

Спешна медицина

Национално списание по спешна медицина,
орган на Българското дружество по спешна медицина

Основано през 1993 г.

Главни редактори: Г. Златарски (1993-2002), М. Миланов (2003-2008),
Д. Раденовски (2009-2012)



Българско дружество
по спешна медицина



УМБАЛСМ "Н. И. Пирогов"

Главни редактори

Иван Поромански
Стоян Миланов

Зам. главни редактори

Николай Габровски
Христо Шивачев

Секретар

Диана Рангелова

Редакционна колегия

Диян Енчев
Николай Велинов
Михаил Рашков
Петър Атанасов
Теодор Атанасов
Мая Аргирова
Мария Миланова
Магдалена Лесева
Маргарита Гешева
Венцислав Мутафчийски
Фани Мартинова
Пенка Переновска
Крум Кацаров
Георги Георгиев
Атанас Темелков
Николай Владов
Борис Младенов
Антония Янакиева

СПЕШНА МЕДИЦИНА
ПРИЛОЖЕНИЕ 1/2022
АЛГОРИТМИ ЗА ПОВЕДЕНИЕ ПРИ COVID-19

ISSN 0861-9964

Езикова редакция и корекция *И. Митева*
Форматиране *О. Маркова*

Печатни коли 7

Централна медицинска библиотека
1431 София, ул. "Св. Г. Софийски" № 1

тел. 02 952 31 71, 02 952 23 93

e-mail: library@cml.mu-sofia.bg
<http://cml.mu-sofia.bg/>

Печат: Таурус Адвертайзинг

АЛГОРИТМИ ЗА ПОВЕДЕНИЕ ПРИ COVID-19

АВТОРСКИ КОЛЕКТИВ

Проф. д-р Мария Миланова, дмн

Проф. д-р Магдалена Лесева, дм

Проф. д-р Фани Мартинова, дмн

Доц. д-р Ирен Цочева, дм

Проф. д-р Стоян Миланов, дм

Доц. д-р Георги Георгиев, дм

Доц. д-р Петър Атанасов, дм

Доц. д-р Богдан Младенов, дм

Д-р Иван Мартинов, дм

Д-р Христо Пседерски

СЪДЪРЖАНИЕ

ПРИЛОЖЕНИЕ 1. АЛГОРИТМИ ЗА ПОВЕДЕНИЕ ПРИ COVID-19

Алгоритъм за поведение и лечение на възрастни пациенти с COVID-19 в УМБАЛСМ “Н. И. Пирогов“.....	5
Алгоритъм за лечение на COVID-19 инфекция при деца.....	13
Препоръки за поведение при пациенти с COVID-19, изискващи интензивно лечение.....	18
Приложение 1. Антибиотична терапия при пациенти с COVID-19	35
Приложение 2. Антивирусна терапия при пациенти с COVID-19	38
Приложение 3. Имуномодулираща терапия при пациенти с COVID-19.....	43
Приложение 4. Антикоагулантна терапия при пациенти с COVID-19	49

АЛГОРИТЪМ ЗА ПОВЕДЕНИЕ И ЛЕЧЕНИЕ НА ВЪЗРАСТНИ ПАЦИЕНТИ С COVID-19 В УМБАЛСМ “Н. И. ПИРОГОВ“

ВЪВЕДЕНИЕ

От началния етап на пандемията на SARS-CoV-2 до момента се натрупаха много данни за патогенезата на болестта и е известно, че COVID-19 протича в две отчетливи фази – фаза на вирусна репликация и фаза на свръхактивирана имунна реакция и системно възпаление. Затова първоначално се прилагат противовирусни медикаменти, възможно най-рано. Кортикостероидните препарати са противопоказани.

В имунната фаза основна тежест имат противовъзпалителните медикаменти – кортикостероидите (доказателства има само за дексаметазон) и няколко други препарата, използвани в ревматологията.

Голяма част от първоначално използваните медикаменти за лечение на COVID-19 бяха отхвърлени или поставени в режим на изчакване на резултатите от големи рандомизирани проучвания и разрешение за употреба, т.е. понастоящем да не се използват! Това са широко използваните азитромицин, хлороквин, хидроксихлороквин, ивермектин, колхицин, реконвалесцентна плазма, интерферони, интравенозни имуноглобулини и др. Трябва да се има предвид, че тяхната употреба е свързана и с голям брой странични ефекти, влошаващи състоянието на пациентите.

В този протокол са включени само методи и терапии, базирани на доказателства и налични в международните ръководства.

Лични предпазни средства за персонала

Маски N95 (KN95), FFP2.

Протекция на очите – шлемове или очила.

Еднократни защитни престилки.

В местата с повишена опасност от аерозоли (реанимация) – допълнителна хирургична маска, протекция на очите, защитни облекла тип скафандър.

Триаж

Задачата е да се селектират пациентите за хоспитализация, а от пациентите, които са за амбулаторно лечение, да се определят високорисковите.

Лека форма на COVID-19

Едно от следните показания: *Симптоми на заболяването БЕЗ клинични и/или рентгенографски данни за наличие на пневмония (вкл. диспнея или хипоксемия)*

Препоръчва се **изолация в домашни условия:**

Физическо дистанциране; използване на маски на закрито; стриктна хигиена.

- Симптоматично лечение (хидратация, антипиретици, антитусивни препарати,
- физическа активност (доколкото може да толерира).
- БЕЗ антибиотици, кортикостероиди, антикоагуланти – само при изрични показания!
- Активно наблюдение за влошаване на състоянието.
- Следене на температурата, SpO₂ и други витални показатели.

Нови антивирусни препарати за намаляване на риска от прогресия на болестта при високо-рискови пациенти*:

1. Paxlovid – таблетки (нирматрелвир 300 mg плюс ритонавир 100 mg) р.о. два пъти дневно в продължение на 5 дни. **Амбулаторно лечение.**

2. Sotrovimab – 500 mg i.v. в момента се препоръчва единствено при варианта Омикрон. Останалите препарати *Casirivimab + Imdevimab i.v., Bamlanivimab plus etesevimab* са с много ниска инхибираща активност. Терапията трябва да започне максимално бързо, в рамките на 10 дни от позитивен антигенен и/или PCR тест. **Инфузията е еднократна и се извършва в спешно приемно отделение.**

3. Molnupiravir 800 mg р.о. (4 капсули) на всеки 12 часа за 5 дни. Има установен мутагенен ефект върху SARS-CoV-2 и се използва само при липсата на другите медикаменти. **Амбулаторно лечение.**

Виж Приложение 2.

***Високорискови пациенти – със следните фактори за тежко заболяване или смърт:**

- Възраст > 60 години
- ССЗ, неконтролирана хипертония и ИБС
- Захарен диабет
- Имунокомпрометирани болни (HIV, трансплантирани пациенти, онкоболни и др.)
- Хронично белодробно / бъбречно / чернодробно заболяване
- Цереброваскуларни заболявания
- Метаболитен синдром. Затлъстяване BMI > 30
- Хронични неврологични заболявания
- Прекарани тромбози или склонност към тромбози.

Съпътстващи терапии

Пациенти, приемащи ACE/ARB, статини, антиагреганти (ИБС), инхалаторни кортикостероиди, антикоагуланти и др., остават на предписаната терапия.

ПРИЕМЕН КАБИНЕТ ЗА COVID-19

Показания за хоспитализация имат пациенти с типична симптоматика за COVID-19 плюс задух, сатурация под 92%, ускорена дихателна честота > 15/мин с прогресивно влошаване.

Хоспитализация при

- Затруднено дишане ($SpO_2 < 92\%$)
- Персистиращ фебрилитет ($> 38^\circ C$)
- Тежка кашлица, особено ако е с продължителност > 5 дни
- Промяна в психичното състояние
- Значителна и постоянна ГРЪДНА БОЛКА (перимиокардит, остър коронарен с-м)
- Тежко повръщане и/или диария с невъзможност за поемане на течности
- Възобновяване на тежките симптоми след първоначалното подобрение.

NB! „Всички пациенти с диспнея, насищане с кислород (SpO_2) $\leq 94\%$ при стаен въздух трябва да бъдат оценени (AIII). Трябва да има нисък праг за лична оценка на възрастни хора и такива със заболявания, които са свързани с риск от прогресия до тежък COVID-19 [1].“

Достигането на сатурация 94% или динамиката на спада ѝ с 4-5% процента от изходната сатурация (ако е измерена в началото на заболяването) при изходно здрави е белег за влошаване и налага изписване на КС и проследяване, за да не се върне пациентът по-късно с още по-влошена сатурация. Важни са наличието на задух с учестяване на дишането над 15/мин, както и начинът на изговаряне на изреченията (сакадиране).

При двусмислени показатели е добре да се има предвид нивото на белодробно засягане от образните изследвания – ултразвук (виж по-долу скорова оценка) или КТ на бял дроб ($\geq 50\%$)

Изследвания при хоспитализацията:

Основни: Бърз тест (ако е + без PCR), ПКК с диференциално броене (тромбоцити!), биохимия (вкл. Mg, чернодробни ензими, бъбречна функция), коагулограма (PT, фибриноген), ЕКГ, рентгенография (не се препоръчва рутинно скенер на бял дроб).

Прогностични маркери: тропонин, BNP, D-димер, CRP, феритин, LDH

NB! Ултразвук на бял дроб (УБД)

Ултразвукът на белите дробове се използва широко в спешните отделения, защото е достъпен, евтин, лесен за използване, вкл. до леглото на пациента, не използва йонизиращо лъчение (бременни), има висока диагностична точност при белодробните заболявания, по-добра от рентгена по отношение на белодробни инфилтрати и плеврални изливи, като има много добра корелация между резултатите от УБД и КТ [2]. Последните доклади показват, че при COVID-19 пациенти ултразвукът на белите дробове може да бъде полезен в няколко сценария: за количествено определяне и проследяване тежестта на белодробното засягане, търсене белези на пневмония (зони на **лобарна консолидация, ДД бактериална пневмония**), както и за проследяване на динамичните ефекти на механична вентилация и подбиране на маньоври за подобряване аерацията на белите дробове [3, 4].

Използването на УБД за оценка и наблюдение на промените в аерацията на белите дробове са описани при критично болните пациенти с ARDS [5].

При пациенти с COVID-19, приети в спешно отделение, УБД е добър предиктор за смъртността, приемането в интензивно отделение и ендотрахеална интубация.

УЛТРАЗВУКОВАТА СКОРОВА ОЦЕНКА на белите дробове (LUS) е полуколичествена оценка, която измерва загубата на белодробна аерация, причинена от различни патологични състояния. Тя корелира добре с други маркери на усложнено протичане – биохимични и на дихателната функция.

Тази скорова оценка може да помогне на лекарите от Спешна помощ да определят бързо мястото на приемане на пациента [6-8].

COVID СТАЦИОНАР

Средно тежка форма на COVID-19 – критерии: Клинични и/или рентгенографски данни за наличие на пневмония без хипоксемия

Едно от следните: *Дихателна честота > 24/мин; задух SpO₂ > 90-92% на стаен въздух.*

Стратификация на риска:

- Възраст > 55 г.
- Коморбидност (хипертония, захарен диабет, КАД, ХБЗ, ХОББ, имunosупресия, затлъстяване, хронични неврологични заболявания); хипоксемия, повишени чернодробни ензими, повишен сърдечен тропонин, BNP, съотношение неутрофили/лимфоцити > 3, повишено съотношение тромбоцити/лимфоцити, увеличени CRP и Ferritin, D-димери, липса на социални грижи.

Терапия

- **Дексаметазон** – 6 mg/ден i.v./p.o. с продължителност от 5 до 10 дни.
- **Барицитиниб** – p.o. 4 mg при пациенти с противопоказания за глюкокортикоиди.
- **Ремдесивир** – преценка за лечение. Показан е за пациенти на кислородолечение без механична вентилация.

Вж. Приложения 2 и 3.

- **Антимикробна терапия** – започва се САМО при клинична, образна и лабораторна суспекция за съпътстваща бактериална инфекция.

Вж. Приложение 1.

- **Антикоагулантна терапия:**

- Конвенционална профилактична доза НМХ или хепарин (в зависимост от телното, напр. еноксапарин 0,5 mg/kg дневно s.c.), особено при D-dimer > 1000.

Вж. Приложение 4.

МОНИТОРИНГ

- Клинично наблюдение:
 - Витални показатели
 - Хемодинамичен статус
 - Промяна в нуждата от допълнителен кислород
- Образна диагностика – СТ да се назначава при неефективност на лечението и смяна на терапевтичния подход.
 - Лабораторни изследвания: CRP и D-димер на всеки 72 часа; ПКК (тромбоцити!), трансаминази, азотни тела на всеки 48 часа; IL-6 и албумин при влошаване.

Тежка форма на COVID-19 – критерии: Клинични и/или рентгенографски данни за наличие на пневмония и хипоксемия

Едно от следните: Дихателна честота > 30/мин; задух
SpO₂: < 90-92% на стаен въздух.

КИСЛОРОДОТЕРАПИЯ

- Стартиране/ескалиране при SpO₂ < 90-92% (95% при бременни)
- Цел SpO₂ = 92-96%. Поддържането както на по-ниски, така и на по-високи нива от препоръчваните има негативни последици върху организма и протичането на заболяването!
- Кислородотерапията се осигурява посредством устройства, които са в състояние да доставят различни максимални нива на фракцията на вдишвания кислород (FiO₂). За дадено устройство FiO₂ нараства обикновено с повишаване на дебита на подавания кислород (l/min) в определен диапазон. Методите на кислородотерапия се градират според капацитета за осигуряване на FiO₂ в следния ред:
 1. Назална канюла – максимален полезен дебит до 5-6 l/min; максимална FiO₂ до 40%
 2. Обикновена кислородна маска – максимален полезен дебит до 10-12 l/min; максимална FiO₂ до 50-55%
 3. Вентури маска – максимална FiO₂ до 50%. FiO₂ се задава посредством използване на съответния цветово кодиран инжектор и указания кислороден поток.
 4. Маска с резервоарен балон без клапи за еднопосочно движение на газа (маска с частично обратно вдишване) – максимална FiO₂ до 70%.
 5. Маска с резервоарен балон и клапи за еднопосочно движение на газа (маска без обратно вдишване) – максимална FiO₂ до 80-85%.

Оптималното функциониране на маските с резервоарен балон изисква поток на кислорода, който не позволява на резервоарния балон да се изпразва напълно в инспириум.

- Уместно е преходът между устройствата за кислородотерапия да следва максималния им капацитет за осигуряване на FiO₂ (напр. преход към маска с резервоарен балон, когато при терапия с обикновена маска при дебит над 10-12 l/min SpO₂ на пациента е по-ниска от 90%). Необходимостта от покачване на FiO₂ е индикация за прогресия на патологичния процес.

NB!

- При невъзможност за поддържане на SpO₂ > 90% на фона на лечение с наличното устройство с най-висок капацитет за осигуряване на FiO₂ се препоръчва консултация с интензивист.
- Не се препоръчва едновременното приложение на две или повече от гореизброените устройства за кислородотерапия.

NB!

- Десатурация под 85-90% не следва да се толерира за повече от няколко часа, и то само ако се приема, че в основата ѝ стоят потенциално обратими фактори (напр. повишаване на кислородните нужди в резултат от фебрилитет или на психо-моторна възбуда).

Инвазивна вентилаторна поддръжка е индицирана при:

- невъзможност да се поддържат прицелните нива на кислородната сатурация при използване на достъпното устройство за кислородотерапия с най-висок капацитет
- класически прояви на респираторен дистрес (тахипнея, диспнея, включване на аксесорната дихателна мускулатура, лицеви признаци, експираторно стеноване, трахеално теглене, диафореза, тахикардия, хипер- или хипотензия и т.н.). Налице са наблюдения, че белези на респираторен дистрес се наблюдават по-рядко при пациентите с COVID-19 (т.нар. *happy hypoxemia*).
- хиперкапния, респираторна или смесена ацидоза, съпътствана от съответните неврологични и/или циркулаторни прояви (качествени и количествени нарушения на съзнанието, тремор, астериксис, гърчове, диафореза, хипертензия).
- Освен за целите на инвазивната вентилаторна поддръжка ендотрахеална интубация е индицирана и при:
 - обструкция на горни дихателни пътища
 - нарушена протекция на дихателните пътища, най-често вследствие на дълбоки степенни нарушения на съзнанието и/или изразена булбарна симптоматика
 - невъзможност за самостоятелна експекторация на секретите от дихателните пътища, най-често при тежко увредени пациенти.

Медикаментозна терапия

– **Антибиотична терапия** се включва при индикации и въз основа на препоръчителните режими за антимикробна терапия на придобита в обществото пневмония и на нозокомиална (вътреболнична) пневмония, посочени в Приложение 1.

- **Дексаметазон** i.v. 6 mg/ден с продължителност от 5 до 10 дни.
- **Тоцилизумаб** ± еднократно i.v. 4-8 mg/kg.

NB! Възможно тежко и рядко усложнение (особено при употреба на комбинации от антибиотици) е развитието на *Clostridium difficile* инфекция, чийто основен симптом е тежката диария с изпражнения с много неприятна миризма (насочено изследване от фецес!)

– **Антикоагулантна терапия:**

- Конвенционална профилактична доза НМХ или хепарин (в зависимост от теглото, напр. еноксапарин 0,5 mg/kg дневно s.c.).

Поддържащи грижи:

– Поддържайте нормоволемия (използвайте динамични мерки за оценка на терапевтичния отговор).

– **Мониторинг:**

- Клинично наблюдение: показатели, хемодинамика

Промяна в нуждата от допълнителен кислород.

- Образна диагностика – СТ да се назначава САМО при влошаване на състоянието.
- Лабораторни изследвания: CRP и D-димер на всеки 72 часа; ПКК (тромбоцити – брой!), трансaminaзи, азотни тела на всеки 48 часа; IL-6 и албумин при влошаване.

Хоспитализация в ОИЛ

Показания: пациенти с дихателна недостатъчност и заплашваща интубация, необходимост от инвазивна механична вентилация или друга инвазивна органна поддръжка

– Препоръчва се ендотрахеалната интубация да се извършва от член на екипа с най-голям опит в манипулацията. При наличие на апарат и опит с приложението му се препоръчва използването на видеоларингоскоп.

– При пациенти с хипоксемия/прояви на хипоксемична дихателна недостатъчност на фона на високодебитна конвенционална кислородотерапия се препоръчва високопоточна назална кислоро-

дотерапия (High Flow Nasal Oxygen, HFNO) с приоритет пред неинвазивната механична вентилация (Noninvasive Mechanical Ventilation, NIV). В случаите, когато няма възможност за приложение на HFNO и липсва друга (извън хипоксемичната дихателна недостатъчност) индикация за ендотрахеална интубация, е допустим непродължителен опит за NIV. Опитът за NIV се провежда под близък мониторинг и при готовност за спешна ендотрахеална интубация и преминаване към инвазивна механична вентилация.

– При вентилацията на пациенти с ARDS и COVID-19 се препоръчват дихателни обеми в диапазон на 4-8 ml/kg изчислена телесна маса при прицелни плато налягания под 30 cm H₂O.

– При пациентите с COVID-19 и умерен или тежък ARDS се препоръчва вентилаторна стратегия с високо PEEP ниво при постоянен мониторинг за ефекта, негативните ефекти и усложненията от приложението му. Като граница между ниските и високите PEEP нива експертите определят PEEP = 10 cm H₂O.

– При пациенти на механична вентилация с COVID-19 и тежък ARDS (PaO₂/FiO₂ отношение < 100 mm Hg) се препоръчва вентилация в положение по корем (Prone Position, PP) в сеанси с продължителност от минимум 12 часа/денонощие.

– При пациенти с COVID-19 и ARDS на механична вентилация се препоръчва консервативна вместо либерална инфузионна стратегия.

– За оценка на ефекта от ресусцитацията при пациенти с COVID-19 и шок се препоръчва използването на динамични вместо статични параметри, динамиката на серумните лактатни нива и времето за рекапиляризация.

– При течностната ресусцитация на пациентите с COVID-19 се препоръчват кристалоидни вместо колоидни разтвори и балансирани (буферирани) вместо небалансирани кристалоиди.

– При пациенти с COVID-19 и шок като вазопресор от първа линия се препоръчва норадреналин.

– При пациенти с COVID-19, шок и данни за миокардна дисфункция, при които периферната хипоперфузия персистира въпреки течностната ресусцитация и вазопресорната поддръжка, се препоръчва стартирането на добутаминова инфузия вместо ескалиране на дозите на норадреналина.

– При възрастни пациенти с COVID-19 и шок се препоръчва титриране на вазопресорната поддръжка към таргетно средно артериално налягане 60-65 mm Hg.

– При пациенти с COVID-19 и рефрактерен шок, които не получават глюкокортикоиди по друга индикация, се препоръчва приложението на ниска доза глюкокортикоид.

Вж. „Препоръки за поведение при пациенти с COVID-19, изискващи интензивно лечение“.

ПРЕЦЕНКА ЗА ДЕХОСПИТАЛИЗАЦИЯ

Основна е клиничната преценка, включваща общо състояние, афебрилен период (3 последователни дни), нормална сатурация, подобрене в рентгеновата или ехографската находка, спад на възпалителните маркери и др. Може да се използва и калкулатор – CHOSEN risk score (изисква освен демография, сатурация, ДЧ и албумин).

Не се препоръчва продължаване на кортикостероидната терапия и антикоагулацията след изписването, освен ако не се продължава кислородотерапията в домашни условия. Антикоагуланти остават при висок риск от тромбози (венозни и артериални) или при хронична антикоагулация.

ФИЗИКАЛНА ТЕРАПИЯ

Наложително е прилагането ѝ, особено на дихателна гимнастика с дишане в различни позиции; двигателна гимнастика от елементарни упражнения за основните мускулни групи, вкл. в леглото (съобразени с тежестта на състоянието). За целта е важно да бъдат онагледени илюстративно и предоставяни на пациентите за самоизпълнение (примерно закачени на всяко шкафче или стената и/или пускани на монитори под формата на видео), като се стимулира и помощта от пациентите в по-добро физическо състояние.

АМБУЛАТОРНО ЛЕЧЕНИЕ

КОЛХИЦИН – употребата му е полезна с оглед цитираните по-долу данни и известните му противовъзпалителни ефекти, дължащи се основно на инхибиране на IL-1 и IL-6 и на левкокластната активност, както и възможни антивирусни ефекти, с което се потиска най-общо възпалението, вкл. на съдовата стена (оттам и тромбозите) и свързаните с това прицелни органни увреди. За разлика от биологичните лекарства на „-маб“, които имат ефект, опосредстван пак чрез инхибиране на IL-1 и IL-6 (прим. CANTOS проучването), които се прилагат само в болница и са изключително скъпи, колхицинът е евтин, широконаличен и лесен за употреба, като в тези дози до 1 mg/ден страничните му действия са изключителна рядкост. Няма противоречие между резултатите от двете големи проучвания за колхицин.

Накратко, COLCORONA доказва ползата от колхицин при амбулаторни COVID-19 и нейните автори предполагат, че няма да има полза при хоспитализирани пациенти [9].

