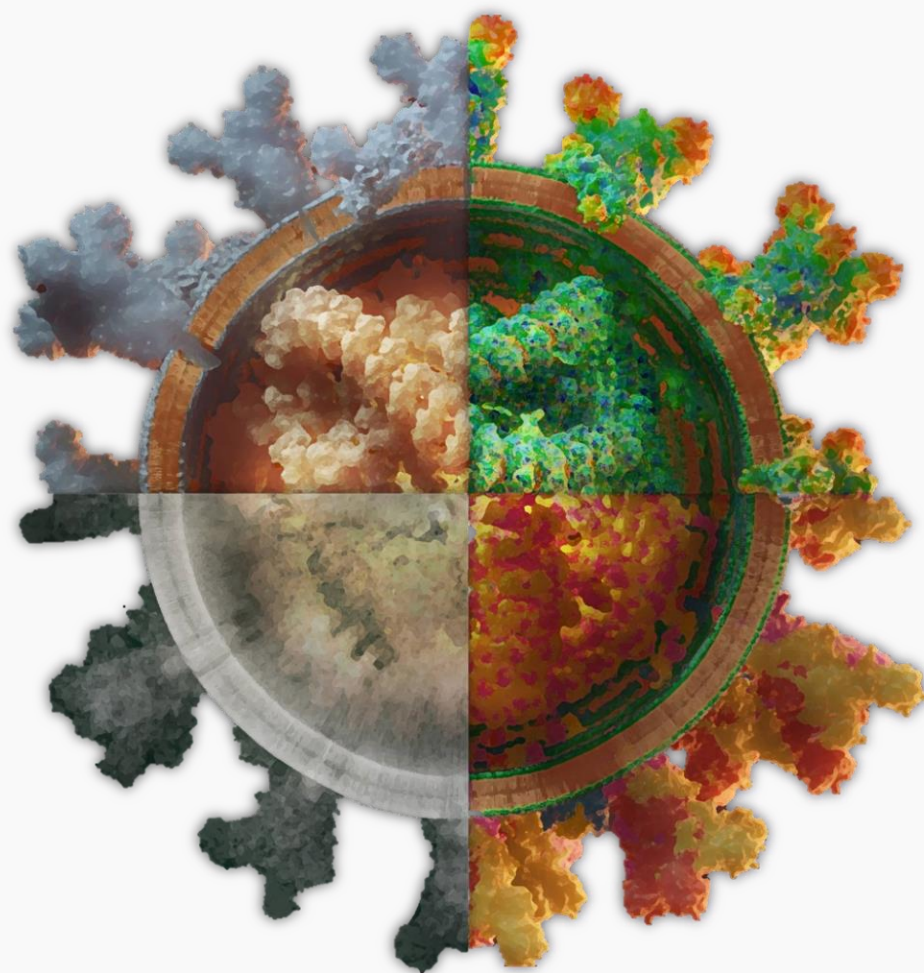




Министерство на  
Здравеопазването



## Интерактивен справочник за лечение на COVID-19 (Второ издание – 2021г.)

Д-р Георги Димитров; Д-р Трифон Вълков; Д-р Димитър Димитров

ISBN 978-619-90225-4-2

## Предисловие

От издаването на *“интерактивния справочник за диагностика и лечение на COVID-19”*, изминаха няколко месеца. За изтеклия период от време, се натрупа нова информация, което наложи допълването му както със „суха материя“, така и с интерактивни „хиперлинкове“. С цел подобряване на практическото му използване, голяма част от фигурите бяха преработени и бяха добавени нови такива (напр. Фигура 2Б, Фигура 4Б, Допълнителна Фигура 2Б и 5А).

Междувременно, справочника беше приет от Управителния съвет на БЛС. Бяха отпечатани 5000 екземпляра от хартиения му вариант, които се раздават из цялата страна, а електронната версия беше качена на интернет платформата на БЛС за безплатен достъп към цялата информация и всичките му функции.

В същото време, създаденият Национален Експертен Съвет към МЗ, одобри справочника за национално ползване с препоръчителен характер. С активната подкрепа на самото министерство, той стана достъпен и на тяхна платформа.

