена з міжнародних клінічних протоколів [11].

16 жовтня 2020 р. ВООЗ на офіційній сторінці опублікувала повідомлення, в якому вказує, що ремдесивір, гідроксихлорохін, лопінавір та інтерферон мали незначний ефект або зовсім не впливали на перебіг хвороби у госпіталізованих пацієнтів з COVID-19. Результати встановлено шляхом проведення багатоцентрових досліджень, які проведені у 30 країнах та охоплювали 11 266 дорослих пацієнтів [12].

**Плазма реконвалесцентів.** Перші дослідження застосування такої плазми у хворих на COVID-19 було проведено в Китаї. У п'яти пацієнтів на 10-й і 22-й дні прийому були позитивні зміни у клінічному стані. Вони мали тяжку пневмонію зі швидким прогресуванням, низьким рівнем  $PaO_2/FiO_2$  і перебували на ШВЛ, отримували стероїди та противірусні препарати. Приблизно через тиждень після інфузії плазми у пацієнтів нормалізувалася температура тіла та відновився рівень  $PaO_2/FiO_2$ . Отже, це піонерське дослідження показало перспективні результати. Але вкрай мала вибірка пацієнтів і відсутність групи порівняння не дали підстав чітко відзначити ефективність такої терапії [13].

Інше дослідження засвідчило зниження вірусного кліренсу під впливом застосування плазми реконвалесцентів у хворих на COVID-19, однак в таких пацієнтів рівень смертності виявився вищим, ніж у тих, хто її не отримував [14]. Також К. Дуан і співавт. [15] описали десять осіб з тяжким перебігом COVID-19 у Китаї, для

лікування яких використовували плазму реконвалесцентів. Вже на 16-у добу спостереження автори зазначили значне покращення стану пацієнтів, зниження потреби у вентиляційній терапії та скорочення строків перебування у стаціонарі. Усі хворі одужали та виписані зі шпиталю. Водночас у групі порівняння були три смертельні випадки, шість пацієнтів залишались тяжкими та лише один мав позитивну клінічну динаміку.

У Кореї описано два випадки тяжкого COVID-19, ускладненого гострим респіраторним дистрес-синдромом. Хворі отримали реконвалесцентну плазму. В обох на 6-й та 22-й дні хвороби PHK SARS-CoV-2 не виявлено. Швидке поліпшення клінічних, біохімічних і рентгенологічних показників дозволило скоротити тривалість стаціонарного лікування [16]. Повідомлено також про успішне використання реконвалесцентної плазми у дитини 6 років, в якій перебіг COVID-19 був тяжким з розвитком апластичної анемії та відсутністю ефекту від противірусної терапії [17]. Встановлено, що лікування плазмою привело до елімінації SARS-CoV-2 і наступного видужання.

Перспективними є дані науковців США, які вказують на безпечно застосування та ефективність реконвалесцентної плазми в лікуванні пацієнтів з COVID-19 на початковій стадії хвороби. У таких осіб зменшувалася потреба в кисневій терапії та знизився рівень смертності [18]. У подальшому було проведено два рандомізовані клінічні випробування. Встановлено, що така плазма ефективніша на початку недуги у пацієнтів з тяжким, але не критичним перебігом хвороби [19]. Досягнуто зниження частоти летальності [20].

Інше рандомізоване дослідження лікувальних властивостей плазми, проведене в Нідерландах, було припинено після зарахування 86 пацієнтів, тому що більшість вже мала високий рівень титрів власних нейтралізуючих антитіл. Ніякого впливу лікування на тяжкість хвороби та рівень смертності за такої обставини не було встановлено [20].

Українська компанія «Біофарма» завершила клінічні випробування специфічного препарату «Біовен» (імуноглобулін з плазми крові осіб, які перенесли COVID-19) на пацієнтах, в яких діагностували цю інфекцію. Рандомізовано 66 хворих з тяжким перебігом недуги. Використання «Біовену» в комплексній терапії пневмонії, спричиненої SARS-CoV-2, порівняно зі стандартною терапією, дало змогу досягти статистично достовірних переваг за такими параметрами: скорочення летальності у чотири рази – з 23,6 до 6,25 %; середнього часу до настання покращення – з 9 до 5 днів; часу перебування в умовах стаціонару – на 3-5 днів [21]. У світі ще 18 фірм проводять апробацію аналогічного імуноглобуліну.

У підсумку цих та інших повідомлень складається враження, що реконвалесцентна плазма та виготовлений з неї імуноглобулін сприяють швидшому одужанню пацієнтів з тяжким перебігом COVID-19, дослідження тривають.

**Моноклональні антитіла.** Завадити коронавірусу проникнути в клітину людини можна блокуванням його взаємодії з відповідними рецепторами та допоміжними молекулами [22]. Такими блокаторами можуть послужити рекомбінантний ACE2 або антитіла проти поверхневих протеїнів SARS-CoV-2. Дослідження *in vitro* показали, що рекомбінантний протеїн ACE2 здатний уповільнити реплікацію SARS-CoV-2х. Лікарський препарат на його основі вже пройшов клінічні випробування в Китаї і показав захисні властивості при гострому респіраторному дистрес-синдромі у хворих на COVID-19 [23].

У лабораторії Рокфеллерівського університету [24] із крові перехворілих на COVID-19 було відібрано зразки антитіл, що ефективно блокували поширення вірусу та інактивували його. Просторова структура цих антитіл стала основою для створення штучних антитіл. Інша компанія (Regeneron Pharmaceuticals, США) розпочала лікування хворих на ранньому етапі за допомогою коктейлю з антитіл від людей та гуманізованих мишей, що мають функціонуючі людські гени. Вона нарощує виробництво і сподівається, що зможе виготовити 300 000 доз протягом найближчих місяців [25]. Управління з контролю за продуктами та ліками США видало дозвіл на екстрене використання (EUA) для досліджуваної терапії моноклональними антитілами препарату бамланівімабу у випадку COVID-19 легкої та середньої тяжкості у дорослих і дітей [26].

Над створенням подібних препаратів моноклональних і рекомбінантних антитіл працюють також науковці Канади, Великої Британії, Нідерландів та інших країн. Маємо достатньо підстав вважати, що ліки з вказаними антитілами проти COVID-19 невдовзі будуть доступні на фармацевтичному ринку.

### Патогенетична терапія

#### Кортикостероїди

Як відомо, кортикостероїди пригнічують всі фази запалення та синтез широкого спектру прозапальних медіаторів, підвищення концентрації яких під час цитокінового шторму асоціюється з несприятливим прогнозом при COVID 19 і ризиком розвитку ГРДС й сепсису.

ВООЗ наполегливо рекомендує системну терапію кортикостероїдами (низькі дози внутрішньовенного чи перорального дексаметазону чи гідрокортизону) протягом 7-10 днів у дорослих з тяжким або критичним захворюванням. Ця рекомендація базується на двох метааналізах, що об'єднують дані восьми рандомізованих досліджень (більше 7 000 пацієнтів), у т. ч. британ-

ського дослідження RECOVERY. Згідно з ними, системні кортикостероїди знижують смертність протягом 28 днів у пацієнтів з тяжким або критичним захворюванням, а також зменшують потребу в інвазивній вентиляції легень. Негативний вплив лікування в цьому контексті вважається незначним. Чи можна застосовувати ці рекомендації для дітей або людей з ослабленим імунітетом, поки що незрозуміло. Водночас ВООЗ не радить використовувати кортикостероїди у пацієнтів з легким перебігом COVID 19 [27-30].

Європейське агентство з лікарських засобів схвалило використання в Європі дексаметазону у пацієнтів з тяжким перебігом захворювання, які потребують оксигенотерапії чи штучної вентиляції легень [31]. Національний інститут охорони здоров'я США також рекомендує застосовувати дексаметазон дорослим з COVID-19, яким проводять ШВЛ, і пацієнтам, яким показана оксигенотерапія без ШВЛ. Не рекомендовано дексаметазон пацієнтам, які не потребують оксигенотерапії [32].

Узагальнюючи практичний досвід, можемо зазначити, що стероїди призначають переважно пацієнтам з ознаками цитокінового шторму. Можна застосовувати дексаметазон або гідрокортизон, метилпреднізолон. Доза дексаметазону (йому надається перевага) – 20 мг один раз на добу – є еквівалентною (з точки зору глюкокортикоїдного ефекту) 500 мг гідрокортизону, 120 мг преднізону, 100 мг метилпреднізолону. Тривалість лікування – до 7-10 днів (або до виписки з лікарні, якщо це відбудеться раніше).