RECOVERY продължава и доказва липса на полза при хоспитализирани с COVID-19 поне когато е **добавен към стандартната терапия и високи дози стероиди** [10].

За COLCORONA е важно да се отбележи, че когато анализът се ограничи до пациенти с PCR-потвърдена инфекция, оценките за ефекта остават сходни, но резултатите са по-точни, водейки до статистически значими констатации. Авторите отбелязват, че пациентите, които са имали инфекции, потвърдени с PCR, имат по-висок процент на събития от тези без PCR потвърждение. Така че това не са смесени резултати, а по-скоро оценките на ефекта са последователни в анализите, като има проблеми с прецизността и потенциалните разлики в риска от крайните резултати при лица без PCR-потвърдена инфекция.

От нов метаанализ [11] изглежда, че от колхицина няма полза като лечение на COVID-19, но в него са включени проучвания с различни популации пациенти и са тествани различни резултати, което води до „подвеждащи“ резултати. Самите автори на метаанализа казват: "Нашите констатации за колхицин трябва да се тълкуват предпазливо поради включването на отворени, рандомизирани клинични проучвания. Анализът на резултатите за ефикасността и безопасността се основава на малък брой RCT" [11].

"Докато няма противоречие между резултатите от COLCORONA и RECOVER, комбинацията от двете проучвания в този метаанализ предполага, че може да няма полза за колхицин като цяло, което е подвеждащо и може да накара лекарите да отхвърлят потенциала на амбулаторния колхицин, дори за бъдещи проучвания" [11].

ЗАКЛЮЧИТЕЛНИ ПОЯСНЕНИЯ

Протоколът за поведение и лечение на пациенти с COVID-19 е съставен на базата на препоръките на Министерството на здравеопазването у нас, на съвременните ръководства и препоръки на СЗО, на ЕС – Европейската медицинска агенция (EMA), и Европейския център за превенция и контрол на болестите (ECDC), на САЩ – Администрация по храните и лекарствата (FDA) и Национални здравни институти (NIH), на националните здравни институции на Великобритания, Австралия и др. Препоръките на EMA за утвърждаване на нови лекарствени средства при COVID-19 са от м. декември 2021 г. и от м. януари 2022 г.

Протоколът ще бъде периодично осъвременяван при поява на нови данни от посочените авторитетни здравни институции.

Към протокола са разработени Приложения 1-4 за по-голяма яснота и разбиране на отделните елементи в него.

Библиография

1. General Management of Nonhospitalized Patients With Acute COVID-19. Managing Patients With COVID-19 in an Ambulatory Care Setting COVID-19 Treatment Guidelines. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/management/clinical-management/nonhospitalized-patients--general-management/>.

2. Wimalasena Y, Kocierz L, Strong D et al. Lung ultrasound: a useful tool in the assessment of the dyspnoeic patient in the emergency department. Fact or fiction? *Emerg Med J*. 2018;35:258-66.
3. Volpicelli G, Lamorte A, Villen T. What's new in lung ultrasound during the COVID-19 pandemic. *Intensive Care Med*. 2020;46(7):1445-8.
4. Volpicelli G, Elbarbary M, Blaivas M et al. International evidence-based recommendations for point-of care lung ultrasound. *Intensive Care Med*. 2012;38(4):577-91.
5. Bouhemad B, Brisson H, Le-Guen M et al. Bedside ultrasound assessment of positive end-expiratory pressure-induced lung recruitment. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183:341-7.
6. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7797883/>.
7. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33427998/>.
8. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7550164/#!po=35.7143>.
9. Colchicine for community-treated patients with COVID-19 (COLCORONA): a phase 3, randomised, double-blinded, adaptive, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet Respir Med*. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00222-8](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00222-8).
10. RECOVERY Collaborative Group. Colchicine in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet Respir Med*. 2021;9(12):1419-1426. doi:10.1016/S2213-2600(21)00435-5.
11. Mehta KG, Patel T, Chavda PD, et al. Efficacy and safety of colchicine in COVID-19: a meta-analysis of randomised controlled trials. *RMD Open* 2021;7:e001746. doi: 10.1136/rmdopen-2021-001746.
12. <https://www.medscape.com/viewarticle/963497>.

АЛГОРИТЪМ ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА COVID-19 ИНФЕКЦИЯ ПРИ ДЕЦА

ПРАВИЛО! COVID-19 протича по-леко в детска възраст в сравнение с възрастни!

Симптоми: фебрилитет, кашлица, хрема, болки в гърлото, главоболие, миалгии, гастроинтестинални прояви, включващи повръщане и диария.

Риск от тежко протичане: пациенти със захарен диабет I и II тип, затлъстяване, астма, хронични сърдечни, белодробни и неврологични заболявания, синдром на Даун, недоносени през първите две години от живота.

АМБУЛАТОРНО ЛЕЧЕНИЕ НА ДЕЦА С COVID-19

- Осигуряване на достатъчен прием на течности!
- Антипиретици при температура > 38°C:
 - Paracetamol 60 mg/kg/day (3-4 x 15 mg/kg/dose)
 - Ibuprofen 30 mg/kg/day (3 x 10 mg/kg/dose)
- Имунomodулатори – при често боледуващи деца:
 - Инозин ацедобен димепранол (Изопринозин, Акимба, Изорекс) 50 mg/kg/day (1 ml/kg/day)
 - Aviron kids 2 x 1 pulv. (до 6 год.); Aviron rapid 3 x 1 табл. (6-12 год.)
- Симптоматични средства:
 - Назални деконгестанти
 - Инхалации с физиологичен р-р при кашлица.

ЛЕЧЕНИЕ НА ХОСПИТАЛИЗИРАНИ ДЕЦА С COVID-19

Медикаменти	Индикации	Забележки	Доза	Продължителност	Странични реакции	Библиография
Антибиотици	Данни за бактериална суперинфекция: клинични, рентгенологични, лабораторни вж. Приложение 1	Емпирична терапия, съобразена с фоново заболяване	Според Приложение 1: Антибиотична терапия при COVID-19	7-14 дни	Съгласно КХП	1, 2, 3 вж. Приложение 1
Кортикостероиди Дексаметазон Метилпреднизолон	Необходимост от O ₂ терапия, неинвазивна или инвазивна вентилация	Може да се замени с преднизолон 1 mg/kg; Предпочитан при пациенти с бр. астма	1 x 0,15 mg/kg/24 h; максимална доза 6 mg/24 h 1-2 mg/kg/24 h; максимална доза 80 mg/24 h	До 10 дни или до деня на дехоспитализация	Хипергликемия; артериална хипертония; стероидна миопатия, инфекции	1, 2, 3, 6
Антипиретици Парацетамол Ибупрофен	Фебрилитет	Всяка възраст	3-4 x 10-15 mg/kg	До изчезване на фебрилитета	Редки	1, 2, 4

Инфузионно лечение	Фебрилитет, тахипнея → повишена perspiratio insensibilis	При риск от ARDS – рестрикция на течностите;	Според възрастните норми	Според състоянието	Отоци, хиперволемиа, сърд. недост.	1, 2
Кислородотерапия	Невъзможност за подържане на $SpO_2 \geq 92\%$ на атмосферен въздух	Използване на адекватна за възрастта лицева маска/назален катетър	Назален катетър: 4-10 l/min; Лицева маска: 6-12 l/min;	До възможност за подържане на $SpO_2 \geq 92\%$, след което премини към точка III		
Антивирусни Remdesevir (Veklury®) – одобрен от EMA за деца > 12 г.в. и т.м. > 40 kg; разрешен от FDA за < 12 год. > 3,5 kg (по чл. 266б от ЗЛПХМ)	Тежка пневмония с нужда от нискодозова кислородотерапия; ARDS, сепсис/септичен шок	До 10 дни от началото на симптомите	Деца > 40 kg: 200 mg натоварваща доза, от 2-рия ден – 100 mg i.v.; Деца < 40 kg: 5 mg/kg натоварваща доза, от 2-рия ден – 2,5 mg/kg	Обичайно 5 дни; до 10 дни по клинични индикации	Хепатоцитоза – при ALT > 10 пъти – СПИРАНЕ; артериална хипотония, свързана с инфузията; удължаване на QT-интервал	1,2,3,4 Виж Приложение 2
Антикоагуланти Нискомолекулярни хепарини (LMWH) (Fragiparin, Cleban)	Тромбози; симптоматич. инфекция и рискови фактори за венозна тромбоза, или завишени > 5 пъти D-димери или фракция на изтласкване < 35% на ехоКГ	Не са показани при асимптом. инфекция, при липса на ЦВК или други рискови фактори за венозни тромбози	1 x 0,1 E/kg – профилактична; 2 x 0,1 E/kg – лечебна	Поне 2 седмици след дехоспитализация	Хеморагии	4, 5 Виж Приложение 4
Антиагреганти Аспирин (ASA)	При MIS-C или тромбоцитоза	За Кавасаки-подобна клиника; възможна комбинация ниска доза ASA с LMWH;	3-5 mg/kg/24 h (макс. 81 mg/24 h) поне 4 седм.	Висока доза до нормализиране на коронариите и поне 1 мес. → ниска доза поне още 2 седм.	Хеморагии. Противопок. при тромбоцити < 80 000/mcl	1, 2

ПОВЕДЕНИЕ ПРИ ДЕЦА С COVID-19 ПНЕВМОНИЯ В ИНТЕНЗИВНО ОТДЕЛЕНИЕ

Респираторна терапия

1. Умерено тежко засягане

Пациенти с риск от ARDS ($PaO_2/FiO_2 > 300$, $SpO_2/FiO_2 > 264$) и с умерено тежко засягане (PaO_2/FiO_2 200-300, SpO_2/FiO_2 221-264). Към тази група пациенти спадат деца, които въпреки кислородотерапия с назална канюла с нисък дебит на кислорода (до 4 l/min) или лицева маска (> 6 l/min) поддържат $SpO_2 < 92\%$. При тези условия кислородната терапия се ескалира до лицева маска с резервоарен балон (10-15 l/min). Следи се за признаци на тахипнея > 30/мин, диспнея. В случаите, в които въпреки посочената терапия $SpO_2 < 92\%$, се преминава според наличността към високопоточна назална канюла или лицева CPAP маска със следните настройки:

Високопоточна назална канюла FiO_2 -1.0 Поток 40-60 l/min

CPAP маска – PEEP 10, FiO_2 -1.0

Ако въпреки посочената респираторна терапия в рамките на следващите 60-90 мин персистират тахипнеята и диспнеята или $SpO_2 < 92\%$, се преминава към ендотрахеална интубация.

2. Тежко и много тежко засягане

Тежко: PaO₂/FiO₂ 100-200 mm Hg, SpO₂/FIO₂ 150-221

Много тежко: PaO₂/FIO₂ ≤ 100, SpO₂/FIO₂ < 150

Интубация с тръба с маншет

Инициални настройки на вентилация

Vt 5-7 ml/kg идеално тегло, по-нисък обем при лош кълмплайънс (Pplat-PEEP) < 15 cm H₂O, Инициален PEEP 10 cm H₂O, повишаване при по-тежко заболяване, ограничаване на платото до 28-32 cm H₂O.

За интубираните пациенти таргет: SpO₂: 92-97% (при тежко заболяване минимум 88%). FIO₂ < 0.60 pH > 7,2, пермисивна хиперкапния. Обсъждане на мускулна релаксация за 24-48 часа при прекомерен дисинхронизъм и Pplat > 32 cm H₂O > рекрутмънт > титриране на PEEP според оксигенация и хемодинамика по ниската скала за PEEP/FiO₂ > рефрактерна хипоксемия – обръщане по корем с индивидуална преценка за всеки пациент. Вж. Препоръки за поведение при пациенти с COVID-19, изискващи интензивно лечение.

МЕДИКАМЕНТОЗНА ТЕРАПИЯ НА ДЕЦА С COVID-19 ПНЕВМОНИЯ В ИНТЕНЗИВНО ОТДЕЛЕНИЕ

1. Антибиотична терапия: При данни за бактериална суперинфекция: клинични, рентгенологични, лабораторни – вж. Приложение 1.

2. Кортикостероиди при тежка COVID-19 пневмония и кислородни нужди.

Кърмачета с коригирана възраст < 40 седмици:

● **Хидрокортизон** 0,5 mg/kg q12 h интравенозно q12 h за 7 дни и след това 0,5 mg/kg веднъж дневно в продължение на 3 дни

Кърмачета с постменструална възраст ≥ 40 седмици, деца и юноши:

● **Преднизолон** 1 mg/kg p.o./n.g. веднъж дневно (максимална доза 40 mg; дозите могат да бъдат закръглени според рутинната клинична практика)

ИЛИ

● **Метилпреднизолон** 0,8 mg/kg веднъж дневно (максимална доза 32 mg)

ИЛИ

● **Дексаметазон** 150 mcg/kg (като основа) веднъж дневно (максимална доза 6 mg)

3. Ремдесивир при COVID-19 пневмония (Вж. Приложение 2)

● При пациенти в тежко състояние над 12 г. и над 40 kg до 10-и ден от началото на болестта.

● При по-малки деца – клинично обсъждане

● Продължителност 5-10 дни

● Ден 1 натоварваща доза 5 mg/kg (максимум 200 mg) за 60 мин бавно венозно

● Следващи дни 2,5 mg/kg (максимум 100 mg)

● Ежедневен лабораторен контрол на креатинин, трансаминази и билирубин

Да не се комбинира с парацетамол!

4. Антикоагулантна профилактика (Виж Приложение 4)

Епохарарин Na – Clexane (1 mg = 100 IU):

Лечение на вероятните тромбоемболични усложнения при пациенти в Интензивно отделение:

0 мес.-1 мес. – 2 x 1,5 mg/kg дневно

2 мес.-17 год. – 2 x 1,0 mg/kg дневно

ЛЕЧЕНИЕ НА ДЕЦА С MIS-C

Задължително се хоспитализират в болнично заведение с възможност за интензивно лечение!

Критерии за диагноза:

1. Възраст 0-18 години;

2. Персистиращ фебрилитет ≥ 38°C ≥ 3 дни;

3. Мултиорганно засягане: кардио-васкуларна, дихателна, гастроинтестинална система, нефрологично, неврологично засягане, дерматологични прояви;
4. Лабораторни данни за:
 - Повишена възпалителна активност: CRP, procalcitonon, D-dimer, IL-6, LDH, фибриноген, феритин, хипоалбуминемия, лимфопения, неутрофилия;
 - Лабораторни показатели за сърдечно засягане: повишени сърдечен тропонин, ProBNP;
5. Доказана или подозирана инфекция със SARS-CoV2 в предходните 2-6 седмици (PCR тест, бърз антигенен тест, контакт с болен, серология).
6. Изключване на възможни алтернативни диагнози.

Лечение според таблица в точка II и III +:

1. Епохарарин Na – Clethane (1 mg = 100 IU):

Профилактика на тромбоемболичните усложнения при пациенти, които не са в Интензивно отделение и/или са на $O_2 < 4 L$

0 мес.-1 мес. – 2 x 0,75 mg/kg дневно

2 мес.-17 год. – 2 x 0,50 mg/kg дневно

Лечение на вероятните тромбоемболични усложнения при пациенти в Интензивно отделение и/ или на $O_2 > 4 L$

0 мес.-1 мес. – 2 x 1,5 mg/kg дневно

2мес.-17 год. – 2 x 1,0 mg/kg дневно (Виж Приложение 4)

2. Интравенозни **имуноглобулини** 2 g/kg/i.v. еднократно (дозата може да се раздели на 2 x 1 g/kg в два последователни дни при тежка сърдечна дисфункция)

3. **Метилпреднизолон** 1-2 mg/kg инициално

Постепенно отвикване с намаляващи дози за 4-8 седмици!

4. Кардиотропна поддръжка

5. При липса на отговор към стандартните дози кортикостероид и IVIG:

- провежда се пулс с Methylprednisolon 10 mg/kg/day (max 1 g) за 1-3 дни (в рефрактерни случаи, които изискват високи дози катехоламини);

- втора доза IVIG 2 g/kg;

- биологично лечение: Анакинга, Tocilizumab (след ревматологична/имунологична консултация) [11] (Виж Приложение 3)

Допълнения и уточнения

Рискови фактори за венозни тромбози. Обмисляне за тромбoproфилактика при 1 от описаните [4]:

- Възраст ≥ 12 г.в. или следпубертетна възраст
- Пациенти в интензивни отделения
- Механична вентилация
- Затлъстяване
- Централни венозни пътища
- Обездвижване
- Сърповидноклетъчна анемия
- Автоимунни заболявания
- Нефротичен синдром
- Екзацербация при муковисцидоза
- Болничен престой > 3 дни
- Роднини първа линия с анамнеза за непровокирана венозна тромбоза
- Данни за предходна и/или фамилна анамнеза за тромбози/тромбофилия
- Прием на естроген-съдържащи медикаменти

- Инотропна терапия
- Ритъмно-проводни нарушения
- Вродена или придобита кардиопатия с венозна стаза или нарушено венозно връщане.

Преценка за терапия с REGN-COV2 при пациенти с висок риск от прогресиране [9, 10]:

- Затлъстяване
- Напреднала възраст
- Сърдечно-съдови заболявания (вкл. артериална хипертония)
- Хронични белодробни заболявания (вкл. астма)
- Захарен диабет тип 1 и тип 2
- Хронично бъбречно заболяване, вкл. на диализа
- Хронично чернодробно заболяване
- Имуносупресирани (по преценка на лекуващ лекар)
- Други.

Библиография

1. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. Available et <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>.
2. NICE COVID-19 rapid guidelines. *PharmacoEcon Outcomes News*. 2021;877(1):33. doi: 10.1007/s40274-021-7682-3.
3. Venturini E, Montagnani C, Garazzino S et al. Italian SITIP-SIP SARS-Cov-2 pediatric infection study group. Treatment of children with COVID-19: position paper of the Italian Society of Pediatric Infectious Disease. *Ital J Pediatr*. 2020 Sep 24;46(1):139.
4. Children's Hospital of the King's Daughters. CHKD Treatment Guideline for COVID-19 in Children; 2020. <https://www.chkd.org/uploadedFiles/Documents/COVID-19/CHKD%20COVID%2019%20treatment%20guideline.pdf>
5. Tran VL, Parsons S, Varela CR. The Trilogy of SARS-CoV-2 in Pediatrics (Part 3): Thrombosis, Anticoagulant, and Antiplatelet Considerations. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2021;26(6):565-576. doi:10.5863/1551-6776-26.6.565
6. <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-therapeutics-2021.3>
7. <https://www.regencov.com/>
8. <https://reference.medscape.com/drug/regen-cov-casirivimab-imdevimab-4000144#4>
9. https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/regn-cov2-antibody-combination-casirivimab/imdevimab-covid19-article-53-procedure-conditions-use-conditions-distribution-patients-targeted_en.pdf
10. Заповед № РД-01-835/13.10.2021 г.
11. <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fped.2021.667507>. DOI=10.3389/fped.2021.667507

ПРЕПОРЪКИ ЗА ПОВЕДЕНИЕ ПРИ ПАЦИЕНТИ С COVID-19, ИЗИСКВАЩИ ИНТЕНЗИВНО ЛЕЧЕНИЕ

Общи положения

Най-честите причини за прием в интензивно отделение на пациенти с тежко/критично протичане на COVID-19 са: развитие на хипоксемична/смесена остра дихателна недостатъчност, септичен шок/сепсис-асоциирана органна дисфункция и/или екзацербация на налични хронични придружаващи заболявания. Инфекцията със SARS-Cov-2 може допълнително да доведе до сърдечни, неврологични, бъбречни, чернодробни, както и тромбоемболични усложнения, които да станат причина за прием или да комплицират хода на критичното заболяване.

Към момента няма доказателства, че развиващият се в контекста на SARS-Cov-2 инфекцията остър респираторен дистрес синдром (Acute Respiratory Distress Syndrome, ARDS) и/или сепсис/септичен шок съществено се отличават от тези, наблюдавани при други контингенти критично болни. Вариациите в протичането на критичното заболяване вероятно в голяма степен се припокриват с очакваната хетерогенност на клиничния фенотип, характерна за тези полиетиологични синдроми. Поради това голяма част от конкретните препоръки за поведение при интензивни пациенти с COVID-19 се екстраполират от общоприетите принципи на поведение при болни с ARDS, септичен шок и сепсис-асоциирана органна дисфункция.

МЕРКИ ЗА ПРЕДОТВРАТЯВАНЕ НА ЗАРАЗЯВАНЕ

Рискът от кръстосано заразяване със SARS-Cov-2 на пациенти в условията на интензивното отделение е недобре проучен и вероятно вариабилен в зависимост от типа на лекуваните болни и прилаганите терапевтични интервенции. Делът на лабораторно потвърдените случаи на SARS-Cov-2 инфекция сред медицинския персонал спрямо общата популация в различни епидемиологични проучвания варира между 3 и 4% [1, 2, 3].

В съответствие с общите противоепидемични изисквания пациентите с необходимост от интензивно лечение и доказана SARS-Cov-2 инфекция следва да бъдат настанени в обособени помещения/отделения при формиране на зони с различен риск от заразяване („гореща“, „топла“, „студена“) и разделно движение на инфектирани/чисти потоци.

Редица типично прилагани в интензивното отделение диагностични и терапевтични процедури са свързани с повишен риск от генериране на инфектиран аерозол. Примери за такива процедури са: вентилация с лицева маска, ендотрахеална интубация, трахеостомия, кардио-пулмонална ресусцитация, бронхоскопия, открита аспирация на секрети, високодебитна назална кислородотерапия, неинвазивна вентилация, инхалаторно приложение на медикаменти, дисконекция на дихателния кръг при болни на инвазивна механична вентилация.

В среда с приложение на аерозол-генериращи процедури освен персоналните предпазни средства (ППС), защитаващи от контактно и въздушно-капково разпространение на инфекцията (защитно облекло, ръкавици, лицева протекция), е необходима и защита от инфекциозния патоген, разпространяващ се по въздушен път. Изисква се използването на маски с рейтинг, еквивалентен на или по-висок от FFP2/N95 при задължително приложение на тест за херметичност. Аналогични са изис-

кванията за персонална защита при извършване на неаерозол-генериращи процедури при пациенти с COVID-19 на инвазивна механична вентилация поради постоянния риск от неочаквана разгерметизация на дихателния кръг или възникване на инциденти с необходимост от спешно извършване на аерозол-генерираща процедура [4].

Препоръчва се аерозол-генериращи процедури да се извършват само тогава, когато ползата от тях надхвърля риска от заразяване на медицинския персонал. При приложение на аерозол-генериращи процедури броят на наличните в помещението медицински лица се свежда до необходимия минимум.

Препоръчва се при възможност аерозол-генериращи процедури да се извършват в помещения с негативно налягане [4, 5].