В момента се намираме в състояние на затишие преди буря. За съжаление, ваксинацията в България продължава да буксува и ние сме на едно от последните места в Европа (28.06.2021г.). За това вероятността за поредна вълна у нас, доминирана от „Делта“ варианта на SARS-CoV-2, е висока. Относително спокойното време ни дава възможност да се подготвим по добре.

Искрено се надяваме, информацията представена в справочника да помогне на колегите от първа линия да се справят ефикасно с предстоящото предизвикателство.

От авторите

## Оригинално предисловие (първо издание)

Повече от една година измина от обявената от СЗО пандемия на SARS-CoV-2. От анархията в началото на лечението благодарение на натрупания огромен опит, най-вече в страните с развито здравеопазване, се разработиха систематизирани терапевтични подходи. Същите бяха базирани на рецензирани доказателства от клинични проучвания и мета-анализи включващи стотици хиляди пациенти. В настоящия момент въпреки че, все още липсва ефективно противовирусно лечение, строгото прилагане на тези протоколи позволи значително намаляване на смъртността от COVID-19, съкрати се продължителността на хоспитализациите, намали се процента на тежките последствия от болестта и като цяло се оптимизира финансовата стойност на лечението.

В САЩ, Западна Европа и Израел които прилагат тези подходи, смъртността беше намалена до 1,8%, 2,5% и 0.7% съответно. За съжаление, не можем да кажем същото и за България, където смъртността все още е висока и варира в рамките на 4,5% (18.04.2021г.). Анализирайки ситуацията в страната ни, стигнахме до извода, че една от причините за тази висока смъртност е липсата на унифицирани протоколи за лечение, съответстващи на западните. Парадоксално е, че всяка българска болница прилага собствен „протокол“, не винаги основан на научни доказателства, а понякога различните отделения в една и съща болница ползват различни терапевтични схеми.

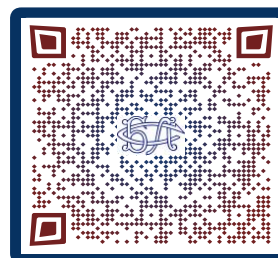
Изхождайки от това, решихме да обобщим изключително богатия опит на горе споменатите страни и съобразявайки се с препоръките на Министерството на Здравеопазването на РБ, да създадем наш собствен унифициран справочник, базиран изцяло на актуалните в момента научни доказателства за лечение на COVID-19.

От авторите

### ПОЯСНЕНИЕ ОТ АВТОРИТЕ

**NB!** Авторите не претендират за изчерпателността и актуалността на информацията предоставена тук. Ние запазваме правото си, при поява на нови рецензирани данни, да променяме съдържанието на протокола.

За достъп до най-актуалната интерактивна версия на справочника и специфичната профилактика на COVID-19, сканирайте показания **QR код**:



СКАНИРАЙ МЕ

Представените тук протоколи са базирани на научни доказателства и адаптирани към протоколите публикувани от: NIH (Америка); COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>. Accessed [11.07.2021]. NICE (Великобритания); NICE guideline [NG191] <https://www.nice.org.uk/guidance/ng191>. И са съобразени с препоръките на Министерството на Здравеопазването на Република България.

## СПРАВОЧНИК ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА COVID-19

### За авторите:



**Д-р Георги Димитров** (BSc, MRes, DIC, MD) е **генетик и молекулярен биолог** (University of Leeds, UK), **изследовател-онколог** (Imperial College London, UK) и **доктор по медицина** (Медицински Университет, София). Завършва с отличен успех в Лийдс (2012г), с пълно отличие ICL (2014г) и Златен Хипократ от МУ-София (2020г). Той работи с вирусни манипулации и тяхната генетична модификация в продължение на няколко години, в допълнение към рутинното прилагане на протоколите за **разработване на нови лекарства**, по програмата „от лабораторията в практиката“. Той е член на Българския лекарски съюз и Британската медицинска асоциация (GMC). Д-р Георги Димитров е **сертифициран** от университетите в Станфорд, Джонс Хопкинс и асоциацията IPMA-NIH, САЩ, **за компетентност при лечението и диагностиката на COVID-19**.