Максимальну дозу кортикостероїдів застосовують протягом 3-4 діб. Її знижують за умови поліпшення стану хворого (припинення гарячки, зниження рівня СРБ, феритину, АлАТ, АсАТ, ЛДГ сироватки крові). Внутрішньовенну дозу препарату поступово знижують на 20-25 % кожні 1-2 доби протягом 3-4 діб, далі на 50 % кожні 1-2 доби, до повної відміни. Важливо контролювати рівень глюкози, незалежно від того, чи відомо, що у пацієнта діабет. Оцінку користь/ризик слід проводити індивідуально [32].

#### Інгібітори цитокінів

Одними з ключових цитокінів, що відповідають за гіперзапалення у пацієнтів із COVID-19, є ІЛ-1 та ІЛ-6. Вони індукують синтез феритину, високий рівень якого асоціюється із САМ/ГЛГ і смертністю пацієнтів. Пригнічення цитокінів і активності янус-кіназ, що опосередковують їхню дію, відіграє важливу роль у блокуванні цитокінового шторму.

Однак у рекомендаціях з лікування при COVID-19 Національного інституту охорони здоров'я (США) не наведено показань для застосування інгібіторів ІЛ-1, ІЛ-6, у зв'язку з нестачею даних про їхню ефективність і безпечність.

З метою лікування вірус-індукованого синдрому вивільнення цитокінів у пацієнтів з COVID-19 досліджують інгібітори ІЛ-6 (наприклад, тоцилізумаб, силтуксімаб). Ці ліки в деяких країнах вже затверджені для використання за іншими показаннями. У метааналізі 23 спостережень було виявлено, що тоцилізумаб у поєднанні зі стандартним лікуванням може знижувати смертність і необхідність у ШВЛ [33]. У рандомізованому контрольованому дослідженні 3-ї фази EMPACTA показано, що тоцилізумаб знижує потребу в ШВЛ у госпіталізованих пацієнтів порівняно з плацебо, при цьому статистичної різниці щодо смертності між двома групами не спостерігали [33, 34]. Повні результати цих досліджень натепер ще не опубліковані. Національний інститут охорони здоров'я США поки що не рекомендує застосовувати інгібітори ІЛ-6 для лікування COVID-19, окрім як в контексті клінічних випробувань [35].

Анакінра – інгібітор інтерлейкіну-1, проходить випробування у пацієнтів з COVID-19 для лікування індукованого вірусом синдрому вивільнення цитокінів. Додавання до неінвазивної вентиляції і стандартної терапії (яка включала гідроксихлорохін і лопінавір/ритонавір) внутрішньовенної анакінри у високих дозах при COVID-19 з гострим респіраторним дистрес-синдромом середнього та важкого ступеня і тяжким запаленням супроводжувалося вищим рівнем виживання на 21-й день, за даними невеликого ретроспективного дослідження [36]. Мале проспективне когортне дослідження показало, що анакінра значно знизила потребу в інвазивній ШВЛ і смертність у пацієнтів з тяжким захворюванням. Ретроспективна серія клінічних випробувань засвідчила користь від анакінри у пацієнтів із синдромом вивільнення цитокінів, якщо її вводили на початку гострої гіпоксичної дихальної недостатності [37]. Згідно з Національним інститутом охорони здоров'я США, даних за або проти застосування анакінри для лікування COVID-19 на сьогодні недостатньо [35]. У Великобританії NICE стверджує, що не існує доступних доказів того, що анакінра є ефективною, безпечною і економічно доцільною для лікування дорослих і дітей з вторинним гемофагоцитарним лімфогістіоцитозом (ГЛГ), викликаним SARS-CoV-2 або аналогічним коронавірусом [38]. Проте в клінічній практиці інгібітори ІЛ-6 та ІЛ-1 і далі застосовуються для лікування критичних форм COVID-19.

Прицільне лікування інгібіторами ІЛ-6 (тоцилізумабом чи сарилумабом) або ІЛ-1β (канакінумабом) у комбінації з кортикостероїдами рекомендується починати до розвитку важкого ураження легень з метою пригнічення цитокінового шторму і запобігання розвитку поліорганної недостатності. Показаннями для призначення цих ліків є поєднання даних КТ органів грудної по-

рожнини (значний обсяг ураження легеневої паренхіми – більше 50 % з двома і більше ознаками):

- зниження  $SpO_2$ ;
- СРБ > 60 мг/л або зростання рівня СРБ в 3 рази на 8-14-у добу захворювання;
- гарячка > 38 °С протягом 5 днів;
- число лейкоцитів <  $3,0 \times 10^9$ /л;
- абсолютне число лімфоцитів <  $1 \times 10^9$ /л
- рівень феритину крові > 500 нг/мл;
- рівень ІЛ-6 > 40 пк/мл.

Тоцилізумаб призначають по 4-6 мг/кг, рекомендована доза 400 мг, які вводять впродовж 1 год на 100 мл 0,9 % фізіологічного розчину хлориду натрію. Повторне введення можливе через 12 год при продовженні фебрильної гарячки. Максимальна курсова доза – 3 введення (в середньому на пацієнта – 3 флакони по 400 мг/20 мл). Однак необхідно враховувати ряд відомих протипоказань (зазначені в інструкції до препарату), при повторному введенні тоцилізумабу підвищується ризик розвитку вторинної інфекції та інших небажаних явищ [33].

#### **Антикоагулянтна терапія**

Наслідком тяжкого, загрозливого для життя синдрому вивільнення цитокінів можуть стати порушення згортання крові. На початкових стадіях захворювання характерний розвиток гіперкоагуляції без ознак ДВЗ-синдрому. Коагулопатія при COVID-19 характеризується активацією системи згортання крові у вигляді значного підвищення концентрації D-димеру в крові. Число тромбоцитів помірно знижене (<  $150 \times 10^9$ /л у 70-95 % хворих), незначно подовжений протромбіновий час, значно підвищений вміст фібриногену. Водночас концентрація антитромбіну рідко знижується менше 80 %. Вміст протеїну С також істотно не змінюється. Таким чином, коагулопатія при COVID-19, поряд з ознаками, характерними для розгорнутої фази ДВЗ-синдрому у вигляді високого рівня D-димеру, не має типових ознак споживання фібриногену і тромбоцитів. Також не зазначено споживання компонентів протизгортальної системи антитромбіну і протеїну С, характерного для ДВЗ-синдрому, що відзначається при сепсисі. Інтерес до коагулопатії при COVID-19 пов'язаний з тим, що її наявність асоціюється з ризиком смерті. Крім того, у хворих на COVID-19 часто знаходять артеріальний і венозний тромбоз [39].

Аналіз секційних даних пацієнтів, які загинули від COVID-19, вказує на наявність, крім дифузного пошкодження альвеол, безлічі тромбів дрібних судин легень і пов'язаних з ними множинних геморагій. У тромботичний процес в легенях залучені мегакаріоцити, тромбоцити; тромби, що формуються, багаті не лише фібрином, але й тромбоцитами. Спостерігаються ознаки тромботичної

мікроангіопатії в легенях [40]. Дані електронної мікроскопії свідчать про наявність значного пошкодження ендотеліальних клітин, пов'язаного з проникненням у клітини SARS-CoV-2, поширеного тромбозу дрібних судин, мікроангіопатії, оклюзії капілярів альвеол і ознак неоангіогенезу [41].

ДВЗ-синдром розвивається, як правило, на пізніх стадіях захворювання. Він виявляється лише у 0,6 % хворих, які вижили, і в 71,4 % померлих. Розвиток гіперкоагуляції пов'язаний з ризиком розвитку тромботичних ускладнень. Для верифікації діагнозу тромбемболії необхідно виконати КТ, для діагностики тромбозу глибоких вен нижніх кінцівок показано проведення УЗД [42].

При госпіталізації пацієнтів з підозрою на COVID-19 або підтвердженим діагнозом рекомендуються тести для скринінгу порушень гемостазу: визначення у крові рівня D-димеру, протромбінового часу, фібриногену і розгорнутого аналізу крові, що включає число тромбоцитів [43, 44].

Найефективнішими вважаються низькомолекулярні гепарини (еноксапарин, фраксипарин тощо). Вони є препаратами вибору для фармакологічної тромбoproфілактики у хворих з високим ризиком розвитку венозних тромботичних ускладнень, за винятком пацієнтів з вираженою дисфункцією нирок і гепарин-індукованою тромбоцитопенією в анамнезі. У таких фондапаринук розглядається як альтернативне лікування.