ЕНДОТРАХЕАЛНА ИНТУБАЦИЯ

Поради директната манипулация на горните дихателни пътища, потенциала за формиране на аерозол с малък размер на частиците (под 5 μm) и близкия контакт на интубиращия с пациента, ендотрахеалната интубация е аерозол-генерираща процедура с особено висок риск от заразяване на ангажирания медицински персонал. От друга страна, при пациент с тежка хипоксемична дихателна недостатъчност е налице висок риск от бърза десатурация в хода на дори краткотрайна апнея, особено когато кислородната консумация е повишена (деца, фебрилни пациенти) и/или кислородният резерв е редуциран (бременност, затлъстяване). При тези условия е препоръчително ендотрахеалната интубация да се извърши максимално бързо и при ефективна нервно-мускулна блокада, ако липсват противопоказания за това.

Препоръчва се интубиращият да е член на екипа с най-голям опит в манипулацията [4, 5, 17].

При наличие на апарат и опит с приложението му се препоръчва използването на видеоларингоскоп [4, 5].

Използването на видеоларингоскоп осигурява физическа дистанция с пациента. Освен това няколко проучвания показват, че интубацията с видеоларингоскоп е свързана с по-малка честота на неуспешна интубация [6, 7] и по-малък брой опити за интубация при пациенти с трудни дихателни пътища [8].

Необходимо е към ендотрахеална интубация да се подхожда по възможност след адекватен опит за преоксигенация. Бързата последователна индукция след оценка на риска от трудна интубация е предпочитаният метод на увод в анестезия при болни с COVID-19 и остра дихателна недостатъчност.

ОКСИГЕНАЦИЯ И ВЕНТИЛАЦИЯ

Според големи бази данни тежко протичане с нужда от кислородотерапия се наблюдава при средно 15% от болните с COVID-19, докато при 5% се налага инвазивна механична вентилация [4, 5].

По дефиниция наличието на хипоксемия е достатъчно самостоятелно условие за развитие на тъканна хипоксия. *Предлага се стартиране на конвенционална кислородотерапия при всички пациенти с артериална кислородна сатурация, по-ниска от 92% (пулсова, SpO_2 или измерена в проба от артериална кръв, SaO_2), като при нива под 90% кислородотерапията е задължителна [4, 5]. При бременни с COVID-19 кислородотерапия се стартира при артериална сатурация, по-ниска от 95%.*

Толерабилните нива на хипоксемия, както и времето, за което те могат да бъдат толерирани, са недефинирани и зависят от компенсаторните възможности на останалите компоненти на кислородотранспортната система и баланса между кислородна доставка и кислородни нужди. ELSO (Extracorporeal Lung Support Organization) дефинира критичното ниво на хипоксемия в условията на VV ЕСМО като артериална кислородна сатурация, по-ниска от 80% [9]. Независимо от дискутабилността на стратегията, повечето проучвания на пермисивна хипоксемия в условията на инвазивна механична вентилация залагат като лимит артериална сатурация от 85% [10]. От друга страна, редица проучвания, обзори и метаанализи асоциират хипероксигенацията с повишен леталитет [11, 12].

На базата на тези косвени ориентир е уместно да се приеме, че продължителна десатурация в диапазона $SpO_2/SaO_2 = 85-90\%$ налага ескалиране на нивата на кислородотерапия/респираторна поддръжка.

При пациенти на кислородотерапия или механична вентилация се препоръчва нивата на SpO_2/SaO_2 да се поддържат в диапазона 92-96% [5].

При пациенти с хипоксемия/прояви на хипоксемична дихателна недостатъчност на фона на високодебитна конвенционална кислородотерапия се препоръчва високопоточна назална кислородотерапия (*High Flow Nasal Oxygen, HFNO*) с приоритет пред неинвазивната механична вентилация (*Noninvasive Mechanical Ventilation, NIV*) [4]. В случаите, когато няма възможност за приложение на HFNO и липсва друга (извън хипоксемичната дихателна недостатъчност) индикация за ендотрахеална интубация, е допустим непродължителен опит за NIV. Опитът за NIV се провежда под близък мониторинг и при готовност за спешна ендотрахеална интубация и преминаване към инвазивна механична вентилация [4].

Резултатите от проучванията, сравняващи конвенционалната кислородотерапия с HFNO при пациенти с хипоксемична дихателна недостатъчност показват, че приложението на HFNO редуцира нуждата от интубация ($RR = 0.85$; $95CI = 0.74-0.99$), без значимо да повлиява смъртността и продължителността на болничния престой [13]. Аналогична редукция на нуждата от интубация без ефект върху смъртността показват и метаанализи, сравняващи HFNO с NIV [14]. Въпреки липсата на категорични доказателства е налице обосновано опасение, че приложението на HFNO може излишно да забави ендотрахеалната интубация и стартирането на инвазивна механична вентилация с потенциален ефект върху изхода от заболяването. Препоръчва се HFNO да се прилага в мониторирана среда от персонал, обучен да разпознава проявите на неуспех, респективно необходимостта от ескалиране на респираторната поддръжка. Отчита се повишена честота на епистаксис като страничен ефект от приложението на HFNO.

Наличните на пазара педиатрични системи за HFNO осигуряват максимални потоци от 25 l/min. Такива потоци биха могли да са недостатъчни за осигуряване на адекватна фракция на вдишвания кислород, особено при тежък респираторен дистрес и при деца с по-големи телесни размери. В тези случаи се препоръчва използването на HFNO системи за възрастни, като потокът се регулира спрямо особеностите на конкретния болен.

Както HFNO, така и NIV се считат за аерозол-генериращи и изискват съответното ниво на персонална защита за обслужващия медицинския персонал.

В условията на инвазивна механична вентилация поставянето на пациентите в положение по корем (*Prone Positioning, PP*) подобрява дренажа на секретите от дихателните пътища, редуцира компресията на зависимите белодробни региони, подобрява вентилационно-перфузионните отношения и осигурява по-хомогенно разпределение на транспулмоналните налягания, редуцирайки риска от развитие на вентилатор-асоцирана белодробна увреда. Не е известно дали и в каква степен тези позитивни ефекти се наблюдават в условията на спонтанно дишане (*awake prone positioning, APP*). Значението на т. нар. „самоиндуцирана вентилаторна увреда“ (*patient self-inflicted ventilatory injury*) за прогресията на патологичните промени при пациентите с COVID-19, както и въздействието на APP върху въпросния патогенетичен механизъм остават неуточнени [15, 16].

Приложението на *awake prone positioning* като средство за избягване на ендотрахеална интубация и инвазивна механична вентилация при пациенти с рефрактерна на кислородотерапия хипоксемична дихателна недостатъчност, които покриват индикациите за интубация и/или механична вентилаторна поддръжка, не се препоръчва [4]. Пациентите с хипоксемична дихателна недостатъчност и съпътстващи нарушения на съзнанието, хемодинамична нестабилност и/или мултиорганна дисфункция не са кандидати за HFNO/NIV и подлежат на инвазивна механична вентилаторна поддръжка [17].

Пациентите, при които хипоксемията/симптомите на хипоксемична дихателна недостатъчност персистират въпреки максимална конвенционална или високопоточна кислородотерапия, са показани за ин-

вазивна механична вентилация. Ендотрахеална интубация при пациент с COVID-19 може да се наложи и при наличие на друга класическа индикация за осигуряване/протекция на дихателните пътища (напр. кома/анестезия, кардио-пулмонална ресусцитация, достъп за тоалет на дихателните пътища и т.н).

Преобладаващата част от COVID-19 пациентите, които изискват инвазивна механична вентилация, покриват критериите за дефиниция на ARDS [18]. При вентилаторната поддръжка на такива пациенти през последните две десетилетия бе отбелязан значителен напредък основно поради осъзнаването на ятрогенните ефекти на механичната вентилация. В това отношение един от основните компоненти на протективната вентилаторна стратегия е редуцията на дихателния обем, целяща минимизиране на алвеоларното свръхразтягане. Едно от първите от серия проучвания в тази посока [19] фиксира дихателния обем на 6 ml/kg (тегло, изчислено по зададена в протокола регресионна формула), като допуска допълнителна редуция до 4 ml/kg при надхвърляне на максимално плато налягане от 30 cm H₂O. Многобройни последващи проучвания установяват асоциация между нарастването на дихателния обем [20], респективно плато налягането [21] и смъртността.

При вентилацията на пациенти с ARDS и COVID-19 се препоръчват дихателни обеми в диапазон от 4-8 ml/kg изчислена телесна маса при прицелни плато налягания под 30 cm H₂O [4, 5, 17].

Друг ключов инструмент при вентилаторната поддръжка на пациентите с ARDS е позитивното крайноекспираторно налягане (Positive Endexpiratory Pressure, PEEP). Приложението на PEEP повишава дела на аерирания белодробен паренхим и редуцира фракцията на интрапулмоналния дясно-ляв шънт. В рамките на протективната вентилаторна стратегия то противодейства на цикличния рекрутмънт-дерекрутмънт (ателектравма) и редуцира механичния стрес, концентриран на границата между аерирания и деаерирания белодробни региони. На тези позитивни ефекти се противопоставят рискът от статична хиперинфлация на предимно добре аерирания, незасегнати от патологичния процес белодробни региони и потенциалната редуция на сърдечния дебит и общата кислородна доставка. Необходимостта от балансиране на горепосочените позитивни и негативни ефекти определя изключителното значение на адекватното титриране на PEEP. За съжаление, близо 55 години след първото приложение на този вентилаторен инструмент въпросът за оптималните му нива остава дискуссионен.

При пациентите с COVID-19 и умерен или тежък ARDS се препоръчва вентилаторна стратегия с високо PEEP ниво при постоянен мониторинг за ефекта, негативните ефекти и усложненията от приложението му. Като граница между ниските и високите PEEP нива експертите определят PEEP = 10 cm H₂O [4, 5, 17]. При деца стойностите на PEEP зависят от възрастта и телесните размери.

Движещото налягане в дихателните пътища (airway driving pressure, ΔP), дефинирано като разлика между крайноинспираторното плато налягане и крайноекспираторното налягане, е друг важен статичен детерминант на вентилатор-асоциираната белодробна увреда [22]. Наличните към момента доказателства определят като убедително рисков ниво на движещото налягане над 15 cm H₂O. Не на последно място, значително внимание през последното десетилетие се фокусира върху negliжирани до момента динамични детерминанти на негативното въздействие на механичната вентилация. В концепцията за механичната мощност [23] това въздействие освен с параметри като дихателния обем, плато налягането и движещото налягане се асоциира и с динамични фактори като инспираторния поток/пиковото налягане и дихателната честота.

Независимо от продължаващия дебат, към момента липсват убедителни доказателства за съществуването на ясно разграничими ARDS фенотипи при пациентите с COVID-19 [15]. Подчертава се принципната необходимост от прилагане на индивидуализирана вентилаторна стратегия при всеки пациент с ARDS.

При пациенти с COVID-19 и ARDS на механична вентилация се препоръчва консервативна вмес-то либерална инфузионна стратегия [4, 5, 17].

Третото от поредицата проучвания на NHLBI ARDS network (FACTT, [24]) установява сигнификантна редуция на продължителността на механична вентилация при пациенти с ARDS, при които е следвана консервативна инфузионна стратегия. Увеличен брой дни, свободни от вентилация, и скъсяване на престоя в интензивно отделение са отчетени при ARDS пациентите, при които е следвана консерватив-

на инфузионна стратегия и в по-скорошен метаанализ [25]. Препоръката се пренася към пациентите с COVID-19, предвид протичането на заболяването с картината на ARDS и високата честота на сърдечно увреждане, което предразполага към съучастие на хидростатичен компонент в генезата на белодробния оток.

При пациенти на механична вентилация с COVID-19 и тежък ARDS (PaO_2/FiO_2 отношение < 100 mmHg) се препоръчва вентилация в положение по корем (Prone Position, PP) в сеанси с продължителност от минимум 12 часа/денонощие (14-16 ч).

Независимо от теоретичните очаквания, в серия по-стари проучвания при болни с ARDS вентилацията в PP не повлиява сигнификантно изхода от заболяването. В субгрупов анализ на същите проучвания обаче интервенцията редуцира значимо смъртността при продължителност на сеансите над 12 ч/д, както и при пациентите с умерена и тежка форма на синдрома. В същата посока говорят и резултатите от по-ново проучване (PROSEVA, [26]). На тази база през 2017 г. международна група експерти формулира препоръка за вентилация в PP при пациентите с тежка форма на ARDS [27]. Вентилацията в PP крие риск от компрометиране/загуба на инвазивни устройства и декубитални увреди. Препоръчва се към процедурата да се прибегва в отделения с достатъчно обучен персонал (https://www.youtube.com/watch?v=E_6jT9R7WJs).

Препоръчва се приложението на рекрутмънт маньоври при пациенти с COVID-19 на инвазивна механична вентилация, които остават хипоксемични въпреки оптимизиране на протективната вентилаторна стратегия [4, 5].

В серия експериментални и клинични проучвания отварящите налягания на ателектазиралите алвеоли следват гаусово разпределение с различно разположение на медианата при всеки конкретен пациент. Отварянето (присъединяване, recruitment) на тези алвеоли продължава до достигането на много високи, несъвместими с протективната вентилаторна стратегия стойности на наляганията в дихателните пътища. Краткотрайното приложение на високи налягания в дихателните пътища с цел ударно постигане на рекрутмънт е известно като рекрутмънт маньовър (recruitment manoeuvre, RM). В практиката са използвани различни варианти на RM: инспираторни паузи с определена продължителност (обикновено PEEP/CPAP от 35-40 cm H₂O, прилагано за 40 сек), стъпково покачване на PEEP (обикновено от 25 на 35 на 45 cm H₂O в продължение на 1-2 мин), стъпково покачване на инспираторното и експираторното налягане в режим на контролирана по налягане вентилация при постоянно движещо налягане (обикновено стъпково покачване на PEEP от 20 на 30 cm H₂O при постоянно движещо налягане от 15 cm H₂O в продължение на 2 мин). В метаанализ [5] приложението на традиционен RM с поддържане на постоянно ниво на налягането е асоцииран със значимо повишение на преживяемостта, докато стъпков RM, обратно – с повишена смъртност. Необходимо е да се отбележи, че ефектът от приложението на RM често е краткотраен и се задържа само при адекватно титриране на PEEP нивото за избягване на последващия дерекрутмънт. Приложението на RM трябва да бъде мониторирано и маньовърът своевременно прекратен при възникване на усложнения. Възникващите усложнения са най-често свързани с обратимо остро обременяване на дясното сърце или баротравма. В публикуваните проучвания честотата на наблюдаваните усложнения при изпълнение на RM като цяло е ниска.

При болни с COVID-19 на инвазивна механична вентилация трябва да се избягва дисконекция на пациента от вентилатора [17]. При възможност е препоръчително използването на затворени системи за аспирация на секрети от дихателните пътища.

Дисконекцията на пациента от вентилатора е свързана със загуба на PEEP ефект и дерекрутмънт на алвеоли. Освен това разхерметизирането на дихателния кръг крие риск от генериране на инфектиран аерозол и заразяване на медицинския персонал със SARS-Cov-2.

При COVID-19 пациенти с умерен или тежък ARDS ($PaO_2/FiO_2 < 150$ mm Hg) и рефрактерна хипоксемия на фона на оптимизирана вентилация се препоръчва при необходимост миорелаксация. Болусното приложение е с приоритет пред постоянната инфузия на миорелаксант [4, 5, 17]. При персистираща пациент-вентилатор асинхрония, необходимост от дълбока аналгоседация, перси-

стиращо повишение на плато наляганията или вентилация в prone position е допустима постоянна инфузия на миорелаксант с продължителност не повече от 48 часа [4, 5].

Препоръката за постоянна инфузия на миорелаксант през първите денонощия на механична вентилаторна поддръжка при болни с умерен или тежък ARDS е приета [27] след серия проучвания [28], демонстрирали редукция на 90-дневната смъртност. По-ново и по-обхватно проучване (ROSE, [29]) не показва такава асоциация при постоянна инфузия на Cisatracurium.

При COVID-19 пациенти с тежък ARDS и рефрактерна хипоксемия на фона на оптимизирана вентилаторна стратегия и приложение на prone positioning при възможност може да се обмисли приложението на VV ECMO (Veno-Venous Extracorporeal Membrane Oxygenation) [4, 5, 17].

Препоръката се базира на опита с използването на ECMO при предишни пандемични вълни (напр. пандемията от грип H1N1) и при ARDS популацията въобще. Подчертава се, че ECMO трябва да се прилага само от центрове с необходимата инфраструктура, опит и при добре селектирани пациенти.

При деца и новородени с COVID-19 и рефрактерна на конвенционалната механична вентилаторна поддръжка хипоксемия като спасителен маньовър може да се има предвид високочестотна осцилаторна вентилация (High Frequency Oscillatory Ventilation, HFOV). Отново препоръката е за приложение в центрове с опит с тази вентилаторна модалност. HFOV е свързана с висок риск от генериране на инфектиран аерозол.

ЦИРКУЛАЦИЯ

Честотата на острата циркулаторна недостатъчност (шок), развиваща се при пациенти с COVID-19, остава не добре определена и вероятно варира в зависимост от изследваната популация и използваната дефиниция на шок. Най-честите причини за циркулаторна нестабилност при тези пациенти са: развитие на септичен шок в контекста на вирусната и/или на вторична бактериална инфекция, кардиогенен шок в резултат от асоциирана с инфекцията миокардна дисфункция или обструктивен шок при болните с остро белодробно сърце (белодробна тромбоемболия или остро дясно обременяване поради наличната белодробна патология и ефектите на вентилаторната поддръжка). Често етиопатогенезата на синдрома е многофакторна, с един доминиращ и един или няколко допълнителни компонента.

Към настоящия момент нито биологичната логика, нито наличните данни дават основание да се смята, че сепсисът/септичният шок в контекста на COVID-19 се отличават от тези, наблюдавани при други пациенти в интензивното отделение.

През последната година все повече публикации свързват COVID-19 с развитието на сърдечна увреда. Като възможни механизми са сочени: развитието на миокардит, септична миокардна дисфункция, миокардна исхемия (най-често дисбаланс между миокардната кислородна доставка и консумация до степен на 2-ри тип остър миокарден инфаркт), аритмии или тромбоемболични инциденти.

Препоръките за диагноза и терапевтично поведение при пациентите с COVID-19 и циркулаторна нестабилност в голяма степен се екстраполират от общите принципи на поведение, приети в интензивната медицина [30, 31, 32, 33]. При това ефективната терапевтична интервенция изисква насочване към подлежащия патогенетичен механизъм и съответно мултимодален диагностичен и мониторинг подход. Предвид многобройните си преимущества (бърза, неинвазивна, при леглото на болния, предлагаща съчетание от структурна и функционална информация в реално време) ехокардиографията се препоръчва като диагностична модалност на първи избор [33].

За оценка на ефекта от ресусцитацията при пациенти с COVID-19 и шок се препоръчва използването на динамични вместо статични параметри, динамиката на серумните лактатни нива и времето за рекапiliarизация [4, 5, 33].

Аргументите в полза на динамичните параметри за оценка на обемния статус и обемната реактивност идват от серия проучвания в смесени популации критично болни. Най-често използвани динамични параметри в тези проучвания са вариацията на пулсовото налягане, вариацията на ударния обем и промяната на ударния обем при пасивно повдигане на долните крайници [34]. Необходимо е съобразяване с огра-

ниченятия на всеки от прилаганите динамични параметри, като тестът с пасивно повдигане на долните крайници има най-висока чувствителност, специфичност и най-малко лимитиращи фактори. Все още често в клиничната практика обемната реактивност се оценява като циркулаторен отговор на обемна болус. За целта обемният болус се стандартизира като 500 ml балансиран кристалоид, приложен за 10-15 мин, а позитивният отговор се дефинира като покачване на сърдечния дебит с минимум 15%. Предвид риска от течностно натоварване/акумулация тестът с приложение на обемна болус трябва да се счита като последен избор при определяне на обемната реактивност на пациентите с COVID-19.

През последните години резултатите от серия проучвания [35] наложиха като таргет при ресусцитацията на септичния шок ранния клирънс на серумния лактат. Не трябва да се забравя, че при пациенти в септичен шок повишението на серумния лактат освен на циркулаторни фактори би могло да се дължи и на други причини (митохондриална дисфункция, чернодробна недостатъчност, мезентериална исхемия, приложение на бета-агонисти).

При пациенти с централен венозен катетър проследяването на централната венозна сатурация и артерио-венозната разлика в парциалното налягане на въглеродния диоксид остават валидни индикатори за адекватността на сърдечния дебит и глобалния баланс между кислородна доставка и консумация.

В скорошно проучване (ANDROMEDA SHOCK, [36]) ресусцитацията, водена по динамично проследяване на времето за рекапиляризация на нокътното ложе, се асоциира с несигнификантна редуция на смъртността. Методът е прост и не изисква допълнителни инвестиции.

При течностната ресусцитация на пациентите с COVID-19 се препоръчват кристалоидни вместо колоидни разтвори и балансирани (буферирани) вместо небалансирани кристалоиди [4, 5].

Големи обзори и метаанализи, базиращи се на проучвания, проведени в смесени популации на критично болни, не показват разлика в изхода от заболяването при приложението на кристалоиди срещу колоиди и балансирани срещу небалансирани кристалоиди [37, 38]. Препоръката в полза на кристалоидните разтвори произтича от доказателствата за вредни въздействия на някои от наличните колоиди (вж. долу), при по-висока цена и липса на ползи от фаворизирането на последните. Точковата оценка на смъртността и честотата на развитие на остра бъбречна недостатъчност в проучванията, сравняващи ефекта от приложението на кристалоидни разтвори, предполага предимство на балансирани кристалоиди пред физиологичния разтвор.

Не се препоръчва използването на разтвори на хидроксиетилскорбяла (HES) или декстрини при ресусцитацията на пациенти с COVID-19 и шок [4, 5].

Мащабен метаанализ [39], последвал ключовото 6S проучване [40], асоциира приложението на HES с повишен риск от трансфузия (RR = 1.19, 95% CI = 1.02-1.39) и нужда от бъбречнозаместителна терапия (RR = 1.30, 95% CI = 1.14-1.48). Не е отчетена разлика в преживяемостта при използване на кристалоиди срещу HES. Сравнението между кристалоиди и декстрини също не отчита разлика в преживяемостта при наличие на повишен риск от трансфузия в групата, при която са използвани декстрини [37].

При пациенти с COVID-19 и шок като вазопресор от първа линия се препоръчва норадреналин. Не се препоръчва приложението на допамин при наличие на норадреналин [4, 5, 31].

При директно сравнение между норадреналин и допамин систематичен анализ от 2016 г. [41] фаворизира употребата на норадреналин. Приложението на допамин се свързва с повишен риск от поява на аритмии (RR = 2.34, 95% CI = 1.46-3.78). Резултатите от въпросния анализ са залегнали в основата на препоръката от последната ревизия на Surviving Sepsis Campaign инициативата [31].

При липса на норадреналин като алтернативи се препоръчват вазопресин или адреналин. При невъзможност за постигане на таргетното средно артериално налягане като вазопресор от втора линия се препоръчва вазопресин [4, 5, 31].