**Д-р Трифон Вълков** (MD, PhD) е **специалист по Инфекциозни болести**. Завършва медицина през 2013г. (Медицински университет, София). **Работи** последователно в отделение по въздушно-капкови, покривни, трансмисивни и невроинфекции и **в отделението за лечение на пациенти с COVID-19** към СБАЛИПБ – „Проф. Ив. Киров“ ЕАД София, от началото на пандемията. В момента е асистент по Инфекциозни болести към същата катедра (МУ-София). Придобива специалност по Инфекциозни болести (2018г.) и **ОНС „ДОКТОР“ по Инфекциозни болести** (2018г.). Член на Българското дружество по Инфекциозни болести. Научните му интереси са в областта на **Клиничната вирусология** и остри инфекции на ЦНС с вирусна и бактериална етиология.



**Д-р Димитър Димитров** (MD, FACS) е завършил медицинския университет в Киев, Украйна с пълно отличие (1990г), **специалност** по обща **хирургия** от Медицинския Университет, София (1996г). По-късно той се премества в Израел, където преминава **втора специализация** по хирургия (2000г-2007г). **Сертифициран от Американското дружество** на травматолозите за „**Напреднало Животоподдържащо лечение** на травматично болни“. Д-р Димитров е член на Българския лекарски съюз и Българското хирургично дружество, а така също и на Израелската Медицинска асоциация и Израелското хирургично дружество. Той е пряк участник в лечението на пострадали в над 35 терористични акта на територията на държавата Израел. В момента е началник на отделението по хирургия в МБАЛ Благоевград и медицински директор на клиника „Мона Лиза“ в София. д-р Димитър Димитров е **сертифициран от IPMA-NIH (САЩ) за компетентност при лечението и диагностиката на COVID-19**.

Представените тук протоколи са базирани на научни доказателства и адаптирани към протоколите публикувани от: NIH (Америка); COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>. Accessed [11.07.2021]. NICE (Великобритания); NICE guideline [NG191] <https://www.nice.org.uk/guidance/ng191>. И са съобразени с препоръките на Министерството на Здравеопазването на Република България.



## Предговор



За мен е удоволствие да представя и препоръчам настоящия справочник за лечение на COVID-19. Той третира актуална тема, която все още не е намерила своя окончателен научно обоснован отговор. Това е подходът към терапията на заболяването в неговите разнообразни клинични форми, както и настъпилите усложнения в хода на протичането му.

Целта на създадения справочник е да обедини и представи на българските лекари в обобщен вид водещия международен опит в диагностиката и лечението на пациенти с коронавирусна инфекция. Той обединява диагностично-терапевтични протоколи, разработени и приложени в държави, утвърдили се като водещи в областта. Те са взаимствани от опита на водещи в тази област държави като САЩ, Германия, Англия и Израел на базата на създадените и приложени в тези страни протоколи, проверени, изпитани и доказали се като надеждни.

Авторите на настоящият справочник са лекари на първа линия, с опит в лечението на пациенти с коронавирусна инфекция и го предлагат като полезен източник на информация на специалисти с необходимата квалификация и опит в терапията на горепосочената инфекция.

От особено значение за разбиране на предложението от авторите терапевтичен подход и протоколи е краткото и съдържателно представяне на основни данни относно етиологията, патогенезата, формите на протичане, диагностичните методи и тяхната интерпретация при коронавирусната инфекция. Накратко са представени медицинските основания за прилагане на определени терапевтични средства при конкретна клинична форма на протичане и в даден момент от развитието на заболяването. В този смисъл справочникът има характера на кратък обзор относно съвременните познания за болестта COVID-19. Той представлява ценно четиво не само за специалисти, ангажирани пряко в лечението на пациенти с COVID -19, но и за широк кръг читатели: клиницисти, вирусолози, имунологични, общопрактикуващи лекари, специализанти и студенти.

Изключително ценно качество на справочника е, че той е интерактивен и при проявен интерес читателят има непосредствен достъп до първоизточника на предоставената информация. Авторите не претендират за изчерпателност по отношение на представения материал, с оглед динамичните промени по отношение на диагностиката и терапията. Предложените протоколи имат препоръчителен характер и могат да послужат като основа за създаване на такива, които да бъдат въведени в широката медицинска практика у нас.

Пожелавам успех и искрено се надявам, че справочникът ще достигне и ще бъде особено полезен на широката медицинска аудитория.