**Інші препарати, що застосовуються у патогенетичній терапії**

#### **Підтримка киснем**

Пацієнтам з тяжким перебігом COVID-19 необхідна підтримка киснем. Найчастіше використовують високошвидкісну кисневу терапію та неінвазивну вентиляцію з позитивним тиском. Якщо розвивається гострий респіраторний дистрес-синдром, показана штучна вентиляція легень [2].

#### **Муколітики**

З метою поліпшення відходження мокроти при продуктивному кашлі призначають мукоактивні препарати (ацетилцистеїн, амброксол, карбоцистеїн). Бронхолітична інгаляційна терапія з використанням сальбутамолу, фенотеролу, комбінованих засобів (іпратропію бромід + фенотерол) доцільна за наявності бронхообструктивного синдрому [43].

#### **Вітамін С**

Додавання вітаміну С показало перспективність його в лікуванні різних вірусних інфекцій [45]. Високі дози аскорбінової кислоти внутрішньовенно досліджують для лікування тяжкого COVID-19 [46]. Однак переконливих даних на підтримку або проти застосування вітаміну С при цій інфекції не отримано; втім, дослідження ще тривають.

#### **Вітамін D**

У деяких дослідженнях додавання вітаміну D було пов'язане зі зниженням ризику респіраторних інфекцій, таких як грип [47]. Вітамін D апробують і в пацієнтів з COVID-19 [48]. Однак немає достатніх доказів для того, щоб давати рекомендації за чи проти використання цього вітаміну з метою профілактики або ж лікування COVID-19. В експериментальному рандомізованому контрольованому дослідженні було виявлено, що високі дози кальциферолу, аналога вітаміну D3, значно зменшували потребу лікувати госпіталізованих пацієнтів у відділенні інтенсивної терапії і могли покращувати клінічний результат [49]. Однак Національний інститут здоров'я і вдосконалення медичної допомоги Великобританії стверджує, що поки немає доказів на підтримку прийому вітаміну D спеціально з метою профілактики або лікування COVID-19, проте, всім людям рекомендується приймати його щодня, оскільки уряд Великобританії радить підтримувати здоров'я кістково-м'язової системи протягом пандемії, особливо, якщо вони недостатньо перебувають під сонячними променями за використання засобів захисту або самоізоляції [50].

#### **Пробіотики**

Все більше доказів того, що дисбіоз кишечника відіграє роль у патогенезі COVID-19 [51]. Тому пробіотики можуть бути показаними для профілактики або лікування шляхом модуляції мікробіоти кишківника; проте необхідні подальші дослідження у цьому напрямку [52].

#### **Антибактерійна терапія**

Протимікробна терапія повинна застосовуватися у хворих з COVID-19 тільки за наявності підтвердженої бактерійної ко-інфекції (тобто після отримання результатів позитивного бактеріологічного аналізу крові та/або мокротиння), оскільки антибіотики не діють на вірус.

Найчастіше використовують амоксицилін/клавуланову кислоту, респіраторні фторхінолони (левофлоксацин, моноксифлоксацин), цефалоспорини 3-го і 4-го покоління, карбапенеми, лінезолід тощо [53, 54].

Показанням до емпіричної протимікробної терапії у хворих з COVID-19 є приєднання бактерійної ко-інфекції (бактерійна пневмонія, сепсис, септичний шок, інфекція сечовивідних шляхів тощо). Така ко-інфекція виявляється менш ніж у 10 % хворих на COVID-19. Пацієнти, які перебувають в палатах інтенсивної терапії, мають вищу ймовірність бактерійної інфекції порівняно з хворими в інших відділеннях. Варто зауважити, що необґрунтоване застосування протимікробних препаратів може призвести до розвитку резистентних форм бактерій та *Clostridium difficile* інфекції [55].

При підозрі на COVID-19 чи підтвердженій інфекції з легким перебігом не слід давати антибіотики з ліку-

вальною або профілактичною метою. Призначення антибактерійних препаратів амбулаторним пацієнтам переважно є недоцільним. Те ж стосується пацієнтів з підозрою чи підтвердженою COVID-19 із середньотяжким перебігом за відсутності клінічних підстав про бактерійну інфекцію. Призначення антибіотиків рекомендовано при підозрі чи підтвердженій інфекції COVID-19 з тяжким перебігом для емпіричної протидії можливим бактерійним патогенам на підставі виставленого клінічного діагнозу (наприклад, негоспітальна або госпітальна пневмонія), з врахуванням епідеміологічних і регіональних/місцевих даних щодо бактерійної резистентності [53].

Для емпіричної антибіотикотерапії можливої пневмонії людям похилого віку (особливо тим, які перебувають у закладах тривалого догляду) та дітям антибіотики рекомендовані протягом 1 год після початкового оцінювання пацієнта з підозрою на сепсис або якщо пацієнт відповідає критеріям високого ризику (або ж протягом 4 год після встановлення пневмонії); не варто очікувати на результати мікробіологічного дослідження. Курс антибіотикотерапії має ґрунтуватися на клінічному діагнозі, локальній епідеміології та даних щодо чутливості виділених бактерій до препарату, а також локальних настановах щодо лікування [53, 55].

При встановленні діагнозу вторинної бактерійної пневмонії слід звертати увагу на: погіршення загального стану, гарячку, появу гнійного мокротиння (може бути запізним симптомом). З лабораторних показників найбільш інформативним є рівень *прокальцитоніну* в крові; якщо він нормальний, показань до антибіотикотерапії, як правило, немає. Менш інформативними є такі показники, як лейкоцитоз і зсув лейкоцитарної формули вліво. Протимікробну терапію слід коригувати на основі результатів мікробіологічних досліджень і клініко-лабораторних даних (наприклад, рівень прокальцитоніну в крові). Ефективність протимікробної терапії оцінюють щодня для своєчасного ухвалення рішення про її припинення [53].

Тривалість емпіричної протимікробної терапії повинна бути настільки короткою, наскільки це можливо; як правило, 3-5 днів з наступною корекцією після отримання результатів бактеріологічного дослідження. Антибіотикопрофілактику не слід проводити у хворих з COVID-19. Винятком можуть бути хворі з тяжкими супутніми захворюваннями: декомпенсований цукровий діабет, імуносупресія та імунодефіцит, а також особи, які перебувають на штучній вентиляції легень [56].

Команда контролю протимікробної резистентності та інфекцій Ірландії у своїх рекомендаціях від 2020 р. наголошує, що COVID-19 є вірусною інфекцією, С-реактивний білок зазвичай підвищується і не

обов'язково свідчить про бактерійну ко-інфекцію, а вторинний бактеріоз виявляється рідко. За відсутності гнійного мокротиння та ознак пневмонії рекомендовано не призначати антибіотики з розрахунку на очікувану вторинну бактерійну пневмонію. У разі наявності гнійного мокротиння або бронхіту/пневмонії (позагоспітальна, за шкалою CURB 0-2), або хронічного захворювання легень, або пацієнт має в анамнезі вторинну бактерійну інфекцію в зимові місяці, лікарським засобом вибору є *доксциклін*, а альтернативою *амоксцицилін* або препарати відповідно до місцевих рекомендацій [57].

У рекомендаціях Національного інституту охорони здоров'я і досконалості медичної допомоги (NICE) Великобританії, переглянутих 23.04.2020 р., зазначено, що антибіотики не ефективні, оскільки пневмонія при COVID-19 викликана вірусом. Не рекомендовано використовувати антибіотик для лікування або профілактики пневмонії, якщо COVID-19, ймовірно, буде причиною такої пневмонії і симптоми легкі. Недоречні антибіотики можуть зменшити доступність, якщо їх застосовують без потреби, а антибіотики широкого спектра дії, зокрема, можуть призвести до активізації *Clostridioides difficile* та антимікробної резистентності [58].

Рекомендації Польської асоціації епідеміологів та інфекціоністів від 31.03.2020 р. [59] та керівні принципи щодо клінічного ведення пацієнтів із середньо-тяжким і тяжким перебігом COVID-19 у Канаді [60] від 17.08.2020 р. зазначають, що підтримуюче лікування включає антибіотикотерапію, засновану на антибіотикограмі, або емпіричну антибіотикотерапію препаратами широкого спектра дії. Емпіричне лікування антибіотиками повинно ґрунтуватися на клінічному діагнозі (позалікарняна пневмонія, внутрішньолікарняна пневмонія, сепсис), даних місцевої епідеміології та чутливості.