При липсата на директни сравнения слабата препоръка в полза на посочените алтернативни вазопресори се основава на факта, че те не са показали категорично негативни ефекти в рамките на провеждани до момента клинични проучвания. В добавка, скорошни метаанализи установяват редуцирана честота на предсърдно мъждене и гранична редуция на смъртността при приложение на вазопресин/

вазопресинови аналози [42, 43]. Изборът на конкретен вазопресор зависи допълнително от неговата наличност и профила на страничните му ефекти. Най-честото усложнение при приложението на вазопресин е развитието на акрална исхемия. Инфузията на адреналин се свързва с повишена лактатна продукция и тахикардия.

При пациенти с COVID-19, шок и данни за миокардна дисфункция, при които периферната хипоперфузия персистира въпреки течността ресусцитация и вазопресорната поддръжка, се препоръчва стартирането на добутаминова инфузия вместо ескалиране на дозите на норадреналина [4, 5, 31].

Приложението на добутамин като инотроп от първа линия се подкрепя основно от експертно мнение и физиологични аргументи.

При възрастни пациенти с COVID-19 и шок се препоръчва титриране на вазопресорната поддръжка към таргетно средно артериално налягане 60-65 mm Hg [4, 5, 31, 33].

Сравненията на относително по-ниски с традиционните по-високи таргети за артериалното налягане при критично болни не отчитат разлика в смъртността и честотата на миокардна исхемия или исхемия на крайниците [44, 45]. Прицелът към по-високи стойности на средното артериално налягане се асоциира с по-висока честота на аритмии.

Липсват обективни данни за задаване на таргет на артериалното налягане при деца, но експертното мнение, изведено като препоръка [46], е да се целят стойности между 5-и и 50-и перцентил на нормативните за възрастта.

При възможност при всички пациенти, изискващи вазопресорна поддръжка, се препоръчва инвазивно мониториране на артериалното налягане [4, 31].

Инвазивният мониторинг на артериалното налягане осигурява по-прецизно измерване в реално време и допълнителна възможност за вземане на проби артериална кръв за кръвногазов и лабораторен анализ. Отчита се ниска честота на усложнения, свързани с артериалната канюлация и съответно благоприятно съотношение полза/риск за интервенцията.

При пациенти с COVID-19 и рефрактерен шок, които не получават глюкокортикоиди по друга индикация, се препоръчва приложението на ниска доза глюкокортикоид [4, 5, 31].

Систематичен анализ [47] и клинични препоръки [31] отчитат липсата на значим ефект върху смъртността и честотата на сериозни странични ефекти при приложение на ниски дози глюкокортикоиди при пациенти в септичен шок. Същевременно времето за повлияване на шока, интензивният и болничният престой сигнификантно се скъсяват. За целта се препоръчват 200 mg/d хидрокортизон (постоянна инфузия или фракционирано приложение) или еквивалентна доза друг глюкокортикоид.

МЕДИКАМЕНТИ

Противовирусни медикаменти и имуномодулатори

Счита се, че ходът на COVID-19 се определя патогенетично от два основни процеса. Рано в хода на заболяването доминира активната вирусна репликация и задвижваният от нея адаптивен възпалителен отговор. Очаква се противовирусните медикаменти да имат максимален ефект именно към този етап. В по-късните стадии от развитието на болестта вирусната репликация постепенно стихва, като при част от пациентите се развива дисрегулиран инфламаторен отговор, придобиващ основно значение като двигател на патологичните промени. Интересът към приложението на различни имуномодулаторни интервенции бе породен именно от желанието за овладяване на очаквания хиперинфламаторен отговор. За изминалата повече от година от началото на пандемията се натрупаха много данни, които противоречат на първоначалните предположения за разгръщане на „цитокинова буря“ при пациентите с комплициран ход на COVID-19. Оказа се, че нивата на инфламаторните медиатори при тези пациенти са често много по-ниски от наблюдаваните при критично болни с друга етиология на сепсис (бактериален, микотичен). Същевременно както клиничните наблюдения, така и резултатите от няколко проучвания демонстрират повишена честота на нозокомиални (основно бактериални и гъбични) инфекции при критично болни в късните етапи от развитието на COVID-19. Подобен феномен на имунопарали-

за нередко се наблюдава в интензивните отделения и е концептуализиран като CARS (Compensatory Antiinflammatory Response Syndrome) преди повече от тридесет години от създателите на съвременната теория за сепсиса [48]. Изумително е как само няколко месеца на пандемия накараха хиляди medici по света да загърбят знания и опит, трупани в продължение на десетилетия.

Необходимо е да се отбележи, че към настоящия момент все още не разполагаме с противовирусен медикамент със специфична етиологична насоченост към SARS-Cov-2. Единственият противовирусен препарат, получил спешно одобрение от FDA и EMA, е аденозиновият аналог remdesivir, първоначално разработен за лечение на хепатит С и впоследствие изпитван при ебола и Марбург хеморагична треска. Аналогично, данните за ефекта от приложението на повечето предлагани антиинфламаторни стратегии остават недостатъчни и противоречиви.

В този контекст СЗО уместно формулира препоръка *недоказани медикаменти да не се използват за лечение и профилактика на COVID-19 извън рамките на клинични проучвания* [17].

На този етап препоръките за приложение на противовирусни и имуномодулиращи медикаменти при пациенти с тежко/критично протичане на COVID-19 са:

*При хоспитализирани пациенти с COVID-19, изискващи **конвенционална кислородотерапия**, се препоръчва приложение на:*

- Remdesivir (Veklury) при необходимост от приложение на нискодебитна кислородотерапия [4]
- Remdesivir плюс dexamethasone, когато е необходима ескалация на кислородотерапията [4, 49]

или

- Само dexamethasone при необходимост от ескалация на кислородотерапията и липса на remdesivir или противопоказания за приложението му [4, 17, 49].

*При хоспитализирани пациенти с COVID-19, изискващи **високодебитна кислородотерапия или неинвазивна механична вентилация**, се препоръчва приложение на:*

- Dexamethasone [4, 17, 49]
- Dexamethasone плюс remdesivir [4]
- Добавяне на tocilizumab към *някой от горните режими при наскоро хоспитализирани пациенти с данни за системен възпалителен отговор и/или бързо нарастващи кислородни нужди* [4].

*При хоспитализирани пациенти с COVID-19 на **инвазивна механична вентилация** се препоръчва приложение на:*

- Dexamethasone [4, 17, 49]
- Добавяне на tocilizumab в рамките на 24 часа от приема в интензивно отделение при наскоро хоспитализирани пациенти с данни за системен възпалителен отговор и липса на контраиндикации [4].

Големите рандомизирани проучвания на този етап показват конфликтни резултати относно ефекта от приложението на remdesivir при пациенти с COVID-19. АСТТ-1 проучването (n = 435) демонстрира по-ниска честота на прогресия към HFNO, NIV и инвазивна механична вентилация при пациентите, лекувани с remdesivir в сравнение с плацебо-групата (17 срещу 24%) [50]. При post hoc анализа на данните за субгрупата, изискваща нискодебитна кислородотерапия, се установява по-кратко време за възстановяване (7 срещу 9 дни) и убедително по-нисък риск от летален изход (RR = 0.3, 95%CI = 0.14-0.64). Противно на АСТТ-1, организираното от СЗО проучване Solidarity не демонстрира разлика между терапевтичната и плацебо-групата по отношение на смъртността, риска от прогресия на заболяването и продължителността на болничния престой [51]. Solidarity проучването се критикува заради заложените open-label дизайн и липсата на стандартизация на останалите аспекти от лечението, считано за особено проблемно в рамките на едно мултинационално проучване. На базата на цитираните резултати NIH (National Institutes of Health) препоръчва лечение с remdesivir при пациентите с COVID-19 и нужда от нискодебитна кислородотерапия, докато СЗО не препоръчва приложението на медикамента. Препоръчаната доза на медикамента при пациенти с телесна маса над 40 kg е 200 mg като еднократна натоварваща интравенозна инфузия през първото денонощие, последвано от еднократни инфузии на 100 mg/d за следващите 5-10 дни. За избягване на хипотензия се препоръчва инфузията да бъде с про-

дължителност от 1-2 часа. Препаратът е контраиндициран при доказана свръхчувствителност, бъбречна недостатъчност с креатининов клирънс под 30 ml/min или покачване на серумните трансминази с 5-10 пъти над референтните граници.

Основните доказателства в полза на глюкокортикоидното лечение при пациенти с COVID-19 идват от голямо (n = 6424) британско контролирано рандомизирано проучване (RECOVERY, [52]). Установена е статистически значима редукция на смъртността (RR = 0.82, 95%CI = 0.72-0.94) при COVID-19 пациентите с нужда от кислородотерапия, които са получавали dexamethasone, в сравнение с групата, подложена на стандартно лечение. Интензивността на кислородотерапията/вентилаторната поддръжка в проучването не е уточнена, но се предполага, че ефектът от лечението е най-значим при болните, които са изисквали по-интензивна поддръжка. Необходимо е да се подчертае, че протоколът на проучването залага доза от 6 mg/d dexamethasone, прилагани в продължение на до 10 дни. При липса на конкретни доказателства към момента се приема, че когато препаратът не е наличен, той може да се замени от еквивалентна доза друг глюкокортикоид. Приложението на високи дози глюкокортикоиди в множество по-стари проучвания при септични пациенти е ясно асоциирано с повишена честота на странични ефекти (вкл. развитие на нозокомиални инфекции) и повишена смъртност. В този смисъл всяко приложение на високи дози глюкокортикоиди при пациентите с COVID-19 (често като терапия на отчаянието) може да се счита не само за недоказано, но и за опасно.

Препоръката на NIH за съвместно приложение на глюкокортикоид и remdesivir се основава на теоретични аргументи. Предвид данните от проучвания при други вирусни инфекции (вкл. такива с родствени вируси като MERS) редица експерти изказват опасение, че лечението с глюкокортикоиди би могло да удължи периода на активна репликация на вируса с неблагоприятни въздействия върху хода на заболяването и генериране на мутационен натиск. На тази база се препоръчва съчетанието на dexamethasone с remdesivir при подбрани пациенти, при които лечение с глюкокортикоид се стартира рано в хода на заболяването и при възможност за все още продължаваща вирусна репликация.

Редица малки проучвания от началото на пандемията не установяват ефект от приложението на tocilizumab (Actemra, хуманизирано моноклонално антители срещу IL-6 рецептора) при хоспитализирани пациенти с COVID-19. Всички тези проучвания са с ниска статистическа мощ и включват малък брой пациенти с едновременно приложение на глюкокортикоид. REMAP-CAP проучването (n = 803; 353 лекувани с tocilizumab; 48 лекувани със sarilumab и 402 контролни пациенти) установява значима редукция на смъртността (28 срещу 36%) и повишен брой дни, свободни от вентилаторна и циркулаторна поддръжка (OR = 1.64, 95%CI = 1.25-2.14) при лекуваните с tocilizumab [53]. Рандомизирани са пациенти с бързо влошаване на дихателната функция в рамките на първите 24 часа от приема в интензивно отделение, като средната продължителност на хоспитализация към момента на рандомизацията е била 1.2 дни. Всички пациенти са получавали и лечение с dexamethasone. Проучването е с open-label дизайн и за съжаление, не включва субгрупов анализ на резултатите в зависимост от нуждата от кислородотерапия. Четири хиляди сто и шестнадесет пациенти с хипоксемия и нива на серумния С-реактивен протеин > 75 mg/l в рамките на RECOVERY платформата са претърпели втора рандомизация към tocilizumab. При това е установена сигнификантна редукция на смъртността (29 срещу 33%) в групата, лекувана с tocilizumab. Всички участници в проучването са получавали Dexamethasone и отново не е предоставена информация относно интензивността на кислородотерапията/вентилаторната поддръжка. Предположението, което може да се направи на базата на тези нерафинирани данни, е, че най-вероятният таргетен контингент за приложение на tocilizumab са пациенти със скорошна хоспитализация, показващи бърза прогресия на дихателната недостатъчност и/или данни за хиперинфламаторен отговор. В страните, където off label употребата на медикамента при COVID-19 е приета, се препоръчва еднократна интравенозна доза от 8 mg/kg (максимална 800 mg) при задължително съвместно приложение с dexamethasone. Препаратът е противопоказан при бъбречна недостатъчност с креатининов клирънс под 30 ml/min, чернодробна дисфункция, левкопения, тромбоцитопения и съмнение за съпътстваща бактериална инфекция. Очакван негативен ефект от приложението му е потискане на възпалителния отговор с повишена честота и атипично протичане на вторични инфекции.

В допълнение, АСТТ-2 проучването [54] установява сигнификантно ускорено възстановяване (7 срещу 8 дни), редуциран риск от ескалиране на кислородотерапията/вентилаторната поддръжка, по-ниска честота на сериозни странични ефекти и нови инфекции при групата, лекувана с baricitinib (инхибитор на JAK киназата с основно приложение в ревматологията) плюс remdesivir. Контролната група във въпросното проучване е получавала remdesivir плюс плацебо, като същевременно при никой от пациентите не са прилагани глюкокортикоиди. В субгруповия анализ на данните посочените благоприятни ефекти от експерименталната терапия не се установяват при подгрупата с приложение на конвенционална кислородотерапия. Въз основа на горните резултати NIH [4] и IDSA [49] предлагат при рядката група пациенти с нужда от HFNO/NIV или инвазивна вентилация, при които употребата на глюкокортикоиди е контраиндицирана, да се прилага baricitinib. Наличните към момента данни налагат препаратът да се прилага винаги в съчетание с remdesivir и никога в съчетание с друг имуномодулатор (глюкокортикоиди, tocilizumab). Препоръчваната доза е 4 mg/d перорално в продължение на максимум 14 дни или до дехоспитализацията на пациента. Препаратът е контраиндициран при бъбречна недостатъчност с креатининов клирънс под 30 ml/min, чернодробна дисфункция, анемия, левкопения и лимфопения.

Антибиотици

Отчетената рано в хода на пандемията честота на бактериални коинфекции и суперинфекции при пациентите с COVID-19 варира, но повечето източници сочат развитието на суперинфекция като фактор значително повишаващ смъртността [55, 56]. Това и аналогията с други респираторни вирусни инфекции става причина някои професионални организации да препоръчат ранна и либерална емпирична антибиотична терапия при хоспитализираните пациенти с COVID-19. В по-късни проучвания честотата на бактериалните коинфекции (към момента на хоспитализация) се оценява средно на 5% (3-8%), а тази на суперинфекциите – на около 15% (14-16%) [57, 58]. Същевременно според различни източници между 75 и 90% от всички хоспитализирани COVID-19 пациенти са получавали антибиотично лечение.

Напълно очаквано честотата на суперинфекции при пациентите с COVID-19, лекувани в интензивно отделение, е в горния диапазон на общата докладвана (16-24%) и се асоциира с повишаване на смъртността [58, 59]. Инфекцията със SARS-Cov-2 се определя като независим рисков фактор за развитие на вентилатор-асоциирани инфекции на долния респираторен тракт [59] и придобити в интензивното отделение кръвни инфекции [60]. Спектърът от причинители по последни данни не се отличава съществено от този на нозокомиалните инфекции, наблюдавани в интензивното отделение въобще. Въпреки диагностичните затруднения, някои проучвания отчитат и по-висока честота на гъбични суперинфекции (*Candida*, *Aspergillus*) при интензивните пациенти с COVID-19 [59]. Отбелязва се тенденция към по-висока честота на бактериални суперинфекции при COVID-19 пациентите, лекувани с имуномодулаторни медикаменти (*tocilizumab*, *Anakinra*).

Въз основа на цитираните данни политиката на рестрикция на антибиотичната употреба, особено при пациентите с леко или умерено протичане на заболяването, изглежда напълно обоснована. Предвид по-високата честота и неблагоприятния прогностичен ефект на суперинфекциите при критично болни с COVID-19 решението за стартиране на емпирично антибиотично лечение при този контингент е индивидуално и предполага задълбочен анализ на наличните клинични, образни и лабораторни данни. Като показатели, суспектни за добавена бактериална или микотична инфекция, се сочат наличието на левкоцитоза, неутрофилия, олевяване, повишените нива на серумния прокалцитонин, както и наличието на белодробни инфилтрати (рентгенографски) или зони на консолидация (КАТ) с лобарно разпределение.

Препоръчва се честа преоценка на необходимостта от продължаване, както и ранна деескалация на стартираната в интензивното отделение емпирична антибиотична терапия при пациенти с COVID-19. Вземането на информирани решения в тази посока изисква провеждане на адекватен микробиологичен мониторинг и добра колаборация с болничната микробиологична лаборатория.

Препоръчва се проби за микробиологичен и вирусологичен анализ от долни дихателни пътища на интубирани пациенти с COVID-19 да се вземат посредством сляпа катетърна аспирация [5, 49].

Чувствителността и специфичността на сляпата катетърна аспирация при диагнозата на инфекциите на долния респираторен тракт при интубирани пациенти се доближава до тези на бронхо-алвеоларния лаваж. Сляпата катетърна аспирация е свързана с по-нисък риск от генериране на инфектиран аерозол.

Аналгоседация

При пациентите с COVID-19 на инвазивна механична вентилация, особено през първите денонощия от интензивния престой, тежките нарушения в дихателната механика и белодробния газообмен налагат често приложението на вентилаторни параметри и стратегии (високи РЕЕР нива, ниски дихателни обеми, пермисивна хиперкапния, prone positioning), изискващи по-дълбока аналгоседация. От друга страна, резултатите от редица проучвания ясно асоциират излишно дълбоките нива на аналгоседация с повишен морбидитет, по-дълго приложение на вентилаторна поддръжка и по-продължително интензивно лечение. Видът, дозировката и продължителността на приложение на седативно-хипнотични, аналгетични и др. психоактивни медикаменти са свързани с развитието на редица краткосрочни (циркулаторна и респираторна депресия, делир, потискане мотилитета на гастроинтестиналния тракт) и дългосрочни (опиоидна зависимост, невро-когнитивни нарушения) компликации. В това отношение подходът към критично болните с COVID-19 не се отличава от този към общата интензивна популация. Препоръките за превенция и лечение на болката, агитацията, делира, обездвижването и нарушенията на съня при интензивните пациенти са отлично систематизирани в едноименен документ на Society of Critical Care Medicine (<https://www.sccm.org/ICULiberation/Guidelines>).

Антиромботична терапия

Инфекцията със SARS-Cov-2 се свързва с повишена честота на тромботични/тромбоемболични усложнения и повишени нива на някои коагулационни маркери (фибрин, фибриноген, фибрин-деградационни продукти), тясно корелиращи с маркерите на системния възпалителен отговор. Предполага се, че механизмът на имунотромбоза играе съществена роля в генезата на патологичните нарушения в белия дроб [61].

Честотата на симптоматична венозна тромбоемболия (ВТЕ), отчетена в метаанализ при хоспитализирани пациенти с COVID-19, е 14.1% [62]. В проучвания при критично болни с COVID-19 стойностите на този показател варират между 16 и 79%, като най-често докладвани са честоти от порядъка на 25-30%. За сравнение, в исторически контроли (пациенти без COVID-19) при хоспитализирани и съответно интензивно болни на тромбoproфилактика симптоматична ВТЕ е регистрирана в 0.3-1% и в 5-16% от случаите [4].

При възрастни с умерено, тежко или критично протичане на COVID-19 и липса на противопоказания се препоръчва стандартна тромбoproфилактика [4, 5, 17, 63].

Приложението на нискомолекулен хепарин (напр. Енохараин 40 mg или Dalteparin 5000 IU еднократно дневно) се предпочита поради профила на страничните ефекти и фармакокинетични преимущества в сравнение с нефракционирания хепарин. При бъбречна недостатъчност с креатининов клирънс под 30 ml/min/1.73 m² се препоръчва нефракциониран хепарин или редукция на дозата на нискомолекулен хепарин (напр. Енохараин 20 mg или Dalteparin 2500 IU еднократно дневно) [63].

Единствените проспективни данни, сравняващи приложението на терапевтични срещу профилактични дози антикоагулант при болни с COVID-19 към момента идват от три международни проучвания: ATTACC [64], ACTIV-4 [65] и цитираното REMAP-CAP. Резултатите от междинния анализ на данните от тези проучвания показват, че приложението на терапевтична антикоагулация при критично болни с COVID-19 не повлиява нуждата от органна поддръжка (HFNO, инвазивна механична вентилация, пресорна циркулаторна поддръжка и ЕСМО), но се асоциира с повишена честота на кръвене (3.1% срещу 2.4%). За разлика от това в групата хоспитализирани пациенти без необходимост от интензивно лечение се отчита позитивен ефект по отношение на нуждата от органна поддръжка и преживяемостта при ниски нива на кръвене и в двете групи (1.9% срещу 0.9%). Някои експерти предполагат, че въпросният позитивен сигнал би могъл да се дължи на допълнителни имуномодулаторни ефекти на хепарина при пациентите с по-леко протичане на заболяването. Подчертава се необходимостта от провеждане на нови насочени клинични проучвания.

Поради липса на достатъчно данни на настоящия етап се препоръчва придържане към общоприетите индикации и дози на тромبوпрофилактика при педиатрични пациенти [4, 63].

Препоръките за тромبوпрофилактика при бременни с COVID-19 показват известна вариация. NIH [4] препоръчва приложение на стандартни дози нефракциониран или нискомолекулен хепарин при всички бременни с COVID-19, независимо от тежестта на заболяването. В австралийските препоръки се насърчава насочена оценка на тромботичния риск при хоспитализацията на бременни с COVID-19. Допуска се приложение на интермедиерни дози антикоагулант при бременните с рискови фактори или тежко/критично протичане на заболяването [63]. Препоръката се обосновава с а priori високия тромботичен риск при бременни с остра инфекция.

При пациентите с COVID-19 към момента липсват достатъчно доказателства за генериране на препоръка в полза на или против активното търсене на дълбока венозна тромбоза (ДВТ), както и по отношение на насочването на антикоагулантната терапия по резултати от изследването на определени коагулационни маркери [4].

Честотата на ДВТ, установена посредством активен скрининг (напр. ехография на дълбоките вени на долните крайници) значително надвишава тази на симптоматичната ВТЕ както при исторически контроли, така и при изследваните пациенти с COVID-19. Проучванията, провеждани преди COVID-19 пандемията, никога не са доказвали, че активното търсене на ДВТ повлиява честотата на тромбоемболичните усложнения.

Важно е да се отбележи, че при пациенти с ARDS (вкл. в контекста на COVID-19) КАТ ангиографското изследване често регистрира сегментни/субсегментни тромбози като проява на основния патологичен процес, а не като резултат от немасивна БТЕ.

Малко едноцентрово рандомизирано проучване установява, че приложението на терапевтична доза антикоагулант при вентилирани пациенти с COVID-19 и нива на серумните D-димери > 1000 mcg/ml е свързано с повишение на PaO₂/FiO₂ отношението без ефект върху преживяемостта [66]. Необходима е оценка на хипотезата в по-големи и адекватно конструирани проспективни рандомизирани проучвания.

Пациенти с COVID-19, които получават антикоагулантна или антиагрегантна терапия по повод на придружаващо заболяване, трябва да продължат приема на предписания медикамент при липса на контраиндикации [4, 63].