У протоколі лікування Міністерства охорони здоров'я Румунії антибіотикотерапія на першій стадії розвитку COVID-19 у пацієнта, який не потребує інтенсивної терапії, застосовується лише у випадку бактерійної суперінфекції. Ризик останньої є значно нижчим, ніж у хворих на грип. При пневмонії на ранній стадії рекомендовані антибіотики, які застосовуються при її позагоспітальних формах: *амоксцицилін/клавуланова кислота* + *доксциклін* або *моксифлоксацин* (для вагітних: *цефтріаксон* + *кларитроміцин*). Тривалість прийому не повинна перевищувати 5-7 днів [61].

Тимчасовим керівництвом ВОЗ від 13.03.2020 р. зазначено, що в ідеалі до протимікробної терапії необхідно здійснити забір культури крові для визначення бактерій, що спричиняють пневмонію та сепсис. У випадку тяжкої COVID-19 (ко-інфекції) необхідно розпочати терапію протимікробними лікарськими засобами

для лікування всіх ймовірних патогенів, що викликають гострий респіраторний синдром і сепсис, якнайшвидше, протягом 1 год після виявлення сепсису. Емпіричне лікування антибіотиками повинно ґрунтуватися на клінічному діагнозі (позалікарняна пневмонія, госпітальна пневмонія, сепсис), місцевій епідеміології, даних про чутливість патогенів і національних рекомендаціях [62].

Наказом МОЗ України від 11.11.2020 р. затверджено новий «Протокол надання медичної допомоги для лікування коронавірусної інфекції (COVID-19)» [63]. У настанові детально викладено комплексне амбулаторне і стаціонарне лікування дорослих і дітей з врахуванням світового досвіду останніх місяців.

Таким чином, етіотропне лікування хворих на COVID-19 все ще перебуває на стадії пошуку ефективних засобів. Широка апробація ремдезивіру, гідроксид-

хлорохіну, лопінавіру-ритонавіру, інтерферонів не дала переконливих результатів. Серйозна надія з'явилася щодо використання плазми реконвалесцентів, імуноглобуліну і моноклональних антитіл до вірусу, які, однак, потребують ширшої багатоцентрової апробації. Водночас, певних успіхів досягнуто в патогенетичній терапії. Чітко обґрунтовано показання, строки призначення і оптимальні дози кортикостероїдів, інгібіторів інтерлейкінів (тоцилізумаб), антикоагулянтів, переважно низькомолекулярних похідних гепарину під контролем рівня D-димеру та інших показників гемостазу. Призначення антибіотиків рекомендовано лише за наявності об'єктивних даних про приєднання бактерійної коінфекції (зокрема збільшення вмісту прокальцитоніну у крові), що спостерігається нечасто.

### Література

1. Kupferschmidt K., Cohen J. Race to find COVID-19 treatments accelerates // K. Kupferschmidt, J. Cohen. – Science. – 2020. – N 367, Vol 6485. – P. 1412–1413.
2. Critical care crisis and some recommendations during the COVID-19 epidemic in China. / J. Xie, Z. Tong, X. Guan [et al.] // Intensive care medicine. – 2020. – P. 1-4.
3. Broad-spectrum antiviral GS-5734 inhibits both epidemic and zoonotic coronaviruses / Sheahan, P. Timothy [et al.] // Science translational medicine. – 2017. – № 9. – P. 396.
4. Grein J. Original: Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe Covid-19 // J. Grein, N. Ohmagari, D. Shin. – 2020. – doi: 10.1056/NEJMoa2007016.
5. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial / Y. Wang, D. Zhang, G. Du [et al.] The Lancet. – 2020. – N 395, Vol 10236. – P. 1569-78.
6. FDA Approves First Treatment for COVID-19. – 2020. – <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-treatment-covid-19?fbclid=IwAR2ApWo5KoG1tSDAEY4B1LPYAXwcbggq18rfuFYyw368XxTwBox2g7Tthng>.
7. Preliminary Report of the Favipiravir Observational Study in Japan. – 2020. – <http://www.kansensho.or.jp>. – Electronic resource. – Access mode: [http://www.kansensho.or.jp/uploads/files/topics/2019ncov/covid19\\_casereport\\_en\\_200529.pdf](http://www.kansensho.or.jp/uploads/files/topics/2019ncov/covid19_casereport_en_200529.pdf).
8. Nafamostat mesylate treatment in combination with favipiravir for patients critically ill with Covid-19: a case series / K. Doi, M. Ikeda, N. Hayase [et al.] // Critical Care. – 2020. – N 24. – Vol 1. – P. 1-4.
9. Fact sheet for health care providers emergency use authorization (eua) of hydroxychloroquine sulfate supplied from the strategic national stockpile for treatment of covid-19 in certain hospitalized patients. – 2020. – <https://www.fda.gov>. – Electronic resource. – Access mode: <https://www.fda.gov/media/136537/download>.
10. Hydroxychloroquine with or without azithromycin and in-hospital mortality or discharge in patients hospitalized for COVID-19

- infection: a cohort study of 4,642 in-patients in France / E. Sbidian, J. Josse, G. Lemaître [et al.] // MedRxiv. – 2020. – DOI: 10.1101/2020.06.16.20132597.
11. A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19 / B. Cao, Y. Wang, D. Wen [et al.] // New England Journal of Medicine. – 2020. – N 382. – P. 1787-1799.
12. Repurposed antiviral drugs for COVID-19; interim WHO SOLIDARITY trial results / H. Pan, R. Peto, Q.A. Karim [et al.] // medRxiv. – 2020. – <https://www.medrxiv.org>. Electronic resource. – Access mode: [https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.10.15.20209817v1?ijkey=20cacba9e914a4fca24a25660e28ee34175f6959&keytype=tf\\_ipsecsha](https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.10.15.20209817v1?ijkey=20cacba9e914a4fca24a25660e28ee34175f6959&keytype=tf_ipsecsha).
13. Treatment of 5 critically ill patients with COVID-19 with convalescent plasma / C. Shen, Z. Wang, F. Zhao [et al.] // Jama. – 2020. – N 323. – Vol. 16. – P. 1582-1589.
14. Effect of convalescent plasma therapy on viral shedding and survival in patients with coronavirus disease 2019 / Q. L. Zeng, Z. J. Yu, J. J. Gou [et al.] // The Journal of infectious diseases. – 2020. – N 222. – Vol 1. – P. 38-43.
15. Effectiveness of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients / K. Duan, B. Liu, C. Li [et al.] // Proceedings of the National Academy of Sciences. – 2020. – N 117. – Vol. 17. – P. 9490-9496.
16. Use of convalescent plasma therapy in two COVID-19 patients with acute respiratory distress syndrome in Korea / J.Y. Ahn, Y. Sohn, S.H. Lee [et al.] // Journal of Korean medical science. – 2020. – N 35. – Vol. 14. – e149.
17. First case of convalescent plasma transfusion in a child with COVID-19-associated severe aplastic anemia / M. Figlerowicz, A. Mania, K. Lubarski [et al.] // Transfusion and Apheresis Science. – 2020. – P. 102866.
18. Clinical findings in critical ill patients infected with SARS-Cov-2 in Guangdong Province, China: a multi-center, retrospective, observational study / Y. Xu, Z. Xu, X. Liu [et al.] // medRxiv. – 2020. – <https://www.medrxiv.org>. – Electronic resource. – Access mode: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.05.20.20102236>.



19. Casadevall A., Scharff M.D. Return to the past: the case for antibody-based therapies in infectious diseases / A. Casadevall, M.D. Scharff // *Clinical infectious diseases*. – 1995. – N 21. – Vol 1. – P. 150-161.
20. A Randomized Trial of Convalescent Plasma for COVID-19 Potentially Hopeful Signals. / A. Casadevall, M.J. Joyner, L.A. Pirofski // *JAMA*. – 2020. – <https://jamanetwork.com>. Electronic resource. – Access mode: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2766940>.
21. В Україні завершили клінічні випробування препарату «Біовен» для лікування COVID-19 // Укрінформ. – 2020. – <https://www.ukrinform.ua>. Electronic resource. – Access mode: <https://www.ukrinform.ua/rubric-society/3136202-v-ukraini-zaversili-klincini-viprobuvanna-preparatu-bioven-dla-likuvannya-covid19.html>.
22. Комісаренко С. Світова коронавірусна криза // С. Комісаренко. – К.: ЛАТ&K, 2020. – 120 с.
23. Christopher B. An ACE therapy for COVID-19 // B. Christopher. – *Science Translational Medicine*. – 2020. – N 12, Vol. 541. – DOI: 10.1126/scitranslmed.abb5676.
24. Kramer J. Coronavirus Antibody Therapies Raise Hopes and Skepticism // J. Kramer. – *Scientific American*. – 2020. – <https://www.scientificamerican.com>. – Electronic resource. – Access mode: <https://www.scientificamerican.com/article/coronavirus-antibody-therapies-raise-hopes-and-skepticism1/>.
25. Owence C. The good and bad news about coronavirus antibody therapies / C. Owence. – *Axios*. – 2020. – <https://www.axios.com>. – Electronic resource. – Access mode: <https://www.axios.com/coronavirus-antibody-treatment-regeneron-cost-availability-e324c8b9-b857-42a8-8472-3b6040163a63.html>.
26. FDA. Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Authorizes Monoclonal Antibody for Treatment of COVID-19. – FDA News Release. – 2020. – <https://www.fda.gov>. – Electronic resource. – Access mode: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-authorizes-monoclonal-antibody-treatment-covid-19>.
27. World Health Organization. (2020). Corticosteroids for COVID-19: living guidance, 2 September 2020 (No. WHO/2019-nCoV/Corticosteroids/2020.1). – 2020. – <https://www.who.int>. – Electronic resource. – Access mode: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Corticosteroids-2020.1>.
28. Drug treatments for covid-19: living systematic review and network meta-analysis / R.A. Siemieniuk, J.J. Bartoszko, L. Ge [et al.] // *BMJ*. – 2020. – N. 370. <https://www.bmj.com>. – Electronic resource. – Access mode: <https://www.bmj.com/content/370/bmj.m2980>.
29. Association between administration of systemic corticosteroids and mortality among critically ill patients with COVID-19: a meta-analysis / J.A. Sterne, S. Murthy, J.V. Diaz [et al.] // *Jama*. – 2020. – <https://jamanetwork.com>. – Electronic resource. – Access mode: <https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/2770279>.
30. A living WHO guideline on drugs for covid-19 / F. Lamontagne, T. Agoritsas, H. Macdonald [et al.] // *BMJ*. – 2020. – N 370. – <https://www.bmj.com>. – Electronic resource. – Access mode: <https://www.bmj.com/content/370/bmj.m3379>.
31. European Medicines Agency. EMA endorses use of dexamethasone in COVID-19 patients on oxygen or mechanical ventilation. – 2020. – <https://www.ema.europa.eu>. – Electronic resource. – Access mode: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-endorses-use-dexamethasone-covid-19-patients-oxygen-mechanical-ventilation>.
32. Infectious diseases Society of America guidelines on the treatment and management of patients with COVID-19 / A. Bhimraj, R.L. Morgan, A.H. Shumaker [et al.] // *Clinical Infectious Diseases*. – 2020. – <https://www.idsociety.org>. – Electronic resource. – Access mode: <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/>.
33. Efficacy of Tocilizumab in COVID-19: A Systematic review and Meta-Analysis / M. Aziz, H. Haghbin, E.A. Sitta [et al.] // *Journal of Medical Virology*. – 2020. – <https://onlinelibrary.wiley.com>. – Electronic resource. – Access mode: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jmv.26509>.
34. Furlow B. COVACTA trial raises questions about tocilizumab's benefit in COVID-19 / B. Furlow // *The Lancet Rheumatology*. – 2020. – N 2. – Vol 10. – P. e592.
35. National Institutes of Health. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) treatment guidelines. – 2020. – <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov>. – Electronic resource. – Access mode: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/whats-new/>
36. Interleukin-1 blockade with high-dose anakinra in patients with COVID-19, acute respiratory distress syndrome, and hyperinflammation: a retrospective cohort study / G. Cavalli, G. De Luca, C. Campochiaro [et al.] // *The Lancet Rheumatology*. – 2020. – <https://www.ncbi.nlm.nih.gov>. – Electronic resource. – Access mode: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7252085/>.
37. Use of Anakinra to Prevent Mechanical Ventilation in Severe COVID-19: A Case Series / I. Navarro-Millán, S.E. Sattui, A. Lakhnani [et al.] // *Arthritis & Rheumatology*. – 2020. – <https://onlinelibrary.wiley.com>. – Electronic resource. – Access mode: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/art.41422>.
38. National Institute for Health and Care Excellence. COVID 19 rapid evidence summary: anakinra for COVID-19 associated secondary haemophagocytic lymphohistiocytosis. – 2020. – <https://www.nice.org.uk>. – Electronic resource. – Access mode: <https://www.nice.org.uk/advice/es26/chapter/Key-messages>.
39. Thromboembolism and anticoagulant therapy during the COVID-19 pandemic: interim clinical guidance from the anticoagulation forum / G.D. Barnes, A. Burnett, A. Allen [et al.] // *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. – 2020. – N 1. – <https://link.springer.com>. – Electronic resource. – Access mode: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11239-020-02138-z>.
40. Prevention, Diagnosis, and Treatment of VTE in Patients With Coronavirus Disease 2019: CHEST Guideline and Expert Panel Report / L.K. Moores, T. Tritschler, S. Brosnahan [et al.] // *Chest*. – 2020. – N 158. – Vol 3. – P. 1143-1163.
41. American Society Of Hematology. COVID-19 and VTE/ anticoagulation: frequently asked questions. – 2020. – <https://www.hematology.org>. – Electronic resource. – Access mode: <https://www.hematology.org/covid-19/covid-19-and-vte-anticoagulation>.
42. COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-Up: JACC State-of-the-Art Review / B. Bikdeli, M. V. Madhavan, D. Jimenez [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2020. – N 75. – Vol 23. – P. 2950-2973.
43. World Health Organization. Clinical management of COVID-19: interim guidance, 27 May 2020 (No. WHO/2019-nCoV/clinical/2020.5). – 2020. – <https://www.who.int>. – Electronic resource. – Access mode: <https://www.who.int/publications/i/item/clinical-management-of-covid-19>.
44. Anticoagulation, mortality, bleeding and pathology among patients hospitalized with COVID-19: a single health system study / G.N. Nadkarni, A. Lala, E. Bagiella [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2020. – <https://www.ncbi.nlm.nih.gov>. <https://www.who.int/> – Electronic resource. – Access mode: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7449655/>.