При хоспитализирани пациенти с COVID-19 и рязко влошаване на дихателния, циркулаторния, неврологичния статус или при остра локализирана загуба на периферната перфузия възможността за тромбоемболично усложнение трябва активно да се изключи/потвърди [4].

Специфично усложнение при приложението на аденовирусните векторни SARS-Cov-2 ваксини е развитието на т. нар. ваксинално индуцирана имунна тромбоцитопения (Vaccine Induced Immune Thrombocytopenia, VIIT). Отчитаната към момента честота на VIIT варира от 1/90 000 ваксинации в Германия до 1/25 000 в Дания, като по-често засегнати са жени на възраст под 40 г. Предполага се, че патогенезата на усложнението е сходна с тази на хепарин-индуцираната тромбоцитопения и се обуславя от индукцията на автоантитела, насочени към неоантиген с участието на тромбоцитния фактор 4. Характерни клинични прояви са: развитие на тромбози с атипична локализация (мозъчни венозни синуси, спланхникус), тромбоцитопения (< 150 G/l), силно повишени нива на серумните D-димери (> 4000 mcg/ml), често редуцирани фибриногенови нива (< 1 g/l) и позитивни антифактор 4 антитела (HIT ELISA). Терапевтичният подход, възприет на този етап във Великобритания, включва приложението на интравенозен имуноглобулин, директни тромбинови инхибитори (Argatroban) и евентуално плазмафереза при рефрактерните случаи. Причината за възникването на синдрома остава неясна.

Лекарствени взаимодействия

Съобразяването с потенциала за възникване на нежелани лекарствени взаимодействия е неизменна част от добрия стандарт на интензивно лечение. Университетът в Ливърпул поддържа много добър online справочник на потенциални взаимодействия между медикаменти, често прилагани при пациентите с COVID-19 (<https://www.covid19-druginteractions.org/checker>).

СПЕЦИФИЧНИ ПРОБЛЕМИ

COVID-19 асоцииран мултисистемен инфламаторен синдром при деца

Епидемиологичните проучвания показват много по-ниска честота на тежко/критично протичане на COVID-19 при деца и новородени. Независимо от това, в редки случаи е възможно заболяването в тази възрастова група да наложи прием в интензивно отделение. Като рискови контингенти на този етап се считат педиатричните пациенти с тежка имunosупресия или наличие на хронично кардио-респираторно страдание.

COVID-19 асоциираният мултисистемен инфламаторен синдром при деца (Pediatric Multisystem Inflammatory Syndrome temporarily associated with COVID-19, PIMS-TS, или PIMS) е една от редките потенциални причини за прием в интензивно отделение на деца с COVID-19. Синдромът протича с картината на фебрилитет, повишени нива на инфламаторните маркери, хипотензия, хипоксемия, прояви на мултисистемна възпалителна реакция и органна дисфункция. При част от засегнатите пациенти е възможно частично или пълно припокриване с критериите за диагноза на синдрома на Кавазаки. Децата с подозрение за PIMS следва да бъдат насочени за лечение към педиатричен център с възможност за осигуряване на интензивно лечение. Повече информация относно диагностичните критерии и терапевтичния подход към заболяването могат да бъдат намерени на сайта на Royal College of Pediatrics and Child Health (<https://www.rcpch.ac.uk/resources/paediatric-multisystem-inflammatory-syndrome-temporarily-associated-covid-19-pims-guidance>).

Налице са единични съобщения за възрастни пациенти, при които е наблюдавана сходна клинична картина, означавана като мултисистемен инфламаторен синдром при възрастни (Multisystem Inflammatory Syndrome in adults, MIS-A). Посочват се следните критерии за диагноза на синдрома [4]:

- тежко заболяване, налагащо хоспитализация при пациент над 21 г.
- настояща или минала инфекция със SARS-Cov-2
- повишени серумни нива на инфламаторни маркери (CRP, D-димери, феритин, IL-6)
- липса на респираторно засягане
- липса на алтернативна диагноза.

Препоръчаната терапия при пациентите с MIS-A на този етап се припокрива с тази при PIMS (интравенозен имуноглобулин, глюкокортикоиди, IL-6 антагонисти), като повечето от засегнатите са показали благоприятно развитие.

Post Intensive Care синдром (PICS)

Терминът Post Intensive Care синдром е събирателен и описва комплекс от дългосрочни нарушения, наблюдавани при пациенти обикновено след продължително интензивно лечение по повод на тежко протичащо критично заболяване. Основните прояви на синдрома са свързани с редукция на функционалния резерв (в т. ч. припокриване със синдрома на невромиопатия на критичното заболяване) и спектър от когнитивни и психични нарушения (нарушения на съня, тревожност, депресия, посттравматично стресово разстройство). Етиологията и патогенезата на синдрома са многофакторни и показват корелация с тежестта на заболяването и степента на инвазивност на прилаганата органна поддръжка (особено продължителната апаратна вентилация и инопресорната поддръжка). Като допълнителни рискови фактори се сочат възрастта и наличието на придружаваща патология, приложението на някои медикаменти и продължителната имобилизация. Счита се, че редица мерки, като оптимизиране на органната поддръжка, оптимизиране на аналгоседацията и приложението на антипсихотици, ранна рехабилитация, избягване на сензорна депривация, биха довели до редукция на риска от развитие на PICS. Както пациентите с PICS, така и техните близки се нуждаят от адекватна психологическа подкрепа и проследяване. Предвид тежестта на заболяването не е учудващ фактът, че случаи на PICS се докладват и при пациенти с COVID-19, оцелели след продължително интензивно лечение.

*Доц. д-р Георги Георгиев, дм
Проф. д-р Стоян Миланов, дм*

Библиография

1. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*, 2020. doi: 10.1001/jama.2020.2648.
2. Livingston E, Bucher K. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Italy. *JAMA*, 2020.
3. Bandyopadhyay S et al. Infection and mortality of healthcare workers worldwide from COVID-19: a systematic review. *BMJ*, 2020. <http://dx.doi.org/10.1136/bmjgh-2020-003097>.
4. NIH coronavirus disease 2019 (COVID-19) treatment guidelines. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>
5. Alhazzani W et al. Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) *Intensive Care Med*, 2020. doi: 10.1007/s00134-020-06022-5.
6. Lewis SR, Butler AR et al. Videolaryngoscopy versus direct laryngoscopy for adult patients requiring tracheal intubation: a Cochrane Systematic Review. *Br J Anaesth*, 2017, 119: 369-383.
7. Lewis SR, Butler AR et al. Videolaryngoscopy versus direct laryngoscopy for adult patients requiring tracheal intubation. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016, 11: CD011136.
8. Russell TM, Hormis A, Rotherham NHSFT. Should the Glidescope video laryngoscope be used first line for all oral intubations or only in those with a difficult airway? A review of current literature. *J Perioper Pract*, 2018, 28: 322-333. <https://www.elsevier.com/locate/S0959268818300000>
9. <https://www.elsevier.com/locate/S0959268818300000>
10. Gilbert-Kawai E et al. Permissive hypoxaemia versus normoxaemia for mechanically ventilated critically ill patients. doi.org/10.1002/14651858.CD009931.pub2.
11. Chu DK, Kim LH et al. Mortality and morbidity in acutely ill adults treated with liberal versus conservative oxygen therapy (IOTA): a systematic review and meta-analysis. *Lancet*, 2018, 391:1693-1705.
12. Barrot L, Asfar P, Mauny F et al. Liberal or Conservative Oxygen Therapy for Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med*, 2020, 382: 999.
13. Rochweg B et al. The role for high flow nasal cannula as a respiratory support strategy in adults: a clinical practice guideline. *Intensive Care Med*, 2020. doi.org/10.1007/s00134-020-06312-y.
14. Ni YN, Luo J, Yu H et al. The effect of high-flow nasal cannula in reducing the mortality and the rate of endotracheal intubation when used before mechanical ventilation compared with conventional oxygen therapy and noninvasive positive pressure ventilation. A systematic review and meta-analysis. *Am J Emerg Med*, 2018, 36: 226-233.
15. Gattinoni L et al. COVID-19 pneumonia: different respiratory treatment for different phenotypes? *Intensive Care Med*, 2020. DOI 10.1007/s00134-020-06033-2.
16. Ahazzani W et al. Surviving Sepsis Campaign Guidelines on the Management of Adults With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in the ICU: First Update. *Crit Care Med*, 2021. DOI: 10.1097/CCM.0000000000004899.
17. WHO. COVID-19 Clinical management: living guidance. <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-clinical-2021-1>.
18. Acute Respiratory Distress Syndrome The Berlin Definition. *JAMA*. 2012;307(23):2526-2533. doi:10.1001/jama.2012.5669.
19. Brower RG, Matthay MA, Morris A et al. Acute Respiratory Distress Syndrome. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*, 2000, 342: 1301-1308.
20. Walkey AJ, Goligher EC, Del Sorbo L et al. Low Tidal Volume versus Non-Volume-Limited Strategies for Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome. A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Am Thorac Soc*, 2017, 14: S271-S279.
21. Yasuda H, Nishimura T, Kamo T et al. Optimal plateau pressure for patients with acute respiratory distress syndrome: a protocol for a systematic review and meta-analysis with meta-regression. *BMJ Open*, 2017, 7: e015091.
22. Amato M et al. Driving Pressure and Survival in the Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med*, 2015. DOI: 10.1056/NEJMsa1410639.
23. Gattinoni L et al. Ventilator-related causes of lung injury: the mechanical power. *Intensive Care Med*, 2016,42, 1567-1575.
24. The National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) a Clinical Trials Network. Comparison of Two Fluid-Management Strategies in Acute Lung Injury. *N Engl J Med*, 2006. DOI: 10.1056/NEJMoa062200.
25. Silveresides JA, Major E, Ferguson AJ et al. Conservative fluid management or dereuscitation for patients with sepsis or acute respiratory distress syndrome following the resuscitation phase of critical illness: a systematic review and metaanalysis. *Intensive Care Med*, 2017, 43: 155-170.
26. Fan E et al. An Official American Thoracic Society/European Society of Intensive Care Medicine/Society of Critical Care Medicine Clinical Practice Guideline: Mechanical Ventilation in Adult Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med*, 2017. doi.org/10.1164/rccm.201703-0548ST.
27. Guerin C et al. Prone Positioning in Severe Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med*, 2013. DOI: 10.1056/NEJMoa1214103.

28. Alhazzani W, Alshahrani M, Jaeschke R et al. Neuromuscular blocking agents in acute respiratory distress syndrome: a systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials. *Crit Care*, 2013, 17: R43.
29. Moss M, Huang DT, Brower RG et al. National Heart L, Blood Institute PCTN. Early Neuromuscular Blockade in the Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med*, 2019, 380: 1997-2008.
30. Singer M et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*, 2016. doi:10.1001/jama.2016.0287.
31. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. *Intensive Care Med*, 2017;43(3):304-377.
32. Weiss SL, Peters MJ, Alhazzani W et al. Surviving Sepsis Campaign international guidelines for the management of septic shock and sepsis-associated organ dysfunction in children. *Intensive Care Med*, 2020;46(Suppl. 1):10-67.
33. Cecconi M et al. Consensus on circulatory shock and hemodynamic monitoring. Task force of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med*, 2014. DOI 10.1007/s00134-014-3525-z.
34. Bednarczyk JM, Fridfinnson JA, Kumar A et al. Incorporating Dynamic Assessment of Fluid Responsiveness Into Goal-Directed Therapy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Crit Care Med*, 2017, 45: 1538-1545.
35. Pan J, Peng M, Liao C et al. Relative efficacy and safety of early lactate clearance-guided therapy resuscitation in patients with sepsis: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98: e14453.
36. Hernandez G et al. Effect of a Resuscitation Strategy Targeting Peripheral Perfusion Status vs Serum Lactate Levels on 28-Day Mortality Among Patients With Septic Shock: The ANDROMEDA-SHOCK Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 2019, 321: 654-664.
37. Lewis SR, Pritchard MW, Evans DJ et al. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill people. *Cochrane Database Syst Rev*, 2018, 8: CD000567.
38. Antequera Martin AM, Barea Mendoza JA, Muriel A et al. Buffered solutions versus 0.9% saline for resuscitation in critically ill adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*, 2019, 7: CD012247.
39. Lewis SR, Pritchard MW, Evans DJ et al. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill people. *Cochrane Database Syst Rev*, 2018, 8: CD000567.
40. Perner A et al. Hydroxyethyl Starch 130/0.42 versus Ringer's Acetate in Severe Sepsis. *N Engl J Med*, 2012. DOI: 10.1056/NEJMoa1204242.
41. Gamper G, Havel C, Arrich J et al. Vasopressors for hypotensive shock. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016, 2: CD003709.
42. Honarmand K et al. Canadian Critical Care Society clinical practice guideline: The use of vasopressin and vasopressin analogues in critically ill adults with distributive shock. *Can J Anaesth*, 2020, 67: 369-376.
43. McIntyre WF, Um KJ, Alhazzani W et al. Association of Vasopressin Plus Catecholamine Vasopressors vs Catecholamines Alone With Atrial Fibrillation in Patients With Distributive Shock: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*, 2018, 319: 1889-1900.
44. Lamontagne F et al. Effect of Reduced Exposure to Vasopressors on 90-Day Mortality in Older Critically Ill Patients With Vasodilatory Hypotension: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 2020. doi: 10.1001/jama.2020.0930.
45. Lamontagne F et al. Pooled analysis of higher versus lower blood pressure targets for vasopressor therapy septic and vasodilatory shock. *Intensive Care Med*, 2018, 44: 12-21.
46. Scott LW et al. Surviving sepsis campaign international guidelines for the management of septic shock and sepsis-associated organ dysfunction in children. *Intensive Care Med*, 2020, 46:10-67.
47. Rygard SL et al. Low-dose corticosteroids for adult patients with septic shock: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Intensive Care Med*, 2018, 44: 1003-1016.
48. Bone RC et al. Definitions for Sepsis and Organ Failure and Guidelines for the Use of Innovative Therapies in Sepsis. *Chest*, 1992. DOI:https://doi.org/10.1378/chest.101.6.1644.
49. Bhimraj A et al. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19. www.idsociety.org/COVID19guidelines.
50. Beigel J et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 – Final Report. *N Engl J Med*, 2020, DOI: 10.1056/NEJMoa2007764.
51. WHO Solidarity trial consortium. Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 – Interim WHO Solidarity Trial Results. *N Engl J Med*, 2020, DOI: 10.1056/NEJMoa2023184.
52. The RECOVERY collaborative group. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med*, 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa2021436.
53. The REMAP-CAP investigators. Interleukin-6 Receptor Antagonists in Critically Ill Patients with Covid-19. *N Engl J Med*, 2021. DOI: 10.1056/NEJMoa2100433.
54. Kalil AC et al. Baricitinib plus Remdesivir for Hospitalized Adults with Covid-19. *N Engl J Med*, 2021. DOI: 10.1056/NEJMoa2031994.
55. Zhou F et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*, 2020. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3).

56. Cao J et al. Clinical Features and Short-term Outcomes of 102 Patients with Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis*, 2020. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa243>.
57. Langford BJ et al. Bacterial co-infection and secondary infection in patients with COVID-19: a living rapid review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*, 2020. DOI: 10.1016/j.cmi.2020.07.016.
58. <https://www.tarmn.org/covid>.
59. Mussuza JS et al. Prevalence and outcomes of co-infection and superinfection with SARS-CoV-2 and other pathogens: A systematic review and meta-analysis. <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0251170>.
60. Rouze A et al. Relationship between SARS-CoV-2 infection and the incidence of ventilator-associated lower respiratory tract infections: a European multicenter cohort study. *Intensive Care Med*, 2021. doi: 10.1007/s00134-020-06323-9.
61. Grasselli G et al. Pathophysiology of COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome: a multicentre prospective observational study. *Lancet*, 2020. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30370-2](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30370-2).
62. Nopp S, Moik F, Jilma B et al. Risk of venous thromboembolism in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Res Pract Thromb Haemost*, 2020. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33043231>.
63. Australian National COVID-19 Clinical Evidence Taskforce. <https://covid19evidence.net.au/>
64. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04372589>.
65. <https://www.nih.gov/news-events/news-releases/nih-activ-trial-blood-thinners-pauses-enrollment-critically-ill-covid-19-patients>.
66. Lemos ACB, do Espirito Santo DA, Salvetti MC et al. Therapeutic versus prophylactic anticoagulation for severe COVID-19: a randomized Phase II clinical trial (HESACOVID). *Thromb Res*, 2020;196:359-366. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32977137>.

ПРИЛОЖЕНИЕ 1

АНТИБИОТИЧНА ТЕРАПИЯ ПРИ ПАЦИЕНТИ С COVID-19

I. Индикации: Пациенти с COVID-19 получават емпирична антибиотична терапия при [1, 2, 3, 4]:

1. Наличие на имунокомпрометиращо състояние (малигнено хематологично заболяване, след костномозъчна трансплантация, онкоболни на химиотерапия, СПИН, вродени имунодефицити или продължителна кортикостероидна или имunosупресивна терапия),

и/или

2. **Задължително условие:** Умерено тежко протичане на болестта (симптоматични, $SpO_2 = 93-95\%$ при дишане на атмосферен въздух) или тежко ($SpO_2 < 93\%$ при дишане на атмосферен въздух, $PaO_2/FiO_2 < 300$ mm Hg на фона на кислородотерапия, дихателна честота над 30/мин)

+ **минимум две от следните условия:**

2.1. Обосновано *клинично подозрение* за бактериална ко-/суперинфекция (напр. гнойна експекторация, локализирана физикална находка на белодробен инфилтрат). Наличието на фебрилитет не е достатъчно условие за стартиране на антибиотична терапия!

2.2. Данни от *образните изследвания*, съмнителни за бактериална пневмония (лобарна консолидация на гръдна рентгенография, КАТ).

2.3. *Инфламаторни маркери* с по-висока специфичност за доказване на бактериална инфекция (неутрофилия, повишени нива на серумен прокалцитонин). Повишените нива на С-реактивен протеин не могат да се считат за такъв маркер.

II. Начало на антибиотичната терапия: При предполагаема или доказана вторична бактериална пневмония антибиотичната терапия започва максимално бързо, в рамките на 4 часа след поставяне на диагнозата [1, 5].

III. Преди започване на емпиричната антибиотична терапия: При пациентите, за които се стартира емпирична антибиотична терапия, е препоръчително (суспекция за придобита в обществото пневмония) и задължително (суспекция за нозокомиална пневмония) вземането на *проби за микробиологично изследване* от дихателни пътища (хрчка, индуцирана хрчка, трахеален аспират) [1, 6]. Хемокултури – две в рамките на 24 ч, се вземат по преценка на лекуващия лекар, главно при тежко протичане. По преценка се взема и изпраща хрчка, ендотрахеален аспират или БАЛ за молекулярно-генетично изследване с FilmArray панел за пневмонии.

IV. След излизане на резултата от микробиологичното изследване, при необходимост, антимикробната терапия се модифицира съответно и при възможност се деескалира (превключване към максимално тясноспектрна антибиотична терапия и монотерапия) [2, 6].

V. Преоценка: Необходимостта от продължаване на антибиотичната терапия или евентуалната ѝ промяна се преоценява в рамките на 5 дни на базата на клиничното протичане, динамиката в рентгенографската находка, инфламаторните маркери и резултата от микробиологичното изследване. Обсъжда се възможността за превключване от парентерална към перорална форма на приложение на антибиотика [2, 6].

VI. Продължителност на антибиотичната терапия: 5-10 дни (минимум 5 дни), до клинично стабилизиране на състоянието на пациентите [1, 6].

VII. Препоръчителни режими за **емпирична антимикробна терапия при пациенти с придобита в обществото пневмония** [6, 8, 9, 10, 11]:

Вероятна етиология	Без съпътстващи заболявания	При съпътстващи заболявания
S. pneumoniae, H. influenzae, Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia pneumoniae, Klebsiella pneumoniae, Legionella pneumophyla	Amoxicillin 3 x 1g или Doxycyclin 0.2 g първи ден, 0.1 g/d след това	Amipicillin/Sulbactam 4 x 1.5-3 g/ден или Amoxicillin/Clavulanic acid 2 x 1 g/ден, или Cefuroxime 2 x 0.5 g/ден + макролид: Clarithromycin 2 x 0.5 g/ден или Azythromycin 0.5 g/ден, или Doxycyclin 1-2 x 0.1 g/ден Алтернатива: монотерапия с дихателен хинолон (Levofloxacin 0.5-1 g/ден или Moxifloxacin 0.4 g/ден)

VIII. Препоръчителни режими за **емпирична антимикробна терапия при пациенти с нозокомиална пневмония (HAP, VAP)** [5, 7, 8, 9, 10, 11]:

Вероятна етиология	Тежест на инфекцията	Антибиотици
A. baumannii, P. aeruginosa, Klebsiella pneumoniae и др. Enterobacteriaceae, вкл. ESBL(+) и CarbaR, Burkholderia cepacia, Stenotrophomonas maltophilia, S. aureus, Legionella pneumophila	Средно тежка пневмония без висок риск от антимикробна резистентност	Amipicillin/Sulbactam 4 x 1.5-3.0 g/ден i.v. или Amoxicillin/Clavulanic acid 2 x 1 g/ден i.v. + макролид Clarithromycin 2 x 0.5 g/ден i.v., или Azithromycin 0.5 g/ден i.v. или Монотерапия с респираторен хинолон: Levofloxacin 1-2 x 0.5 g/ден i.v. или Moxifloxacin 0.4 g/ден i.v.
	Тежка пневмония с висок риск от антимикробна резистентност	Piperacillin/Tazobactam 3-4 x 4.5 g/ден i.v. или Cefoperazone/Sulbactam 2-4 x 2 g/ден i.v. + респираторен хинолон: Levofloxacin 1-2 x 0.5 g/ден i.v. или Moxifloxacin 0.4 g/ден i.v. Алтернатива: Меропенем 3 x 1-2 g/ден i.v. + респираторен хинолон: Levofloxacin 1-2 x 0.5 g/ден i.v. или Moxifloxacin 0.4 g/ден i.v.

IX. При неповлияване на симптомите от включената терапия или влошаване на състоянието на пациента да се мисли за **ковид-асоцирана белодробна аспергилоза или други вторични микотични инфекции** [4, 12]. При съмнение да се изпратят в лабораторията по микробиология за скрининг за микотична суперинфекция подходящи материали: трахеален аспират, БАЛ, хемокултури, гърлен секрет, урина, фецес, централен венозен катетър, други. При наличие на клинични и рентгенологични данни, суспектни за белодробна аспергилоза, е препоръчително да се започне емпирично лечение, преди излизане на резултатите от микробиологичните изследвания.

X. Препоръчителни режими за емпирична антимикробна терапия при деца

Освен при индикациите, посочени в точка I, антибиотици може да се предпишат емпирично и при деца с мултисистемен инфламаторен синдром (MIS-C) за лечение на потенциален сепсис, докато се изчакват резултатите от микробиологичното изследване.

Препоръчителни режими за емпирична антимикробна терапия при деца с **придобита в обществото пневмония** [2, 8, 11, 13]:

Вероятна етиология	Средно тежка пневмония	Тежка пневмония
S. pneumoniae, H. influenzae, Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia pneumoniae, Klebsiella pneumoniae, S. aureus	Амоксицилин 2-3 x 45 mg/kg/ден или (непълно ваксинирани) Амоксицилин/Clavulanic acid 2 x 45 mg/kg/ден (отнесено към амоксицилин) ± Clarithromycin 2 x 10 mg/kg/ден	Amipicillin/Sulbactam 3 x 50-75 mg/kg/ден или Amoxicillin/Clavulanic acid 2 x 45 mg/kg/ден или Cefuroxime 3 x 20-40 mg/kg/ден, или Cefepime 3 x 50 mg/kg/ден + Clarithromycin 2 x 10 mg/kg/ден или Doxycycline 2-4 mg/kg/ден при деца > 7 год.

Препоръчителни режими за емпирична антимикробна терапия при деца с **нозокомиална пневмония (НАР, VAP)** [2, 8, 11, 14]:

Вероятна етиология	Тежест на инфекцията	Антибиотици
A. baumannii, P. aeruginosa, Klebsiella pneumoniae и др. Enterobacteriaceae вкл. ESBL (+) и Carba R, Burkholderia cepacia, Stenotrophomonas maltophilia, S. aureus	Средно тежка пневмония, без висок риск от антимикробна резистентност	Amipicillin/Sulbactam 3-4 x 50-75 mg/kg/ден i.v. или Amoxicillin/Clavulanic acid 3 x 30 mg/kg/ден i.v. + Clarithromycin 2 x 10 mg/kg/ден i.v. или Doxycycline 2-4 mg/kg/ден при деца > 7 год.
	Тежка пневмония, с висок риск от антимикробна резистентност	Cefoperazone/Sulbactam 2 x 80 mg/kg/ден i.v. + Amikacin 15 mg/kg/ден i.v. или Piperacillin/Tazobactam 4 x 100 mg/kg/ден i.v. ± Amikacin 15 mg/kg/ден i.v., или Meropenem 3 x 40 mg/kg/ден ± Amikacin 15 mg/kg/ден i.v., или респираторен хинолон: Levofloxacin 8 mg/kg/ден i.v. ± Amikacin 15 mg/kg/ден i.v.

Библиография

- NICE COVID-19 rapid guidelines. PharmacoEcon Outcomes News. 2021;877(1):33. doi: 10.1007/s40274-021-7682-3. Epub 2021 May 1. PMID: 33948079; PMCID: PMC8085796.
- Антибиотична политика на УМБАЛСМ „Н. И. Пирогов“ за емпирична и дефинитивна антибактериална терапия 2021-2022 г., приета на заседание на Комисията по лекарствена политика от 19.10.2021 г. и утвърдена от Изпълнителния Директор на УМБАЛСМ „Н. И. Пирогов“ ЕАД.
- Falcone M, Tiseo G, Giordano C et al. Predictors of hospital-acquired bacterial and fungal superinfections in COVID-19: a prospective observational study. J Antimicrob Chemother. 2020 Dec 29. doi: 10.1093/jac/dkaa 530.
- ESCMID COVID-19 living guidelines: drug treatment and clinical management. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2021.11.007>.
- Sharifipour E, Shams S et al. Evaluation of bacterial co-infections of the respiratory tract in COVID-19 patients admitted to ICU. BMC Infectious Diseases volume 20BD.
- Huttner, Catho G, JPano-Pardo R et al. COVID-19: don't neglect antimicrobial stewardship principles! Clin Microbiol Infect. 2020; 26(7): 808-810. doi: 10.1016/j.cmi.2020.04.024.
- Musuza JS, Watson L, Parmasad V et al. Prevalence and outcomes of co-infection and superinfection with SARS-CoV-2 and other pathogens: A systematic review and meta-analysis. PloS one, 2021. <https://doi.org/10.1371/>.
- Feldman C, Anderson R. The role of co-infections and secondary infections in patients with COVID-19. Pneumonia, 2021, 13.
- Buetti N, Mazzuchelli T, Priore EL et al. Early administered antibiotics do not impact mortality in critically ill patients with COVID-19. J Infect, 2020, 81(2), e148-e149.
- Garcia-Vidal C, Sanjuan G, Moreno-García E et al. Incidence of co-infections and superinfections in hospitalized patients with COVID-19: a retrospective cohort study. Clin Microbiol Infect, 2022, 27(1), 83-8.
- Справочник за емпирична антимикробна терапия на УМБАЛСМ „Н. И. Пирогов“ ЕАД, 2017 г.
- Rawson TM, Wilson RC, Holmes A et al. Understanding the role of bacterial and fungal infection in COVID-19. Clin Microbiol Infect. 2021; 27(1): 9-11. doi: 10.1016/j.cmi.2020.09.025.
- Tannous R, Haddad RN, Torbey P-H. Management of community-acquired pneumonia in pediatrics: Adherence to clinical guidelines. Front. Pediatr. 2020. <https://doi.org/10.3389/fped.2020.00302>.
- Jiang L, Mu D, Zhang L et al. Antibiotics for hospital-acquired pneumonia in children. Cochrane Database. Syst Rev. 2019, (3); CD012.

ПРИЛОЖЕНИЕ 2 АНТИВИРУСНА ТЕРАПИЯ ПРИ ПАЦИЕНТИ С COVID-19

1. Лечение на пациенти с COVID-19 в амбулаторни условия

Приблизително 80% от пациентите с COVID-19 имат леко заболяване, което не налага медицинска намеса или хоспитализация. Повечето пациенти с лека форма на COVID-19 могат да се лекуват в амбулаторни условия или у дома. Пациенти с умерен COVID-19 (тези с вирусна пневмония, но без хипоксемия) или тежък COVID-19 (тези с диспнея, хипоксемия или белодробни инфилтрати > 50%) се нуждаят от лична оценка и внимателно наблюдение, тъй като белодробното заболяване може да прогресира бързо и изискват хоспитализация. Тези пациенти може да са кандидати за лечение с моноклонални антитела срещу SARS-CoV-2 – перорални или еднократни интравенозни антивирусни препарати.

1) Nirmatrelvir/Ritonavir: комбинирана терапия с търговска марка Paxlovid, антивирусно лекарство, протеазен инхибитор на SARS-CoV-2, действащ в началната фаза, по време на вирусната репликация. За спешно лечение на лек до умерен COVID-19 при възрастни и деца на възраст ≥ 12 години и тегло ≥ 40 kg), с положителна проба за SARS-CoV-2, изложени на висок риск от прогресия до тежък COVID-19 и хоспитализация.

Nirmatrelvir с Ritonavir (Paxlovid)

Показания Дозиране	Странични реакции	Мониторинг	Лекарствени взаимодействия	Коментари и клинични изпитвания
Опаковани са като нирматрелвир 150 mg и ритонавир 100 mg таблетки за перорално приложение 5 дни, по 2 пъти дневно, приети възможно най-скоро след диагностициране на COVID-19, в рамките на 5 дни от появата на симптомите. Курс на лечение – пълен 5-дневен. Завършването и прекъсването на пълното 5-дневно лечение е по лекарска преценка	Главоболие Пневмония Дехидратация Диспнея Гадене Диария Свърхчувствителност Реакции след инфузия	Свърхчувствителност Съобщава се за анафилаксия след инфузия на сотровимаб. При проява на признаци и симптоми на клинично значима реакция на свърхчувствителност незабавно прекратяване на инфузията и провеждане на терапия. Няма или са ограничени данните за употребата на сотровимаб при бременни и кърмещи жени	Не са провеждани официални проучвания за лекарствени взаимодействия със sotrovimab. Не се екскретира през бъбреците или не се метаболизира от ензимите на цитохром P450 (CYP). Взаимодействия със съпътстващи лекарства, които се екскретират през бъбреците са малко вероятни. Едновременното приложение с ваксини срещу COVID-19 не е проучено	Реакции, свързани с инфузията (IRR) в проучване при хоспитализирани пациенти IRR са докладвани със сотровимаб в проучването COMET-ICE и в текуща клинична програма. Всички IRR от проучването COMET-ICE са леки до умерени

2) Sotrovimab – еднократна интравенозна инфузия за лечение на възрастни и юноши (на възраст над 12 години и с тегло най-малко 40 kg) с COVID-19, които не се нуждаят от добавяне на кислород и които са с риск от прогресиране до тежък COVID-19.

Sotrovimab

Показания Дозиране	Странични реакции	Мониторинг	Лекарствени взаимодействия	Коментари и клинични изпитвания
<p>Препоръчителната доза е 500 mg интравенозна (i.v.), разредена инфузия с физиологичен разтвор.</p> <p>Единична доза.</p> <p>Инфузията се провежда над 30 минути. Пациентите трябва да бъдат наблюдавани по време и най-малко 1 час след завършване на инфузията</p>	<p>Главоболие Пневмония Дехидратация Диспнея Гадене Диария Свръхчувствителност Реакции след инфузия</p>	<p>Свръхчувствителност</p> <p>Съобщава се за анафилактикия след инфузия на сотровимаб. При проява на признаци и симптоми на клинично значима реакция на свръхчувствителност – незабавно прекратяване на инфузията и провеждане на терапия. Няма или са ограничени данните за употребата на сотровимаб при бременни и кърмещи жени</p>	<p>Не са провеждани официални проучвания за лекарствени взаимодействия със sotrovimab.</p> <p>Не се екскретира през бъбреците или не се метаболизира от ензимите на цитохром Р450 (СYP). Взаимодействия със съпътстващи лекарства, които се екскретират през бъбреците, са малко вероятни.</p> <p>Едновременното приложение на сотровимаб с ваксини срещу COVID-19 не е проучено</p>	<p>Реакции, свързани с инфузията (IRRs) в проучване при хоспитализирани пациенти IRR са докладвани със сотровимаб в проучването COMET-ICE (вж. точка 6) и в текуща клинична програма. Всички IRR от проучването COMET-ICE са леки до умерени</p>

3) Molnupiravir. За спешно лечение на лек до умерен COVID-19 при възрастни и деца на възраст ≥ 18 години и тегло ≥ 40 kg, с положителна проба за SARS-CoV-2, изложени на висок риск от прогресия до тежък COVID-19 и хоспитализация:

Показания Дозиране	Странични реакции	Мониторинг	Лекарствени взаимодействия	Коментари и клинични изпитвания
<p>За перорално приложение: капсули 200 mg по 2 пъти дневно, на всеки 12 ч, приети възможно най-скоро след диагностициране на COVID-19, в рамките на 5 дни от появата на симптомите. Курс на лечение – пълен 5-дневен. Ако пациентът се нуждае от хоспитализация след започване на лечението, пълният курс на лечение може да бъде подсилен с ритонавир нирмарелвир (Paxlovid), ремдесивир или молнупиравир</p>	<p>Общи: Главоболие Ринорея Гадене Повръщане Диария Обрив Сомнолентност Замаяност Умора</p>	<p>Молнупиравир е оценен в 2 in vivo теста за мутагенност при гризачи. Едно проучване даде резултати, които бяха двусмислени; в другото проучване няма доказателства за мутагенност. FDA заключи, че въз основа на наличните данни за генотоксичност и 5-дневната продължителност на лечението молнупиравир има нисък риск от генотоксичност. Не се препоръчва за бременни и кърмачки</p>	<p>Няма данни за използването на комбинирани анти-вирусни терапии или за комбинацията от анти-вирусни средства и анти-SARS-CoV-2 mAbs за лечение на нехоспитализирани пациенти с COVID-19. Необходими са клинични изпитвания, за да се определи дали комбинираната терапия има роля в лечението на инфекцията със SARS-CoV-2</p>	<p>Въз основа на съвкупността от доказателства, вкл. данни от адекватни и добре известни контролирани проучвания, се смята, че препаратът може да бъде ефективен. Понастоящем няма подходяща, одобрена и налична алтернатива на продукта за превенция или лечение на COVID-19</p>

2. Хоспитализирани пациенти с COVID-19, които не се нуждаят от кислородна терапия

1) Remdesivir вече се препоръчва от ЕМА за рутинно приложение при хоспитализирани пациенти с COVID-19, които не се нуждаят от допълнителен кислород, но употребата му може да е подходяща при тези с висок риск от прогресия на заболяването.

Remdesivir

Дозиране	Странични реакции	Мониторинг	Лекарствени взаимодействия	Коментари и клинични изпитвания
<p><i>Хоспитализирани възрастни и деца (възраст ≥ 12 години и телесно тегло ≥ 40 kg):</i></p> <p>Remdesivir (RDV) 200 mg i.v. 1-ви ден, след което 100 mg i.v. веднъж дневно 2-5 дни. Прилага се възможно най-скоро и в рамките на 7 дни от появата на симптомите. Инфузията трябва да продължава 30-120 минути.</p> <p><i>Хоспитализирани деца с тегло от 3,5 kg до < 40 kg:</i></p> <p>RDV по 5 mg/kg i.v. 1-ви ден, след това по 2,5 mg/kg i.v. веднъж дневно, в 2-5 дни, в i.v. инфузия за 30-120 мин</p>	<p>Гадене</p> <p>Повишаване на ALT и AST</p> <p>Свръхчувствителност</p> <p>Увеличава PT</p> <p>Лекарственото средство е sulfobutylether-β-cyclodextrin (SBECD), което се свързва с бъбречна и чернодробна токсичност.</p> <p>Натрупването на SBECD може да се появи при пациенти с умерено или тежко бъбречно увреждане.</p> <p>Всеки флакон от 100 mg RDV лиофилизиран прах съдържа 3 g SBECD, а всеки флакон от 100 mg/20 mL от RDV разтвор съдържа 6 g SBECD.</p> <p>Клиницистите могат да обмислят преференциалното използване на лиофилизирания прах (който съдържа по-малко SBECD) при пациенти с бъбречно увреждане</p>	<p>Инфузионни реакции</p> <p>Бъбречна и чернодробна функция според клиничните показания</p> <p>FDA не препоръчва RDV, когато eGFR е < 30 mL/min.</p>	<p>Не са провеждани клинични проучвания за лекарствени взаимодействия на RDV.</p> <p>In vitro RDV е второстепенен субстрат на CYP3A4 и субстрат на OATP1B1 и P-gp и инхибитор на CYP3A4, OATP1B1, OATP1B3 и MATE1.1.</p> <p>Не се очаква значително взаимодействие между RDV и озелтамивир</p>	<p>RDV трябва да се прилага в болница или здравно заведение, което може да осигури подобно ниво на грижи като стационарна болница. Наличен е списък с клинични проучвания: Remdesivir</p>

2) Molnupiravir: протеазен инхибитор на SARS-CoV-2, перорално бионалично лекарство за употреба при хора с лек до умерен COVID-19, които имат поне един рисков фактор за развитие на тежко заболяване, при заразени възрастни с висок риск от прогресия до тежък COVID-19 и за които опциите за лечение не са достъпни или клинично подходящи.

3) Dexamethasone: Препоръчва се да не се използва дексаметазон или други кортикостероиди за лечение на COVID-19 при хоспитализирани пациенти, които не се нуждаят от допълнителен кислород, освен ако пациентът няма друга индикация за кортикостероидна терапия.

Пациенти с COVID-19, които получават дексаметазон или друг кортикостероид за основно заболяване, трябва да продължат тази терапия според предписанията, които имат.

3. Хоспитализирани пациенти с COVID-19, които се нуждаят от кислородна терапия

Препоръчва се използването на една от следните опции за хоспитализирани пациенти, които се нуждаят от допълнителен кислород:

- **Ремдесивир** (например за пациенти, които се нуждаят от минимален допълнителен кислород)
- **Дексаметазон плюс ремдесивир**
- **Дексаметазон с добавено второ имуномодулиращо лекарство** (напр. тоцилизумаб или барицитиниб) за пациенти на дексаметазон, които имат бързо нарастващи нужди от кислород и системно възпаление.

Ако дексаметазон не е наличен, може да се използва еквивалентна доза от друг кортикостероид, като преднизон, метилпреднизолон или хидрокортизон.

Дексаметазон се препоръчва като монотерапия при хоспитализирани пациенти с COVID-19, с необходимост от механична вентилация или екстракорпорална мембранна оксигенация (ECMO).

Международно рандомизирано сляпо проучване COVID STEROID 2 сравнява приложението на по-висока доза (12 mg) спрямо препоръчителната доза (6 mg) дексаметазон дневно, за период до 10 дни, при пациенти с COVID-19 и тежка хипоксемия. Резултатите са публикувани в Jama Network през октомври, 2021 г. – <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2785529>

Ремдесивир е единственото лекарство, одобрено от ЕС за лечение на COVID-19 при възрастни и подрастващи с пневмония.

Препоръчва се монотерапия с ремдесивир (без дексаметазон) като опция за лечение на определени пациенти с COVID-19, които се нуждаят от минимален допълнителен кислород и са в ранен ход на заболяването. При тези индивиди хипервъзпалителното състояние, при което кортикостероидите могат да бъдат най-полезни, може да не е налице или да не е напълно развито.

Не се препоръчва използването на монотерапия с ремдесивир при пациенти, които имат по-високи нужди от кислород, тъй като има несигурност относно самостоятелната клинична полза на ремдесивир в тази подгрупа. Дексаметазон самостоятелно или ремдесивир плюс дексаметазон са по-добри възможности за лечение на COVID-19 при тази група пациенти.

Схема на приложение на ремдесивир: 200 mg веднъж i.v., след това 100 mg i.v. веднъж дневно в продължение на 4 дни или до изписване от болницата.

Схема на приложение на дексаметазон: 6 mg i.v. или перорално веднъж дневно, в продължение на до 10 дни или до изписване от болницата.

Алтернативни имуномодулатори: tofacitinib, tocilizumab, sarilumab:

Препоръчват се различни комбинации между тези лекарства и дексаметазон или други стероиди, в равни дози, при хоспитализирани пациенти с COVID-19, при които няма клиничен ефект от лечението и се нуждаят от механична вентилация или ЕСМО. Най-честа е комбинацията на tocilizumab с dexamethasone, проведена за 24 часа от приема в интензивно отделение. Тази комбинирана терапия трябва да е строго индивидуализирана, поради евентуална имunosупресия от приложението на алтернативните имуномодулатори.

Схема на приложение на:

Tocilizumab: 8 mg/kg/телесно тегло (до 800 mg), приложен като еднократна i.v. доза.

Sarilumab: еднородовата, предварително напълнена спринцовка за s.c. инжекция със sarilumab 400 mg се разтваря в 100 ml 0,9% NaCl и се прилага като i.v. инфузия в продължение на 1 час.

Tofacitinib: 10 mg перорално два пъти дневно за период до 14 дни или до изписване от болницата.

Ново: През м. декември 2021 г. и м. януари 2022 г. са утвърдени от ЕМА за приложение в ЕС при пациенти с COVID-19 антивирусни моноклонални антитела, за които предстои разрешение за употреба в ЕС: *sotrovimab; imdevimab; etesevimab; regdanvimab*.

Библиография

1. Димитров Г, Вълков Т, Димитров Д. Интерактивен справочник за лечение на COVID-19 (v4.1 – 01.2022).
2. Момеков ГЦ, Димитров ГД. Кратък преглед на фармакологичната характеристика, профилите на безопасност и лекарствените взаимодействия при избрани средства за лечение на COVID-19. Допълнение към Интерактивен справочник за диагностика и лечение на COVID-19, 2021.
3. Проект за прагматичен фармакотерапевтичен алгоритъм за противовирусно лечение при COVID-19 - Документ на научния експертен съвет, МЗ, Версия 08.06.2020 г. с 2 приложения: а) Теоретични основи за употреба на противовирусни средства и имуномодулатори при установена COVID-19; б) Г. Момеков. Кратък преглед на фармакологичната характеристика, профилите на безопасност и лекарствените взаимодействия при проучваните средства за лечение на COVID-19.
4. Antiviral Drugs That Are Approved, Authorized, or Under Evaluation for the Treatment of COVID-19. Last Updated: February 24, 2022. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Treatment Guidelines. An official website of the National Institute of Health (NIH).

5. Jayk Bernal A, Gomes da Silva MM, Musungaie DB et al. Molnupiravir for Oral Treatment of Covid-19 in Nonhospitalized Patients. *N Engl J Med*, 12, 2021, 1 – 11. DOI: 10.1056/NEJMoa2116044
6. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Treatment Guidelines. An official website of the National Institute of Health (NIH). <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>
7. Disease-modifying treatments. Australian guidelines for the clinical care of people with COVID-19. 2021, 97-599.
8. Gottlieb RL, Vaca CE, Paredes R et al. For the GS-US-540-9012 (PINETREE) Investigators. Early Remdesivir to prevent progression to severe Covid-19 in outpatients. *N Engl J Med*, 12, 2021, 1-11. DOI: 10.1056/NEJMoa2116846.
9. Granholm A, Munch MW, Myatra ShN et al. Dexamethasone 12 mg versus 6 mg for patients with COVID-19 and severe hypoxaemia: a pre-planned, secondary Bayesian analysis of the COVID STEROID 2 trial. *Intensive Care Med*. <https://doi.org/10.1007/s00134-021-06573-1>, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8579417/>
10. Living guidance for clinical management of COVID-19: Living guidance. World Health Organization (WHO), 23 November 2021.
11. Randomised Evaluation of COVID-19 Therapy (RECOVERY). University of Oxford, 2021, <https://www.recoverytrial.net/>
12. Therapeutic Management of Hospitalized Adults With COVID-19. Last Updated: February 24, 2022. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Treatment Guidelines. An official website of the National Institute of Health (NIH). <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/> on 3/23/2022
13. Therapeutic Management of Nonhospitalized Adults With COVID-19. Last Updated: February 1, 2022. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Treatment Guidelines. An official website of the National Institute of Health (NIH).
14. The RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med*, 2021, 384(8), 693-704.
15. Treatment and pharmaceutical prophylaxis of Covid-19. European Centre for Disease Prevention and Control, an agency of the EU. <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/latest-evidence/treatment>
16. Vangeel L, De Jonghe St, Maes P et al. Remdesivir, Molnupiravir and Nirmatrelvir remain active against SARS-CoV-2 Omicron and other variants of concern. *bioRxiv preprint* <https://doi.org/10.1101/2021.12.27.474275>; December 28, 2021.

ПРИЛОЖЕНИЕ 3

ИМУНОМОДУЛИРАЩА ТЕРАПИЯ ПРИ ПАЦИЕНТИ С COVID-19

Имуномодулаторите са в процес на оценка за лечение на COVID-19. Бързо се изследват различни методи за имуномодуляция, най-вече чрез пренасочване на съществуващи лекарства, за да се потисне хипервъзпалението, причинено от освобождаването на цитокини.

Индикации: при тежък COVID-19 за противодействие на хипервъзпалителната реакция ("цитокинова буря") при хоспитализирани болни.

Препоръки за употреба на следните имуномодулатори за хоспитализирани пациенти според тежестта на тяхното заболяване:

- **Кортикостероиди:** дексаметазон
- **Инхибитори на интерлевкин-6:** тоцилизумаб (или сарилумаб)
- **Инхибитори на Janus киназа (JAK):** барицитиниб (или тофацитиниб)
- **Инхибитори на интерлевкин-1:** анакинра.