45. Boretti A., Banik B. K. Intravenous vitamin C for reduction of cytokines storm in acute respiratory distress syndrome / A. Boretti, B.K. Banik // *Pharma Nutrition*. – 2020. – N 100190. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov>. – Electronic resource. – Access mode: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7172861/>.
46. Vitamin C. infusion for the treatment of severe 2019-nCoV infected pneumonia. – 2020. – <https://clinicaltrials.gov>. – Electronic resource. – Access mode: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04264533>.
47. Evidence that vitamin D supplementation could reduce risk of influenza and COVID-19 infections and deaths / W.B. Grant, H. Lahore, S.L. McDonnell [et al.] // *Nutrients*. – 2020. – N 12. – Vol 4. – P. 988.
48. Vitamin D on prevention and treatment of COVID-19 (COVITD-19). – 2020. – <https://clinicaltrials.gov>. – Electronic resource. – Access mode: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04334005>.
49. Effect of calcifediol treatment and best available therapy versus best available therapy on intensive care unit admission and mortality among patients hospitalized for COVID-19: A pilot randomized clinical study / M.E. Castillo, L. M. E. Costa, J. M. V. Barrios [et al.] // *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. – 2020. – N 203. – P. 105751.
50. National Institute for Health and Care Excellence. COVID-19 rapid evidence summary: vitamin D for COVID-19. – 2020. – <https://www.nice.org.uk>. – Electronic resource. – Access mode: <https://www.nice.org.uk/advice/es28/chapter/Key-messages>.
51. Dhar D. Mohanty A. Gut microbiota and Covid-19-possible link and implications / D. Dhar A. Mohanty // *Virus Research*. – 2020. – N 198018. – <https://www.sciencedirect.com>. – Electronic resource. – Access mode: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168170220304603?via%3Dihub>.
52. Probiotics and COVID-19 Authors' reply / J.W. Mak, F.K. Chan, S.C. Ng [et al.] // *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*. – 2020. – N 5. – Vol. 8. – P. 722-723.
53. Interim Clinical Guidance for Management of Patients with Confirmed Coronavirus Disease (COVID-19). – 2020. – <https://www.cdc.gov>. – Electronic resource. – Access mode: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-guidance-management-patients.html>.
54. COVID-19: епідеміологія, клініка, діагностика, лікування та профілактика / М.А. Андрейчин, Н.А. Ничик, Н.Г. Завіднюк, Я.І. Юсик та ін. // *Інфекційні хвороби*. – 2020. – 2 (100) – С. 41-55
55. National Institute for Health and Care Excellence. COVID-19 rapid guideline: antibiotics for pneumonia in adults in hospital. – 2020. – <https://www.nice.org.uk>. – Electronic resource. – Access mode: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng173>.
56. Metlay J.P., Waterer G.W. Treatment of Community-Acquired Pneumonia During the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic / J.P. Metlay, G.W. Waterer. – 2020. – <https://www.acpjournals.org>. – Electronic resource. – Access mode: <https://www.acpjournals.org/doi/10.7326/M20-2189>.
57. Antimicrobial Stewardship in COVID-19. – 2020. – <https://www.hpsc.ie>. – Electronic resource. – Access mode: <https://www.hpsc.ie/a-z/respiratory/coronavirus/novelcoronavirus/guidance/infectionpreventionandcontrolguidance/antimicrobialstewardship/Antimicrobial%20Stewardship%20in%20COVID%2019.pdf>.
58. COVID-19 rapid guideline: managing suspected or confirmed pneumonia in adults in the community. – 2020. – <https://www.nice.org.uk>. – Electronic resource. – Access mode: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng165/resources/covid19-rapid-guideline-managing-suspected-or-confirmed-pneumonia-in-adults-in-the-community-pdf-66141902429125>.
59. Management of SARS-CoV-2 infection: recommendations of the Polish Association of Epidemiologists and Infectiologists as of March 31. – 2020. – <https://www.mp.pl>. – Electronic resource. – Access mode: <https://www.mp.pl/paim/en/node/15270/pdf>.
60. Clinical management of patients with COVID-19: Second interim guidance. – 2020. – <https://www.canada.ca>. – Electronic resource. – Access mode: <https://www.canada.ca/en/public-health/services/diseases/2019-novel-coronavirus-infection/clinical-management-covid-19.html>.
61. Protocolul de tratament al infecției cu virusul SARS-Cov-2. – 2020. – <https://www.cnsct.ro>. – Electronic resource. – Access mode: [https://www.cnsct.ro/index.php/legislatie\\_cov/1617-protocolul-de-tratament-covid-19/file](https://www.cnsct.ro/index.php/legislatie_cov/1617-protocolul-de-tratament-covid-19/file).
62. Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected. – 2020. – <https://www.who.int>. – Electronic resource. – Access mode: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/clinical-management-of-novel-cov.pdf>.
63. Наказ МОЗ України від 11.11.2020 № 2583 Про внесення змін до Стандартів медичної допомоги «Коронавірусна хвороба (COVID-19)». – [zakon.rada.gov.ua](http://zakon.rada.gov.ua). – Електронний ресурс. – <https://moz.gov.ua/article/ministry-mandates/nakaz-moz-ukraini-vid-11112020--2583-pro-vnesennja-zmin-do-protokolu--nadannja-medichnoi-dopomogi-dlja-likuvannja-koronavirusnoi-hvorobi-covid-19>.

## References

1. Kupferschmidt, K., & Cohen, J. (2020). Race to find COVID-19 treatments accelerates. *Science*, 367(6485), 1412-1413.
2. Xie, J., Tong, Z., Guan, X., Du, B., Qiu, H., & Slutsky, A. S. (2020). Critical care crisis and some recommendations during the COVID-19 epidemic in China. *Intensive care medicine*, 1-4.
3. Sheahan, T. P., Sims, A. C., Graham, R. L., Menachery, V. D., Gralinski, L. E., Case, J. B., ... & Bannister, R. (2017). Broad-spectrum antiviral GS-5734 inhibits both epidemic and zoonotic coronaviruses. *Science translational medicine*, 9(396).
4. Grein, J., Ohmagari, N., & Shin, D. (2020). Original: Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe Covid-19. doi: 10.1056/NEJMoa2007016.
5. Wang, Y., Zhang, D., Du, G., Du, R., Zhao, J., Jin, Y., ... & Hu, Y. (2020). Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *The Lancet*. 2020;395(10236):1569-78.
6. FDA Approves First Treatment for COVID-19. (2020). <https://www.fda.gov>. Retrieved from: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-treatment-covid-19?fbclid=IwAR2ApWo5KoG1tSDAEY4B1LPYAXwcbggqI8rfuFYw368XxTwBox2g7Tthng>.
7. Preliminary Report of the Favipiravir Observational Study in Japan. (2020). <http://www.kansensho.or.jp>. Retrieved from: [http://www.kansensho.or.jp/uploads/files/topics/2019ncov/covid19\\_casereport\\_en\\_200529.pdf](http://www.kansensho.or.jp/uploads/files/topics/2019ncov/covid19_casereport_en_200529.pdf).