Няма достатъчно доказателства за употребата на следните имуномодулатори при COVID-19: Флувоксамин; инхибитори на колонии-стимулиращия фактор на гранулоцити-макрофаги за хоспитализирани пациенти; инхалаторни кортикостероиди.

Не се препоръчва използване на следните имуномодулатори за лечение на COVID-19, освен в клинично изпитване: колхицин; барицитиниб плюс тоцилизумаб; канакинумаб; интравенозен имуноглобулин (IVIG), неспецифичен за SARS-CoV-2; инхибитори на тирозинкиназа на Bruton; JAK инхибитори, различни от барицитиниб и тофацитиниб (напр. руксолитиниб), силтуксимаб.

Кортикостероиди

Ранните насоки за лечение на критично болни възрастни с COVID-19 уточняват кога да се използват ниски дози кортикостероиди и кога да се въздържат от употребата им. Препоръките са например за приложение при рефрактерен шок, механично вентилирани пациенти с ОРДС.

Дексаметазон

ЕМА одобрява като основна употребата на дексаметазон при COVID-19 пациенти на кислородна или механична вентилация. Показан е при лечението на COVID-19 при възрастни и юноши на възраст ≥ 12 години, с телесно тегло най-малко 40 kg, които изискват допълнителна кислородна терапия.

Насоките на СЗО са за употреба на дексаметазон (6 mg i.v. или p.o.) или хидрокортизон (50 mg i.v. на всеки 8 часа) за 7-10 дни при най-тежко болни пациенти.

Дозировката на дексаметазон за лечение на Covid-19 при възрастни пациенти е 6 mg i.v. или p.o., веднъж дневно до 10 дни.

По-високи дози системни кортикостероиди са използвани при пациенти с остър респираторен дистрес синдром без COVID-19 и се предполага, че по-високите дози са от полза за пациенти с тежък или критичен COVID-19.

Международно рандомизирано сляпо проучване COVID STEROID 2 сравнява приложението на по-висока доза (12 mg) спрямо препоръчителната доза (6 mg) дексаметазон дневно, за период до 10 дни, при пациенти с COVID-19 и тежка хипоксемия. При първичните конвенционални анализи предварително определените прагове на статистическа значимост не са достигнати.

При бременност се препоръчва преднизолон 40 mg перорално веднъж дневно, а при жени, които не могат да приемат перорални лекарства – хидрокортизон 80 mg интравенозно два пъти дневно вместо лечение с дексаметазон.

Dexamethason

Механизъм на действие	Показания Дозиране	Странични реакции	Повишено внимание	Противопоказания
Проявява противовъзпалителни и имуномодулиращи свойства Намалява белодробното възпаление и подобрява дихателната функция. Намалява синдрома на цитокиновата буря, срещу SARS-CoV-2	При пациенти с COVID-19 и респираторен дистрес, поддържани на кислородна терапия или механична вентилация. Не се препоръчва за пациенти, които не се нуждаят от дихателна поддръжка. Дозировка на дексаметазон за лечение на възрастни пациенти е 6 mg (0.15 mg/kg) i.v. или p.o. веднъж дневно до 10 дни	Хипертония Хипергликемия	СКД Diabetes mellitus ГИ язви Сърдечно увреждане Хипертония	Свръхчувствителност Фунгемия Приложение на живи и атенюирани ваксини

Системни кортикостероиди, различни от дексаметазон

СЗО на базата на системни метаанализи и обзори препоръчва приложението на системните кортикостероиди при COVID-19 за пациенти на кислородна терапия и не ги препоръчва за пациенти с нетежка COVID-19 инфекция.

Следователно, ако не е наличен дексаметазон, могат да се използват алтернативни глюкокортикостероиди (например преднизон, метилпреднизолон, хидрокортизон).

При дневна доза на дексаметазон 6 mg (перорално или i.v.) еквивалентни за тези лекарства са:

- Преднизон 40 mg
- Метилпреднизолон 32 mg
- Хидрокортизон 160 mg.

Според времето на полуживот, продължителността на действие и честотата на приложение кортикостероидите са:

– Дългодействащ кортикостероид: **дексаметазон** с полуживот 36 до 72 часа, прилага се веднъж дневно.

– Със средно действие: **преднизон и метилпреднизолон** с полуживот 12 до 36 часа, прилагат се веднъж дневно или в 2 разделени дози дневно.

– Краткодействащ кортикостероид: **хидрокортизон** с полуживот 8 до 12 часа, прилага се в 2 до 4 разделени дози дневно. Използва се за лечение на септичен шок при пациенти с COVID-19.

Няма достатъчно доказателства, за да се препоръча или не употребата на **инхалаторни кортикостероиди** за лечение на COVID-19 при възрастни.

Системните кортикостероиди не трябва да се спират при пациенти, които вече са лекувани с тях (перорални кортикостероиди) по други причини (напр. пациенти с ХОББ), които не изискват допълнително кислородно лечение.

Инхибитори на интерлевкин-1

Ендогенният интерлевкин (IL)-1 е повишен при SARS-CoV-2 инфекцията, като причинява увреждане на епитела, освобождаване на IL-1-бета, който увеличава вродените имунни клетки и освобождаването на IL-1-бета в моноцитите.

Лекарствата, които блокират IL-1-рецептора или блокират сигнализирането на IL-1, и могат да прекъснат автовъзпалителна верига, се изследват като потенциални за COVID-19 терапии.

Ново: Kineret (anakinra) – анакинра е имunosупресивно антитяло, рекомбинантен човешки IL-1 рецепторен антагонист. ЕМА разширява показанията за Kineret (anakinra) за включване за лечение на COVID-19 при възрастни пациенти с пневмония, изискващи допълнително кислород и които са изложени на риск от развитие на тежка дихателна недостатъчност, определена от кръвните нива на протеин suPAR (рецептор за разтворим урокиназен плазминогенен активатор) от най-малко 6 ng на ml.

Kineret се предлага като разтвор за s.c. инжекции, с предварително напълнени спринцовки по 100 mg/0.67 ml. Препоръчителната доза Kineret за COVID-19 е 100 mg веднъж дневно в продължение на 10 дни.

Канакинумаб е човешко моноклонално антитяло, което е насочено към бета-субединицата на IL-1 и е одобрено от FDA за лечение на системен ювенилен идиопатичен артрит и болест на Still. Препоръчва се да не се използва за лечение на COVID-19, а само в клинично изпитване.

Anakinra (Kineret)

Механизъм на действие	Показания Дозиране	Странични реакции	Повишено внимание	Противопоказания
Anakinra е рекомбинантен човешки IL-1-рецепторен антагонист. Неотдавна е одобрен от ЕМА за лечение на пациенти с тежки форми на COVID-19. Първично е определен от FDA за лечение на РА и други редки синдроми: неонатално мултисистемно възпалително заболяване; синдром на активиране на макрофагите (MAS)/ вторична хемофагоцитна лимфохистиоцитоза	Anakinra намалява както нуждата от инвазивна механична вентилация в интензивното отделение, така и смъртността при пациенти с тежки форми на COVID-19. Anakinra 300 mg се прилага i.v. като натоварваща доза, последвано от anakinra 100 mg i.v. на всеки 6 часа в продължение на 14 дни, докато пациентите бъдат освободени от инвазивна механична вентилация за > 24 часа или изписани от интензивното отделение	Признаци на алергична реакция: копривна треска, изпотяване, силен сърбеж; хрипове, затруднено дишане; сърцебиене; замаяност, припадък; подуване на лицето, устните, езика или гърлото; влошаване на симптомите на артрит; гадене, повръщане, диария, болки в стомаха; главоболие; болки в ставите; симптоми на грип; парене или подуване на мястото на инжекцията	Не трябва да се използва анакинра при алергия към лекарства, които съдържат протеини от бактерии E. coli или при активна инфекция	Алергия към анакинра, заболяване на бъбреците, активна или хронична инфекция, треска, втрисане или открити рани по кожата, слаба имунна система, астма или туберкулоза

Инхибитори на интерлевкин-6

Интерлевкин (IL)-6 е плейотропен, провъзпалителен цитокин, произвеждан от различни типове клетки, включително лимфоцити, моноцити и фибробласти. Инфекцията със SARS-CoV индуцира производство на IL-6 от бронхиални епителни клетки. Свързаното с COVID-19 системно възпаление и хипоксемична дихателна недостатъчност могат да бъдат асоциирани с повишени нива на IL-6, на С-реактивен протеин (CRP), D-димери и феритин. Предполага се, че модулирането на нивата на IL-6 или ефектите на IL-6 може да намалят продължителността и/или тежестта на COVID-19.

Два класа инхибитори на IL-6 са одобрени от FDA:

- анти-IL-6 рецепторни моноклонални антитела (mAbs) (**sarilumab** или **tocilizumab**) и
- анти-IL-6 mAbs (**siltuximab**).

Ново: Tocilizumab (RoActemra) е регистрирано моноклонално антитяло в ЕМА за приложение при лечение на COVID-19 в ЕС – редуцира симптомите на системно възпаление и симптомите на COVID-19.

RoActemra е показан за лечение на COVID-19 при хоспитализирани възрастни, които получават системни кортикостероиди и се нуждаят от допълнителен кислород или механична вентилация.

Тоцилизумаб и сарилумаб трябва да се използват с повишено внимание при имunosупресирани пациенти с COVID-19, особено тези, наскоро приемали други биологични имуномодулиращи лекарства.

Тоцилизумаб може да се дозира като интравенозна инфузия или субкутанна инжекция. За лечение на болните с COVID-19 трябва да се използва интравенозно. Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 162 mg tocilizumab в 0.9 mL.

Предложената дозировка на **RoActemra** за лечение на COVID-19 е единична 60-минутна интравенозна инфузия на 8 mg/kg т. тегло. Ако клиничните признаци или симптоми се влошат или не се подобрят след първата доза, може да се приложи една допълнителна инфузия на RoActemra 8 mg/kg. Между тези две инфузии трябва да има интервал от най-малко 8 часа. Дози, надвишаващи 800 mg на инфузия, не се препоръчват при пациенти с COVID-19.

Инхибитори на интерлевкин-6 Tocilizumab (RoActemra)

Механизъм на действие	Показания Дозирание	Странични реакции	Повишено внимание	Противопоказания
Тоцилизумаб и сарилумаб са рекомбинантни хуманизирани моноклонални антитела, които блокират IL-6-рецептор, смекчаващ IL-6-медираните системни и локални ефекти, наблюдавани в рамките на COVID-19 – т.нар. цитокинова буря	RoActemra е показан за лечение на COVID-19 при хоспитализирани възрастни, които получават системни кортикостероиди и се нуждаят от допълнителен кислород или механична вентилация. Единична доза от 8 mg/kg (максимална доза 800 mg)	Стомашно-чревни странични ефекти, хепатит, неутропения, лимфопения, анемия, свръхчувствителност	Нелекувана латентна туберкулоза (ТБ) Хроничен хепатит В Активно/хронично чернодробно заболяване Тоцилизумаб и сарилумаб могат да причинят имunosупресия и риск от бактериални и гъбични инфекции	Свръхчувствителност Бременност Кърмене Активна туберкулоза/системни гъбични инфекции

Сарилумаб (sarilumab) е рекомбинантно хуманизирано анти-IL-6 рецепторно моноклонално анти-тяло, което е одобрено от FDA за употреба при пациенти с ревматоиден артрит.

Предлага се под формата на субкутанни инжекции. Предварително напълнената спринцовка на sarilumab 400 mg се разтваря в 100 ml 0,9% NaCl и се прилага като i.v. инфузия за период от 1 час.

Инхибитори на интерлевкин-6 Sarilumab

Механизъм на действие	Показания Дозирание	Странични реакции	Повишено внимание	Противопоказания
Тоцилизумаб и сарилумаб са рекомбинантни хуманизирани моноклонални антитела, които блокират IL-6 рецептор, потенциално смекчаващ IL-6-медираните системни и локални ефекти, наблюдавани в рамките на COVID-19 – т.нар. цитокинова буря	Хоспитализирани пациенти на възраст > 18 години с диагноза COVID-19, на лечение с дексаметазон, но не получавали тоцилизумаб или сарилумаб; С CRP > 75 mg/L или изискващи допълнително O ₂ , неинвазивна или инвазивна вентилация. Препоръчителната доза е 8 mg/kg, приложена i.v. с 0,9% натриев хлорид за един час и като единична доза. Общата доза сарилумаб не трябва да надвишава 800 mg	Стомашно-чревни странични ефекти, хепатит, неутропения, лимфопения, анемия, свръхчувствителност. Няма значимо взаимодействие между дексаметазон или хидрокортизон и тоцилизумаб или сарилумаб	Тоцилизумаб и сарилумаб могат да причинят имunosупресия, което прави пациентите изложени на риск от бактериални и гъбични инфекции	Бременност Кърмене Бактериални и гъбични инфекции

Киназни инхибитори: Janus киназни инхибитори (JAK) и инхибитори на тирозинкиназа на Bruton

Тези киназни инхибитори са предложени за лечение на COVID-19 при установено имунно активиране и възпаление.

Имуносупресията, индуцирана от JAK инхибитори, може да намали възпалението и свързаните имунопатологични промени, наблюдавани при пациенти с COVID-19. Освен това JAK инхибиторите, особено **барицитиниб**, имат директна антивирусна активност, което предотвратява навлизането на SARS-CoV-2 и инфектирането на чувствителни клетки.

Барицитиниб и **тофацитиниб** се препоръчват за лечение на хоспитализирани възрастни с COVID-19, които се нуждаят от добавяне на кислород.

Барицитиниб подобрява времето за възстановяване, когато се прилага в **комбинация с ремдесивир и с кортикостероиди** на хоспитализирани пациенти с COVID-19, които се нуждаят от допълнителен кислород, но не и от механична вентилация.

Барицитиниб е разрешен за спешна употреба от FDA за лечение на COVID-19 при хоспитализирани възрастни и педиатрични пациенти на възраст 2 или повече години, изискващи допълнителен кислород, неинвазивна или инвазивна механична вентилация или ЕСМО.

Olumiant (baricitinib) са филмирани таблетки по 2 mg и по 4 mg, които се приемат веднъж дневно.

Приложението може да се осъществява чрез назогастрална или чрез стомашна сонда с разтвор на таблетките. Схемите за дозировка на приема се определят от стойностите на eGFR (Estimated Glomerular Filtration Rate).

Не се препоръчва използване на JAK инхибитори, различни от барицитиниб или тофацитиниб, за лечение на COVID-19, освен в клинично изпитване.

Baricitinib

Механизъм на действие	Показания Дозиране	Странични реакции	Повишено внимание	Противопоказания
Барицитиниб, анти-Янус киназен инхибитор (анти-JAK), действащ срещу JAK1 и JAK2, инхибира навлизането на SARS-CoV-2. Имуносупресията, индуцирана от инхибитори на JAK, може потенциално да намали възпалението и свързаните имунопатологии, наблюдавани при пациенти с COVID-19. Освен това JAK инхибиторите, особено барицитиниб, имат теоретична директна антивирусна активност чрез интерференция с вирусната ендоцитоза, което потенциално предотвратява навлизането и инфектирането на чувствителни на SARS-CoV-2 клетки	Терапията с барицитиниб се прилага както при пациенти с умерена пневмония, така и при тези с тежък COVID-19, изискващи O ₂ . Дозата на барицитиниб зависи от eGFR; продължителността на терапията е до 14 дни или до изписване от болницата. Дозировка: 1) eGFR ≥ 60 mL/min/1.73 m ² : Baricitinib 4 mg p.o. веднъж дневно 2) eGFR 30 до < 60 mL/min/1.73 m ² : Baricitinib 2 mg p.o. веднъж дневно 3) eGFR 15 до < 30 mL/min/1.73 m ² : Baricitinib 1 mg p.o. веднъж дневно 4) eGFR < 15 mL/min/1.73 m ² : Baricitinib не се препоръчва!	Инфекции (обикновено инфекции на дихателните и пикочните пътища) и реактивиране на херпесни вируси; миелосупресия; повишаване на трансaminaзите; рядко стомашно-чревна перфорация	Да се оцени въздействието на барицитиниб по отношение на клинични, лабораторни, респираторни параметри и намаляване на приема в интензивно отделение. Мониторинг за инфекции. Барицитиниб преобладаващо се елиминира през бъбреците	Бременност Имунокомпрометирани пациенти Бактериални и гъбични инфекции

Библиография

1. Димитров Г, Вълков Т, Димитров Д. Интерактивен справочник за лечение на COVID-19 (v4.1-01.2022).
2. Момеков ГЦ, Димитров ГД. Кратък преглед на фармакологичната характеристика, профилите на безопасност и лекарствените взаимодействия при избрани средства за лечение на COVID-19. Допълнение към „Интерактивен справочник за диагностика и лечение на COVID-19“, 2021.
3. Проект за прагматичен фармакотерапевтичен алгоритъм за противовирусно лечение при COVID-19 - Документ на научния експертен съвет, МЗ, Версия 08.06.2020 г. с 2 приложения: а) Теоретични основи за употреба на противовирусни средства и имуномодулатори при установена COVID-19; б) Г. Момеков. Кратък преглед на фармакологичната характеристика, профилите на безопасност и лекарствените взаимодействия при проучваните средства за лечение на COVID-19.
4. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Treatment Guidelines. An official website of the National Institute of Health (NIH). <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>
5. Disease-modifying treatments. Australian guidelines for the clinical care of people with COVID-19. 2021, 97- 599.
6. Granholm A, Munch MW, Myatra SN et al. Dexamethasone 12 mg versus 6 mg for patients with COVID-19 and severe hypoxaemia: a pre-planned, secondary Bayesian analysis of the COVID STEROID 2 trial. Intensive Care Med. <https://doi.org/10.1007/s00134-021-06573-1>, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8579417/>.
7. Living guidance for clinical management of COVID-19: Living guidance. World Health Organization (WHO), 23 November 2021.
8. Randomised Evaluation of COVID-19 Therapy (RECOVERY). University of Oxford, 2021, <https://www.recoverytrial.net/>.
9. Therapeutic Management of Hospitalized Adults With COVID-19. Last Updated: February 24, 2022. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Treatment Guidelines. An official website of the National Institute of Health (NIH); <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/> on 3/23/2022.
10. Therapeutic Management of Nonhospitalized Adults With COVID-19. Last Updated: February 1, 2022. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Treatment Guidelines. An official website of the National Institute of Health (NIH).
11. The RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. N Engl J Med, 384,8, 2021, 693-704.
12. Treatment and pharmaceutical prophylaxis of Covid-19. European Centre for Disease Prevention and Control, an agency of the EU. <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/latest-evidence/treatment>
13. Tharaux P-L, Pialoux G, Pavot A et al. Effect of anakinra versus usual care in adults in hospital with COVID-19 and mild-to-moderate pneumonia (CORIMUNO-ANA-1): a randomised controlled trial. Lancet Respir Med, 2021;9(3):295-304.
14. Kyriazopoulou E, Poulakou G, Milionis H et al. Early treatment of COVID-19 with anakinra guided by soluble urokinase plasminogen receptor plasma levels: a double-blind, randomized controlled phase 3 trial. Nat Med, 2021 Oct;27(10):1752-60.
15. European Medicines Agency. EMA starts evaluating the use of Kineret in adult COVID-19 patients et increased risk of severe respiratory failure Amsterdam: EMA; 2021. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-starts-evaluating-use-kineret-adult-covid-19-patients-increased-risksevere-respiratory-failure>
16. European Medicines Agency. RoActemra tocilizumab. Summary of opinion1 (post authorisation). 6 December 2021 EMA/CHMP/683450/2021 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP).
17. European Medicines Agency. RoActemra.Procedural steps taken and scientific information after the authorisation. 24/02/2022 RoActemra, INN-tocilizumab (europa.eu)
18. Chamlagain R, Shah S, Sharma Paudel B et al. Efficacy and Safety of Sarilumab in COVID-19: A Systematic Review. Hindawi Interdisciplinary Perspectives on Infectious Diseases, 2021, ID 8903435, 8 pages <https://doi.org/10.1155/2021/8903435>
19. The CORIMUNO-19 Collaborative group. Sarilumab in adults hospitalised with moderate-to-severe COVID-19 pneumonia (CORIMUNO-SARI-1): An open-label randomised controlled trial. Lancet Rheumatol, 2022; 4: e24–32.
20. Abizanda P, Calbo Mayo JM, Romero MM. Baricitinib reduces 30-day mortality in older adults with moderate-to-severe COVID-19 pneumonia. J Am Geriatr Soc. 2021;1-7.
21. Fact sheet for healthcare providers emergency use authorization of Baricitinib. FDA and EUA. www.baricitinibemergencyuse.com.

ПРИЛОЖЕНИЕ 4

АНТИКОАГУЛАНТНА ТЕРАПИЯ ПРИ ПАЦИЕНТИ С COVID-19

1. Механизъм на коагулопатията при COVID-19

Пациентите с COVID-19 развиват нерегулиран неконтролиран отговор на SARS-CoV, който води до прекомерно освобождаване на много възпалителни цитокини и хемокини като TNF- α , IL-1, IL-6 и IL-8. Освобождаването на тези молекули задейства ендотелните клетки, макрофагите и неутрофилите да експресират тъканен фактор в белите дробове, което инициира и допълнително увеличава белодробната коагулопатия и микроваскуларната тромбоза, т.нар. белодробна интраваскуларна коагулопатия. Повишаването на D-димера и фибрин-деградационните продукти (ФДП) при пациенти с COVID-19 отразява индуцираната имунотромбоза.

IL-6 е ключов цитокин, който е значително повишен при тежка инфекция с COVID-19 и е ключов активатор на коагулопатията чрез индуциране на експресия на тъканен фактор и увеличаване на производството на фибриноген и тромбоцити. Белодробната тромботична микроангиопатия се посочва като потенциална причина за смърт при тези пациенти.

Подобно ендотелно увреждане и фибринова тромбоза са докладвани и в гломерулните капилляри.

Освен това при пациенти с тежък COVID-19 могат да се появят дисеминирана интраваскуларна коагулация (DIC) и макросъдова тромбоза, което води до значителна заболяемост и смърт. По-голямата част от пациентите с COVID-19 не развиват DIC или го развиват късно, с фатални случаи със средно време 4 дни от постъпването до развитието му, т.е. като късен и зловещ знак.

Въпреки че всички параметри на коагулацията могат да бъдат повлияни от COVID-19, съществува значителна вариабилност в степента на тези промени и тяхната връзка с тежестта на заболяването и смъртността. Тези параметри включват активирано частично тромбoplastиново време (aPTT), протромбиново време (PT), фибриноген, фибринови разцепени продукти (FSP), D-димер и брой на тромбоцитите.

Тромбоцитопенията, която обикновено е изявена при конвенционален сепсис, липсва или е много лека при повечето пациенти с COVID-19. Освен това консумацията на коагулационни фактори не се среща често при повечето пациенти с COVID-19, което се проявява чрез нормално или леко удължаване на PT и aPTT и ниско разпространение на хипофибриногемия в сравнение с конвенционалния сепсис. Това може да обясни рядкото кървене при пациенти с COVID-19. От друга страна, повишаването на D-димера е често при COVID-19 и изглежда непропорционално на промените в други параметри на коагулацията, отразявайки значително увеличение на генерирането на тромбин и на фибринолизата.