8. Doi, K., Ikeda, M., Hayase, N., Moriya, K., & Morimura, N. (2020). Nafamostat mesylate treatment in combination with favipiravir for patients critically ill with Covid-19: a case series. *Critical Care*, 24(1), 1-4.
9. Fact sheet for health care providers emergency use authorization (eua) of hydroxychloroquine sulfate supplied from the strategic national stockpile for treatment of covid-19 in certain hospitalized patients. (2020). <https://www.fda.gov>. Retrieved from: <https://www.fda.gov/media/136537/download>.
10. Sbidian, E., Josse, J., Lemaître, G., Mayer, I., Bernaux, M., Gramfort, A., ... & Garcelon, N. (2020). Hydroxychloroquine with or without azithromycin and in-hospital mortality or discharge in patients hospitalized for COVID-19 infection: a cohort study of 4,642 in-patients in France. *MedRxiv*. DOI: 10.1101/2020.06.16.20132597.
11. Cao, B., Wang, Y., Wen, D., Liu, W., Wang, J., Fan, G., ... & Li, X. (2020). A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19. *New England Journal of Medicine*, 382, 1787-1799.
12. Pan, H., Petel, R., Karim, Q. A., Alejandria, M., Restrepo, A. M. H., Garcia, C. H., ... & Reddy, S. (2020). Repurposed antiviral drugs for COVID-19; interim WHO SOLIDARITY trial results. *medRxiv*. <https://www.medrxiv.org>. Retrieved from: [https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.10.15.20209817v1?ijkey=20cacba9e914a4fca24a25660e28ee34175f6959&keytype=tf\\_ipsecsha](https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.10.15.20209817v1?ijkey=20cacba9e914a4fca24a25660e28ee34175f6959&keytype=tf_ipsecsha).
13. Shen, C., Wang, Z., Zhao, F., Yang, Y., Li, J., Yuan, J., ... & Wei, J. (2020). Treatment of 5 critically ill patients with COVID-19 with convalescent plasma. *Jama*, 323(16), 1582-1589.
14. Zeng, Q. L., Yu, Z. J., Gou, J. J., Li, G. M., Ma, S. H., Zhang, G. F., ... & Li, C. (2020). Effect of convalescent plasma therapy on viral shedding and survival in patients with coronavirus disease 2019. *The Journal of infectious diseases*, 222(1), 38-43.
15. Duan, K., Liu, B., Li, C., Zhang, H., Yu, T., Qu, J., ... & Peng, C. (2020). Effectiveness of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 117(17), 9490-9496.
16. Ahn, J. Y., Sohn, Y., Lee, S. H., Cho, Y., Hyun, J. H., Baek, Y. J., ... & Roh, J. (2020). Use of convalescent plasma therapy in two COVID-19 patients with acute respiratory distress syndrome in Korea. *Journal of Korean medical science*, 35(14), e149.
17. Figlerowicz, M., Mania, A., Lubarski, K., Lewandowska, Z., Służewski, W., Derwich, K., ... & Mazur-Melewska, K. (2020). First case of convalescent plasma transfusion in a child with COVID-19-associated severe aplastic anemia. *Transfusion and Apheresis Science*, 102866.
18. Xu, Y., Xu, Z., Liu, X., Cai, L., Zheng, H., Huang, Y., ... & Li, J. (2020). Clinical findings in critical ill patients infected with SARS-Cov-2 in Guangdong Province, China: a multi-center, retrospective, observational study. *medRxiv*. <https://www.medrxiv.org>. Retrieved from: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.05.20.20102236>.
19. Casadevall, A., & Scharff, M. D. (1995). Return to the past: the case for antibody-based therapies in infectious diseases. *Clinical infectious diseases*, 21(1), 150-161.
20. Casadevall, A., Joyner, M. J., & Pirofski, L. A. (2020). A Randomized Trial of Convalescent Plasma for COVID-19 – Potentially Hopeful Signals. *JAMA*. <https://jamanetwork.com>. Retrieved from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2766940>.
21. V Ukraini zavershyly klinichni vyprobuvannia preparatu «Bioven» dlia likuvannia COVID-19 (Clinical trials of Bioven for the treatment of COVID-19 have been completed in Ukraine). (2020). Ukrinform. <https://www.ukrinform.ua>. Retrieved from: <https://www.ukrinform.ua/rubric-society/3136202-v-ukraini-zaversili-klinicni-vyprobuvannia-preparatu-bioven-dla-likuvanna-covid19.html>.
22. Komisaronko, S. (2020). Svitova koronavirusna kryza (World coronavirus crisis). LAT&K, 120 p. [in Ukrainian].
23. Christopher, B. (2020). An ACE therapy for COVID-19. *Science Translational Medicine*. 541(12), DOI: 10.1126/scitranslmed.abb5676.
24. Kramer. J. (2020). Coronavirus Antibody Therapies Raise Hopes and Skepticism. *Scientificamerican*. <https://www.scientificamerican.com>. Retrieved from: <https://www.scientificamerican.com/article/coronavirus-antibody-therapies-raise-hopes-and-skepticism1/>.
25. Owence, C. (2020). The good and bad news about coronavirus antibody therapies. *Axios*. <https://www.axios.com>. Retrieved from: <https://www.axios.com/coronavirus-antibody-treatment-regeneron-cost-availability-e324c8b9-b857-42a8-8472-3b6040163a63.html>.
26. FDA. (2020). Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Authorizes Monoclonal Antibody for Treatment of COVID-19. *FDA News Release*. <https://www.fda.gov>. Retrieved from: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-authorizes-monoclonal-antibody-treatment-covid-19>.
27. World Health Organization. (2020). Corticosteroids for COVID-19: living guidance, 2 September 2020 (No. WHO/2019-nCoV/Corticosteroids/2020.1). <https://www.who.int>. Retrieved from: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Corticosteroids-2020.1>.
28. Siemieniuk, R. A., Bartoszko, J. J., Ge, L., Zeraatkar, D., Izcovich, A., Kum, E., ... & Liu, Q. (2020). Drug treatments for covid-19: living systematic review and network meta-analysis. *bmj*, 370. <https://www.bmj.com>. Retrieved from: <https://www.bmj.com/content/370/bmj.m2980>.
29. Sterne, J. A., Murthy, S., Diaz, J. V., Slutsky, A. S., Villar, J., Angus, D. C., ... & Dequin, P. F. (2020). Association between administration of systemic corticosteroids and mortality among critically ill patients with COVID-19: a meta-analysis. *Jama*. <https://jamanetwork.com>. Retrieved from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/2770279>.
30. Lamontagne, F., Agoritsas, T., Macdonald, H., Leo, Y. S., Diaz, J., Agarwal, A., ... & Cao, B. (2020). A living WHO guideline on drugs for covid-19. *Bmj*, 370. <https://www.bmj.com>. Retrieved from: <https://www.bmj.com/content/370/bmj.m3379>.
31. European Medicines Agency. EMA endorses use of dexamethasone in COVID-19 patients on oxygen or mechanical ventilation. (2020). <https://www.ema.europa.eu>. Retrieved from: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-endorses-use-dexamethasone-covid-19-patients-oxygen-mechanical-ventilation>.
32. Bhimraj, A., Morgan, R. L., Shumaker, A. H., Lavergne, V., Baden, L., Cheng, V. C. C., ... & Shoham, S. (2020). Infectious diseases Society of America guidelines on the treatment and management of patients with COVID-19. *Clinical Infectious Diseases*. <https://www.idsociety.org>. Retrieved from: <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/>.
33. Aziz, M., Haghbin, H., Sitta, E. A., Nawras, Y., Fatima, R., Sharma, S., ... & Assaly, R. (2020). Efficacy of Tocilizumab in COVID-19: A Systematic review and Meta-Analysis. *Journal of Medical Virology*. <https://onlinelibrary.wiley.com>. Retrieved from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jmv.26509>.
34. Furlow, B. (2020). COVACTA trial raises questions about tocilizumab's benefit in COVID-19. *The Lancet Rheumatology*, 2(10), e592.
35. National Institutes of Health. (2020). Coronavirus disease 2019 (COVID-19) treatment guidelines. <https://www>.

covid19treatmentguidelines.nih.gov. Retrieved from: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/whats-new/>

36. Cavalli, G., De Luca, G., Campochiaro, C., Della-Torre, E., Ripa, M., Canetti, D., ... & Tomelleri, A. (2020). Interleukin-1 blockade with high-dose anakinra in patients with COVID-19, acute respiratory distress syndrome, and hyperinflammation: a retrospective cohort study. *The Lancet Rheumatology*. [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/Retrieved from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/articles/PMC7252085/](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/Retrieved%20from%3Ahttps%3A%2F%2Fwww.ncbi.nlm.nih.gov%2Fpubmed%2F37252085/).

37. Navarro-Millán, I., Sattui, S. E., Lakhnani, A., Zisa, D., Siegel, C. H., & Crow, M. K. (2020). Use of Anakinra to Prevent Mechanical Ventilation in Severe COVID-19: A Case Series. *Arthritis & Rheumatology*. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/art.41422>.

38. National Institute for Health and Care Excellence. (2020). COVID 19 rapid evidence summary: anakinra for COVID-19 associated secondary haemophagocytic lymphohistiocytosis. 2020. <https://www.nice.org.uk>. Retrieved from: <https://www.nice.org.uk/advice/es26/chapter/Key-messages>.

39. Barnes, G. D., Burnett, A., Allen, A., Blumenstein, M., Clark, N. P., Cuker, A., ... & Kaatz, S. (2020). Thromboembolism and anticoagulant therapy during the COVID-19 pandemic: interim clinical guidance from the anticoagulation forum. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*, 1. <https://link.springer.com>. Retrieved from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11239-020-02138-z>.

40. Moores, L. K., Tritschler, T., Brosnahan, S., Carrier, M., Collen, J. F., Doerschug, K., ... & Wells, P. (2020). Prevention, Diagnosis, and Treatment of VTE in Patients With Coronavirus Disease 2019: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*, 158(3), 1143-1163.

41. American Society Of Hematology. COVID-19 and VTE/anticoagulation: frequently asked questions. (2020). <https://www.hematology.org>. Retrieved from: <https://www.hematology.org/covid-19/covid-19-and-vte-anticoagulation>.

42. Bikdeli, B., Madhavan, M. V., Jimenez, D., Chuich, T., Dreyfus, I., Driggin, E., ... & Tang, L. V. (2020). COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-Up: JACC State-of-the-Art Review. *Journal of the American College of Cardiology*, 75(23), 2950-2973.

43. World Health Organization. (2020). Clinical management of COVID-19: interim guidance, 27 May 2020 (No. WHO/2019-nCoV/clinical/2020.5). <https://www.who.int>. Retrieved from: <https://www.who.int/publications/i/item/clinical-management-of-covid-19>.

44. Nadkarni, G. N., Lala, A., Bagiella, E., Chang, H. L., Moreno, P., Pujadas, E., ... & Cordon-Cardo, C. (2020). Anticoagulation, mortality, bleeding and pathology among patients hospitalized with COVID-19: a single health system study. *Journal of the American College of Cardiology*. [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/Retrieved from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/articles/PMC7449655/](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/Retrieved%20from%3Ahttps%3A%2F%2Fwww.ncbi.nlm.nih.gov%2Fpubmed%2F37449655/).

45. Boretti, A., & Banik, B. K. (2020). Intravenous vitamin C for reduction of cytokines storm in acute respiratory distress syndrome. *PharmaNutrition*, 100190. [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/Retrieved from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/articles/PMC7172861/](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/Retrieved%20from%3Ahttps%3A%2F%2Fwww.ncbi.nlm.nih.gov%2Fpubmed%2F37172861/).

46. Vitamin, C. (2020). infusion for the treatment of severe 2019-nCoV infected pneumonia. <https://clinicaltrials.gov>. Retrieved from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04264533>. Accessed April, 16.

47. Grant, W. B., Lahore, H., McDonnell, S. L., Baggerly, C. A., French, C. B., Aliano, J. L., & Bhattoa, H. P. (2020). Evidence that vitamin D supplementation could reduce risk of influenza and COVID-19 infections and deaths. *Nutrients*, 12(4), 988.

48. Vitamin D on prevention and treatment of COVID-19 (COVITD-19). (2020). <https://clinicaltrials.gov>. Retrieved from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04334005>.

49. Castillo, M. E., Costa, L. M. E., Barrios, J. M. V., Díaz, J. F. A., Miranda, J. L., Bouillon, R., & Gomez, J. M. Q. (2020). Effect of calcifediol treatment and best available therapy versus best available therapy on intensive care unit admission and mortality among patients hospitalized for COVID-19: A pilot randomized clinical study. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, 203, 105751.

50. National Institute for Health and Care Excellence. (2020). COVID-19 rapid evidence summary: vitamin D for COVID-19. <https://www.nice.org.uk>. Retrieved from: <https://www.nice.org.uk/advice/es28/chapter/Key-messages>.

51. Dhar, D., & Mohanty, A. (2020). Gut microbiota and Covid-19-possible link and implications. *Virus Research*, 198018. <https://www.sciencedirect.com>. Retrieved from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168170220304603?via%3Dihub>.

52. Mak, J. W., Chan, F. K., & Ng, S. C. (2020). Probiotics and COVID-19—Authors' reply. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*, 5(8), 722-723.

53. Interim Clinical Guidance for Management of Patients with Confirmed Coronavirus Disease. (2020). <https://www.cdc.gov>. Retrieved from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-guidance-management-patients.html>.

54. Andreychyn, M. A., Nychyk, N. A., Zavidniuk, N. H., Iosyk, I. I., Ischuk, I. S., & Ivakhiv, O. L. (2020). COVID-19: epidemiologia, klinika, diahnozyka, likuvannia ta profilaktyka (COVID-19: epidemiology, clinic, diagnostics, treatment and prevention). *Infektsiini khvoroby*, (2), 41-55. [in Ukrainian].

55. National Institute for Health and Care Excellence. (2020). COVID-19 rapid guideline: antibiotics for pneumonia in adults in hospital. <https://www.nice.org.uk>. Retrieved from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng173>.

56. Metlay, J. P., & Waterer, G. W. (2020). Treatment of Community-Acquired Pneumonia During the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic. <https://www.acpjournals.org>. Retrieved from: <https://www.acpjournals.org/doi/10.7326/M20-2189>.

57. Antimicrobial Stewardship in COVID-19. (2020). <https://www.hpsc.ie>. Retrieved from: <https://www.hpsc.ie/a-z/respiratory/coronavirus/novelcoronavirus/guidance/infectionpreventionandcontrolguidance/antimicrobialstewardship/Antimicrobial%20Stewardship%20in%20COVID%2019.pdf>.

58. COVID-19 rapid guideline: managing suspected or confirmed pneumonia in adults in the community. (2020). <https://www.nice.org.uk>. Retrieved from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng165/resources/covid19-rapid-guideline-managing-suspected-or-confirmed-pneumonia-in-adults-in-the-community-pdf-66141902429125>.

59. Management of SARS-CoV-2 infection: recommendations of the Polish Association of Epidemiologists and Infectiologists. (2020). <https://www.mp.pl>. Retrieved from: <https://www.mp.pl/paim/en/node/15270/pdf>.

60. Clinical management of patients with COVID-19: Second interim guidance. (2020). <https://www.canada.ca>. Retrieved from: <https://www.canada.ca/en/public-health/services/diseases/2019-novel-coronavirus-infection/clinical-management-covid-19.html>.

61. Protocolul de tratament al infecției cu virusul SARS-Cov-2, din 26.03.2020. <https://www.cnsctb.ro>. Retrieved from: [https://www.cnsctb.ro/index.php/legislatie\\_cov/1617-protocolul-de-tratament-covid-19/file](https://www.cnsctb.ro/index.php/legislatie_cov/1617-protocolul-de-tratament-covid-19/file).

62. Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected. (2020). <https://www>.

who.int. Retrieved from: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/clinical-management-of-novel-cov.pdf>.

63. Nakaz MOZ Ukrainy vid 11.11.2020 № 2583 "Pro vnesennia zmin do Standartiv medychnoi dopomohy "Koronavirusna khvoroba (COVID-19)" [Order of the Ministry of Health of Ukraine dated 11.11.2020 No. 2583 "On Amendments to the Standards of Medical

Care "Coronavirus Disease (COVID-19)"]. *zakon.rada.gov.ua*. Retrieved from: <https://moz.gov.ua/article/ministry-mandates/nakaz-moz-ukraini-vid-11112020--2583-pro-vnesennja-zmin-do-protokolu-nadannja-medichnoi-dopomogi-dlja-likuvannja--koronavirusnoi-hvorobi-covid-19> [in Ukrainian].

## COVID-19: TREATMENT OF PATIENTS WITH COVID-19 AT THE PRESENT STAGE

M.A. Andreychyn, N.A. Nychyk, N.H. Zavidniuk, Ia.I. Iosyk, I.S. Ischuk

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University

**SUMMARY.** *Based on a review of the scientific sources, modern approaches to the treatment of patients with COVID-19 are highlighted. Indications for hospitalization of patients and data on the effectiveness of drugs with different mechanisms of action are shown, taking into account international experience. It is noted that extensive testing of remdezivir, hydroxychloroquine, lopinavir-ritonavir, interferons did not give convincing results. There is hope for the use of convalescents' plasma and monoclonal antibodies to the virus, which, however, require careful multicenter testing. At the same time, some progress has been made in pathogenetic therapy. The indications, timing and optimal doses of corticosteroids, interleukin inhibitors (tocilizumab), anticoagulants, mainly low molecular weight heparin derivatives, under the control of D-dimer levels and other indicators of hemostasis are clearly substantiated. Antibiotics are recommended for the addition of infrequent bacterial co-infection. The article is addressed mainly to physicians who work with COVID-19 patients.*

**Key words:** COVID-19, treatment.

### Відомості про авторів:

Андрейчин Михайло Антонович – академік НАМНУ, д. мед. н., завідувач кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією, шкірними і венеричними хворобами Тернопільського національного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського; e-mail: andreychyn@tdmu.edu.ua

ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-0154-730X>

Ничик Наталя Анатоліївна – к. мед. н., доцент кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією, шкірними і венеричними хворобами Тернопільського національного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського; e-mail: nuchuk@tdmu.edu.ua

Завіднюк Наталія Григорівна – к. мед. н., доцент кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією, шкірними і венеричними хворобами Тернопільського національного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського; e-mail: zavidnyuk\_ng@tdmu.edu.ua

ричними хворобами Тернопільського національного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського; e-mail: zavidnyuk\_ng@tdmu.edu.ua

Йосик Ярина Іванівна – к. мед. н., асистент кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією, шкірними і венеричними хворобами Тернопільського національного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського; e-mail: yosyk\_yariv@tdmu.edu.ua

Ішук Інна Станіславівна – к. мед. н., доцент кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією, шкірними і венеричними хворобами Тернопільського національного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського; e-mail: ishuck@tdmu.edu.ua

### Information about authors:

Andreychyn M. – academician of NAMS of Ukraine, MDS, Professor, the Head of the Department of Infectious Diseases and Epidemiology, Skin and Venereal Illnesses of I. Horbachevsky Ternopil National Medical University; e-mail: andreychyn@tdmu.edu.ua

ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-0154-730X>

Nychuk N. – PhD, Associate Professor of the Department of Infectious Diseases and Epidemiology, Skin and Venereal Illnesses of I. Horbachevsky Ternopil National Medical University; e-mail: nuchuk@tdmu.edu.ua

Zavidniuk N. – PhD, Associate Professor of the Department of Infectious Diseases and Epidemiology, Skin and Venereal Illnesses of I. Horbachevsky Ternopil National Medical University; e-mail: zavidnyuk\_ng@tdmu.edu.ua

Iosyk Ia. – PhD, assistant of the Department of Infectious Diseases and Epidemiology, Skin and Venereal Illnesses of I. Horbachevsky Ternopil National Medical University; e-mail: yosyk\_yariv@tdmu.edu.ua

Ishchuk I. – PhD, Associate Professor of the Department of Infectious Diseases and Epidemiology, Skin and Venereal Illnesses of I. Horbachevsky Ternopil National Medical University; e-mail: ishuck@tdmu.edu.ua

Конфлікт інтересів: немає.

Authors have no conflict of interest to declare.

Отримано 15.11.2020 р.