При някои пациенти се съобщава и за умерен дефицит на фактор XII, който може да бъде свързан с повишен тромботичен риск.

Всички пациенти са имали значително повишено ниво на фибриноген, тежка лимфоцитопения и удължено PT и aPTT.

Макроваскуларна тромбоза при COVID-19 като проява на хиперкоагулационно разстройство се проявява чрез по-високата честота на венозен тромбоемболизъм (VTE), особено при пациенти, приети в отделение за интензивно лечение. Причината основно е в прекомерното възпаление, коагулопатията, обездвижването и на по-късни етапи – DIC. Следователно терапията на VTE е от полза при тромбоза, свързана с COVID-19, дори при липса на симптоми.

Инфекцията с COVID-19 може да предизвика тромбофилия като синдром на автоимунни анти-фосфолипидни антитела (APLA), персистиращи в продължение на 12 седмици.

Инфекцията с COVID-19 е свързана с множество клетъчни и биохимични аномалии. Могат да се появят левкоцитоза, левкопения, неутрофилия, хипоалбуминемия, хипергликемия и повишени нива на чернодробните ензими, лактатна дехидрогеназа (LDH), С-реактивен протеин (CRP), феритин, креатинкиназа, тропонин и миоглобин.

Броят на червените кръвни клетки и броят на тромбоцитите обикновено се запазват до края на заболяването.

Нивото на прокалцитонин обикновено е нормално при по-голямата част от пациентите.

Лимфопенията, характерна черта на COVID-19, се смята, че се дължи на консумация на имунни клетки и инхибиране на клетъчния имунитет, подобно на описания при инфекция със SARS-CoV. Лимфопенията, изглежда, корелира с по-тежко протичане на заболяването и може да се счита за надежден индикатор за тежестта на заболяването.

Освен това съотношението неутрофили или тромбоцити към лимфоцити се счита за независим предиктор на смъртността с по-високо съотношение, свързано с повишен риск от ВТЕ.

LDH е изключително чувствителен маркер за инфекция с COVID-19 и независимо корелира положително с възпалителни маркери и маркери на белодробно, чернодробно и сърдечно увреждане и отрицателно с броя на лимфоцитите, които заедно отразяват тежестта на заболяването.

Взети заедно, тези уникални аномалии при COVID-19 могат да се обяснят, хипотетично, с имунна дисрегулация и ендотелни увреждания, предизвикани от COVID-19. И все пак, въпреки че тези открития може да са отчасти отговорни за повишения риск от тромбоза при пациенти с COVID-19, те не са единствените отговорни фактори.

2. Параметри на коагулацията и COVID-19

● **Активирано частично тромбoplastиново време (aPTT)**

aPTT често се повишава при ДВС, особено в тежката му форма. За разлика от конвенционалния сепсис aPTT често е нормален при пациенти с инфекция с COVID-19 и само 6% от пациентите развиват удължаване на aPTT. Следователно aPTT не изглежда надежден индикатор за прогресия на заболяването при COVID-19.

● **Протромбиново време (PT)**

За разлика от конвенционалния сепсис PT е нормален или почти нормален при повечето пациенти с COVID-19, като само 5% имат удължено PT. Въпреки това PT е значително удължено при критично болни и фатални случаи на COVID-19. Прогресивното удължаване на PT се счита за признак и предиктор за повишена смъртност.

● **Фибриноген**

Фибриногенът е повишен при повечето пациенти с COVID-19 със средно ниво от 4,55 g/L. Силно корелира с нивото на интерлевкин (IL)-6. Прогресивното намаляване на нивото на фибриногена < 1 g/L е силно свързано със смъртност, но това се случва много късно в хода на заболяването. В резултат на това фибриногенът не изглежда полезен за откриване на ранни признаци на прогресия на COVID-19.

Фибриногенът е най-специфичният тест за диагностика на ДВС (100%), но със слаба чувствителност (22%)

● **Брой на тромбоцитите**

Тромбоцитопенията е често срещана при критично болни пациенти и често означава клинична декомпенсация, органна дисфункция и прогресия до DIC [22]. Въпреки това при COVID-19 броят на тромбоцитите често е нормален или леко намален и тромбоцитопения се среща само при 12–36% от пациентите. Тежката тромбоцитопения корелира с прогресията на заболяването и фатален изход. Често отразява клиничното влошаване и вероятното развитие на DIC, което е предтерминално събитие при COVID-19.

Тежка тромбоцитопения може да се причини от вторични инфекции особено при пациенти на механична вентилация или приложение на лекарства като хепарин и др.

- **Фибрин-деградационни продукти (ФДП-FSP)**

FSP са хетерогенна група, която осигурява мярка за фибринолиза със 100% чувствителност и 67% специфичност за DIC. FSP обикновено са нормални при повечето пациенти с лек или ранен COVID-19 и значително по-високи при фатални случаи. FSP се считат за прогностичен маркер, тъй като прогресивното повишаване на нивото им корелира обратно с преживяемостта.

- **D-димер**

При COVID-19 D-димерът е повишен в 36% от случаите със средно ниво от 0,9 mg/L. По-високо ниво на D-димер често се среща при критично болни пациенти в сравнение с по-леките случаи и корелира обратно с преживяемостта (81% от неоцелелите имат D-димер >1 mg/L.) Постоянно и прогресивно увеличаване на D-димера често се наблюдава при неоцелелите от COVID-19 в сравнение с оцелелите, където D-димерът остава стабилен или се подобрява. Следователно D-димерът е силно прогностичен при COVID-19 и корелира с по-агресивно протичане и смъртност.

3. Терапевтична антикоагулация

3.1. Ролята на антикоагулацията

Като се има предвид повишеният риск от макросъдова и микроваскуларна тромбоза при пациенти с COVID-19, антикоагулацията беше предложена като терапевтична възможност. Противовъзпалителният ефект на хепарините може да бъде полезен при това силно възпалително състояние, както и антикоагулацията може да блокира или да забави прогресията до DIC. Докато антикоагулацията е спорна при конвенционалния сепсис, сепсисът на COVID-19 е отделна единица, с разлика в параметрите на коагулацията. Следователно **антикоагулацията има значителна роля в лечението на COVID-19. Чрез използване на различни нарастващи гранични стойности на D-димера, 28-дневната смъртност се подобрява стабилно при пациенти, получавали антикоагулация, в сравнение с тези, които не са получавали антикоагулация, като се започва, когато D-димерът надвиши два пъти горните граници на нормата (ULN) и достига статистическа значимост, когато D-димерът е над 6× ULN.**

Установено е умерено подобрене на средната преживяемост и намаление на смъртността с употребата на антикоагуланти, значително по-висока при пациенти с механична вентилация.

Оптималната доза антикоагулант остава неизвестна.

Първо, има значителна разлика в средното телесно тегло между пациентите с COVID-19 и тази разлика може да повлияе ефикасността на базираната на теглото антикоагулация.

Второ, значително високата честота на макроваскуларна тромбоза при критично болни пациенти с COVID-19 въпреки употребата на антикоагуланти предполага неадекватно дозиране.

Различни са подходите за намаляване на риска от DVT – антикоагулация в терапевтична доза или с профилактична доза, или увеличаване на антикоагулационната доза над стандартната профилактична LMWH и комбинирането ѝ с антитромбоцитна терапия?

Директните перорални антикоагуланти са осъществими и удобни за амбулаторно лечение на пациенти с COVID-19, но трябва да се внимава поради съществуващите взаимодействия с няколко агента, използвани за лечение на COVID-19.

При хоспитализирани пациенти се предпочита употребата на хепарини, особено LMWH.

3.2. Препоръки за антикоагулацията при хоспитализирани пациенти с COVID-19

3.2.1. За хоспитализирани, небременни възрастни пациенти с COVID-19, които се нуждаят от кислород с нисък поток и не получават ниво на грижи в отделение за интензивно лечение

- Препоръчва се използването на терапевтична доза хепарин за пациенти, които имат D-димер над горната граница на нормата (ULN), изискват кислород с нисък поток и нямат повишен риск от кръвене. LMWH е за предпочитане пред нефракционирания хепарин.

Стратифициране на пациентите въз основа на риска от клинично влошаване и наличие на клинични признаци, предполагащи насложена пулмонална емболия (PE):

- Болка в гърдите
- Нуждите от кислород са непропорционални на промените, свързани с COVID-19, при рентгенова снимка на гръдния кош

- Хемоптиза
- Необяснима тахикардия или хипотония
- Подозирани или потвърдени ДВТ
- Синкоп или предсинкоп

Противопоказанията за терапевтична антикоагулация за COVID-19 поради повишен риск от кървене са, както следва:

- брой на тромбоцитите $< 50 \times 10^9/L$,
- хемоглобин $< 8 \text{ g/dL}$,
- необходимост от двойна антитромбоцитна терапия,
- известно кървене в рамките на последните 30 дни, изискващо посещение в спешно отделение или хоспитализация,
- известна анамнеза за нарушение на кръвенето или наследствено, или активно придобито нарушение на кръвосъсирването.

- При пациенти без ВТЕ, които са започнали с терапевтична доза хепарин, лечението трябва да продължи 14 дни или до изписване от болницата, което от двете настъпи първо.

- Препоръчва се използването на профилактична доза хепарин (LMWH или нефракциониран хепарин) за пациенти, на които не се прилага терапевтичен хепарин, освен ако не съществува противопоказание.

- Препоръчва се да не се използват перорални антикоагуланти в терапевтични дози за профилактика на ВТЕ или предотвратяване на прогресия на COVID-19 при хоспитализирани пациенти, освен в клинично изпитване.

3.2.2. За хоспитализирани, небременни възрастни, които получават грижи на ниво отделения за интензивно лечение (включително пациенти, които получават кислород с висок поток)

- Препоръчва се използването на профилактична доза хепарин като профилактика на ВТЕ, освен ако не съществува противопоказание.

- Препоръчва се да не се използва междинна доза (напр. еноксапарин 1 mg/kg дневно) и антикоагулация на терапевтична доза за профилактика на ВТЕ.

- За пациенти, които започват да приемат терапевтична доза хепарин, докато са на кислород с нисък поток поради COVID-19 и след това се прехвърлят в отделението за интензивно лечение (ICU), се препоръчва преминаване от терапевтична към профилактична доза хепарин, освен ако не се потвърди ВТЕ.

3.2.3. За хоспитализирани бременни

- Препоръчва се бременните пациентки, които получават антикоагулантни или антитромбоцитни терапии за съответни придружаващи състояния, да продължат да приемат тези лекарства, след като получат диагноза COVID-19.

- Препоръчва се използването на профилактична доза антикоагулация за бременни пациентки, хоспитализирани за прояви на COVID-19.

- Понастоящем няма достатъчно доказателства, които да препоръчат или отхвърлят терапевтична антикоагулация за бременни пациентки с COVID-19, без доказателства за наличие на ВТЕ.

- Рутинна профилактика на ВТЕ след болнично лечение не се препоръчва за бременни пациентки. Решенията за продължаване на тази профилактика при бременност или в следродовия период трябва да се индивидуализират, като се имат предвид съпътстващите рискови фактори на ВТЕ.

- Антикоагулационната терапия изисква специализирани грижи, адекватно приложение, планиране и проследяване при бременни пациенти с COVID-19 по подобен начин, както при бременни пациенти с други състояния.

- Хепарините (UFH, LMWH) не се натрупват в кърмата и не предизвикват антикоагулантен ефект при новороденото, следователно те могат да се използват при кърменето от лица, които изискват ВТЕ профилактика или лечение.

3.3. Провеждане на терапевтична антикоагулация на пациенти с COVID-19

Лечебна доза LMWH

Ако е показана **терапевтична доза** LMWH, еноксапарин трябва да се дозира съгласно таблицата по-долу чрез измерване на действително телесно тегло и коригиране спрямо бъбречната функция и рисковите фактори.

Рискови фактори:

- Затлъстяване
- Симптоматична PE
- Рак
- Повтаряща се ВТЕ
- Проксимална тромбоза

Бъбречна функция	eGFR < 15 mL/min	eGFR < 30 mL/min	eGFR > 30 mL/min	eGFR > 30 mL/min + рискови фактори
Дозирание на епохарагин	Обсъждане с хематолог	1 mg/kg 1 x дневно	1.5 mg/kg 1 x дневно	1 mg/kg 2 x дневно

3.3.1. Предвид повишения риск от ВТЕ всички постъпили пациенти със съмнение за COVID-19 трябва да получат **стандартна доза тромбопрофилактика** (освен ако не е противопоказано). На всички пациенти трябва да се определи дозата на еноксапарин, коригиран според действителното телесно тегло.

Актуално телесно тегло	Стандартна доза епохарагин	
	eGFR > 30 mL/min	eGFR < 30 mL/min
< 50 kg	20 mg 1 x дневно	20 mg 1 x дневно
50-99 kg	40 mg 1 x дневно	20 mg 1 x дневно
100-150 kg	40 mg 2 x дневно	40 mg 1 x дневно
> 150 kg	60 mg 2 x дневно	60 mg 1 x дневно

Трябва да се проследява нивото на коагулационен фактор Ха за оценка на дозирането на еноксапарина!

За да се избегне недостатъчно дозиране, се препоръчва приложение на стандартни дози еноксапарин за първите 48 часа и след това коригиране на дозите само ако бъбречната функция не се подобри.

3.3.2. На пациенти, подложени на неинвазивна вентилация, извън зоните за критична грижа за лечение на COVID-19 трябва да бъде предписана **тромбопрофилактика с междинни дози**, като на таблицата по-долу:

Актуално телесно тегло	Междинна доза епохарагин	
	eGFR > 30 mL/min	eGFR < 30 mL/min
< 50 kg	20 mg 2 x дневно	20 mg 1 x дневно
50-99 kg	40 mg 2 x дневно	40 mg 1 x дневно
100-150 kg	60 mg 2 x дневно	60 mg 1 x дневно
> 150 kg	80 mg 2 x дневно	80 mg 1 x дневно

Трябва да се проследява нивото на коагулационен фактор Ха за оценка на дозирането на еноксапарина!

3.3.3. Всички пациенти с COVID-19 на профилактично лечение с LMWH трябва да бъдат оценени при изписване за *продължителна VTE тромбопрофилактика*. Ако пациентът се счита за висок риск от ВТЕ (напр.: анамнеза за ВТЕ, рак, значително намалена подвижност, прием в критична медицинска помощ) и се усеща, че рискът от ВТЕ надвишава риска от кървене, трябва да се има предвид продължаването на стандартната доза с профилактична LMWH за 4 седмици след изписването.

Когато пациентите не могат да осигурят самостоятелно инжектиране, може да се обмисли **DOAC** (напр. апиксабан 2,5 mg 2 x дневно).

3.3.4. Ситуации на *емпирична антикоагулация* на пулмонална емболия (PE), без образна диагностика. Това може да се случи, когато пациентът не е достатъчно стабилен за прехвърляне към отделение по образна диагностика за сканиране или не може да задържи дъха си за 10 секунди, както е необходимо за протокола за образна диагностика.

Оценка на риска от кървене може да бъде полезна при идентифициране на пациенти с нисък риск от кървене, при които антикоагулацията без образна диагностика може да бъде безопасна и пациенти с по-висок риск от кървене, при които образната диагностика е по-важна. Тези решения трябва да се вземат от клиничния екип. Всички пациенти, подложени на емпирично лечение, изискват същата продължителност и проследяване.

3.3.5. Преминаване от терапевтична доза LMWH към перорални антикоагуланти

Когато е възможно, пациентите на лечебна доза LMWH трябва да преминат към лечебни дози орална антикоагулация. Това трябва да бъде DOAC, за да се сведат до минимум изискванията за мониторинг. Лечението трябва да продължи минимум 3 месеца при доказано или силно съмнение за PE. Това трябва да бъде ясно документирано. Апиксабан е DOAC от първа линия

3.3.6. Мониторинг на LMWH антикоагулацията:

- Броят на тромбоцитите трябва да се измери преди започване на терапията с еноксапарин и след това редовно (напр. на всеки 5-7 дни)
- Бъбречна функция/нива на калий (на всеки 5-7 дни)
- Нивата на фактор Ха трябва да се имат предвид при пациенти с увредена бъбречна функция или за с екстремно телесно тегло, за да се осигури подходящо дозиране.

Пиковите нива (след приема на дозата) трябва да се вземат 3-4 часа след приложението на трета доза еноксапарин с цел постигане на следните нива:

- Профилактична доза еноксапарин: 0,2-0,4 единици/mL
- Лечебна доза два пъти дневно еноксапарин: 0,6-1,0 единици/mL
- Лечебна доза еноксапарин веднъж дневно 1,0-2,0 единици/mL.

След промяна на дозата нивата на фактор Ха трябва да се проследяват отново след три дози, за да се осигури подходящо дозиране.

Повтарящи се нива на фактор Ха не се изискват рутинно, но могат да бъдат поискани, където са клинично показани – напр. влошаване на бъбречната функция, повишен риск от кървене.

Най-ниските нива (преди доза) са полезни за наблюдение на натрупването и могат да бъдат измерени при пациенти с висок риск от кървене и/или бъбречна дисфункция. Най-ниски нива > 0,25 единици/mL трябва да се обсъдят с хематолог.

Във всички случаи може да се приложи следващата доза, дори ако резултатите от теста все още не са налични.

ПРЕПОРЪКИ ЗА ДОЗИРАНЕ НА АНТИКОАГУЛАНТИ ЗА ПАЦИЕНТИ С COVID-19

Поток на кислород < 20 Lpm

ТЕРАПЕВТИЧНА АНТИКОАГУЛАЦИЯ:

Нормална бъбречна функция: Епохарарин 1 mg/kg s.c. 2 x дневно

- Тегло > 150 kg, използва се инфузия хепарин

Бъбречна недостатъчност (CrCl < 30): Епохарарин 1 mg/kg s.c. 1 x дневно

Мониториране на Епохарарин: При дозиране за бъбречна недостатъчност да се изследва фактор анти-Ха 3-5 часа след 3-та доза (цел 0,6-1,0).

Внимание за клинично значимо кървене (спад на Н/Н, изискване за кръвен продукт, инсулт) или преценка на първичния екип.

СТАНДАРТНА ПРОФИЛАКТИЧНА АНТИКОАГУЛАЦИЯ:

Normal: Епохарарин 40 mg s.c. дневно или Епохарарин 30 mg s.c. 2 x дневно

- BMI 40-49: Епохарарин 40 mg s.c. 2 x дневно
- BMI > 50: Епохарарин 60 mg s.c. 2 x дневно

Бъбречна недостатъчност (CrCl < 30): Heparin 5000 UI s.c. на всеки 8 часа или Епохарарин 30 mg s.c. дневно

- BMI > 40: Heparin 7500 UI s.c. на всеки 8 часа

Интензивно отделение, поток на кислород \geq 20 Lpm

СТАНДАРТНА ПРОФИЛАКТИЧНА АНТИКОАГУЛАЦИЯ:

Нормална бъбречна функция: Епохарарин 40 mg s.c. дневно или Епохарарин 30 mg s.c. 2 x дневно (пациенти с травма)

- BMI 40-49: Епохарарин 40 mg s.c. 2 x дневно
- BMI > 50: Епохарарин 60 mg s.c. 2 x дневно

Бъбречна недостатъчност (CrCl < 30): Heparin 5000 UI s.c. на всеки 8 часа или Епохарарин 30 mg s.c. дневно

- BMI > 40: Heparin 7500 UI s.c. на всеки 8 часа

НЯМА ПОКАЗАНИЯ ЗА ИНФУЗИЯ НА ХЕПАРИН БЕЗ НАЛИЧИЕ НА КЛИНИЧЕН ТРОМБОЕМБОЛИЗЪМ

Ако пациентът се прехвърли от COVID отделение в Интензивно отделение с терапевтична антикоагулация, уместно е нейното продължаване.

Библиография

1. Димитров Г, Вълков Т, Димитров Д. Интерактивен справочник за лечение на COVID-19 (v4.1 – 01.2022).
2. Момеков ГЦ, Димитров ГД. Кратък преглед на фармакологичната характеристика, профилите на безопасност и лекарствените взаимодействия при избрани средства за лечение на COVID-19. Допълнение към Интерактивен справочник за диагностика и лечение на COVID-19, 2021.
3. Рунев Н, Манов Е. Антикоагулантна профилактика и терапия при пациенти с COVID-19. Българска кардиология, 2021, 27(1). doi: 10.3897/bgcardio.27.e63645.
4. Чернева Ж, Чернева Р. Нарушения в хемостазата и терапевтично поведение при пациенти с COVID-19. Българска кардиология, 2020, 26(2). doi: 10.3897/bgcardio.26.e54113.
5. Antithrombotic Therapy in Patients With COVID-19. Last Updated: February 24, 2022. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Treatment Guidelines. An official website of the National Institute of Health (NIH).
6. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Treatment Guidelines. An official website of the National Institute of Health (NIH). <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>
7. COVID-19 Field Guide. The American College of Emergency Physicians (ACEP), 2021, <https://www.acep.org/corona/covid-19-field-guide/cover-page/>
8. Cuker A, Tseng EK, Nieuwlaet R et al. American Society of Hematology 2021 guidelines on the use of anticoagulation for thromboprophylaxis in patients with COVID-19. Blood advances, 2021, 5(3), 872-888.
9. Disease-modifying treatments. Australian guidelines for the clinical care of people with COVID-19. 2021, 97-599.

10. Fattorutto M, Bouckaert Yv, Brauner J et al. Pragmatic study of a thromboprophylaxis algorithm in critically ill patients with SARS-COV-2 infection. *J Thrombs Thrombol*. <https://doi.org/10.1007/s11239-021-02514-3>.
11. Godino C, Scotti A, Maugeri N et al. Antithrombotic therapy in patients with COVID-19? Rationale and Evidence. *Int J Cardiol*, 2021, 324, 261-266.
12. Hippensteel JA, La Riviere WB, Colbert JF et al. Heparin as a therapy for COVID-19: current evidence and future possibilities. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2020, 319: L211-L217. doi:10.1152/ajplung.00199.2020.
13. Levi M, Beverley JH. Thrombosis and coagulopathy in COVID-19: An illustrated review *Res Pract Thromb Haemost*, 2020, 4: 744-751. DOI: 10.1002/rth2.12400.
14. Living guidance for clinical management of COVID-19: Living guidance, 23 November 2021 – World Health Organization (WHO).
15. Spyropoulos AC, Levy JH, Ageno W et al. Scientific and Standardization Committee communication: Clinical guidance on the diagnosis, prevention, and treatment of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *J Thromb Haemost*, 2020, 18: 1859-1865. DOI: 10.1111/jth.14929.
16. Thachil J, Tang N, Gando S et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost*, 2020, 18 :1023-1026. DOI: 10.1111/jth.14810.
17. Therapeutic Management of Hospitalized Adults With COVID-19. Last Updated: February 24, 2022. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Treatment Guidelines. An official website of the National Institute of Health (NIH); <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/> on 3/23/2022.