Проф. д-р Майда Тихолова, д.м

Представените тук протоколи са базирани на научни доказателства и адаптирани към протоколите публикувани от: NIH (Америка); COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>. Accessed [11.07.2021]. NICE (Великобритания); NICE guideline [NG191] <https://www.nice.org.uk/guidance/ng191>. И са съобразени с препоръките на Министерството на Здравеопазването на Република България.

## Благодарности

Авторите изказват сърдечна благодарност на:

- Д-р **Иван Маджаров**, председател на УС на БЛС, и неговия екип за подкрепата за разпространението на този справочник.
- Д-р **Стойчо Кацаров**, Министър на Здравеопазването и **Д-р Тома Томов**, Зам. Министър на Здравеопазването за популяризирането на справочника в национален мащаб.
- Д-р **Дафина Тачова**, Зам. председател на БЛС-Благоевград, за оказаната подкрепа.
- Г-н **Ивайло Гогов** (<https://ivaydesign.com>) за предоставянето на невероятните 3D визуализации на SARS-CoV-2 и помощта с графичния дизайн на този справочник.

С подкрепата на:



БЪЛГАРСКИ ЛЕКАРСКИ СЪЮЗ



Министерство на  
Здравеопазването

ISBN 978-619-90225-4-2

Представените тук протоколи са базирани на научни доказателства и адаптирани към протоколите публикувани от: NIH (Америка); COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>. Accessed [11.07.2021]. NICE (Великобритания); NICE guideline [NG191] <https://www.nice.org.uk/guidance/ng191>. И са съобразени с препоръките на Министерството на Здравеопазването на Република България.

## Съдържание

Предисловие.....	2
СПРАВОЧНИК ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА COVID-19.....	4
Предговор.....	5
Благодарности.....	6
Кратко въведение.....	8
Патофизиология на вируса.....	10
Клиничен спектър на заболяването.....	12
Диагностика на COVID-19.....	15
Параклинични изследвания.....	15
Серологично тестване и имунитет срещу SARS-CoV-2 инфекция.....	17
Образна диагностика при COVID-19.....	17
Оценка на тежестта на заболяването.....	18
Обективизиращи алгоритми за COVID-19.....	18
Лечебен подход към пациенти с COVID-19.....	21
Антикоагулация при COVID-19.....	27
Антибактериално лечение при COVID-19.....	31
Препарати които НЕ се препоръчват за лечение или профилактика на COVID-19.....	34
Обобщени подходи при педиатричния пациент с COVID-19.....	40
Противовирусни медикаменти в стадии на разработка.....	43
Списък със съкращения.....	44
Източници:.....	45

**NB! Оцветеният в синьо текст е интерактивен.**

Представените тук протоколи са базирани на научни доказателства и адаптирани към протоколите публикувани от: NIH (Америка); COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>. Accessed [11.07.2021]. NICE (Великобритания); NICE guideline [NG191] <https://www.nice.org.uk/guidance/ng191>. И са съобразени с препоръките на Министерството на Здравеопазването на Република България.

## Кратко въведение [1, 2]



**COVID-19** е остро инфекциозно респираторно и системно заболяване, причинено от инфекция с **коронавирусен подтип SARS-CoV-2**. То е открито за първи път в Ухан, Китай, през декември 2019 г. Понастоящем се разпространява в световен мащаб и се счита за пандемична болест с все още неубедителен произход според последния **доклад** на СЗО. Антропоотичното предаване ( $R_0 = 1,8-3,6$ ) става предимно чрез респираторни капки (при кихане и кашляне).

След инкубационен период от 2–14 дни (средно ~ **5 дни**), COVID-19 обикновено се проявява с повишена температура и симптоми на **възпаление** на горните дихателни пътища, а именно суха кашлица и диспнея. Асимптоматичното протичане е често както и появата на някои други оплаквания (аносмия, болки в корема, диария).

Клиничното течение на болестта варира от много леко до появата на тежки пневмонии и дори критични, животозастрашаващи усложнения, като: остър респираторен дистрес синдром (**ОРДС**), **шок и полиорганна дисфункция**.

Препоръките за **контрол на инфекцията** и превантивните мерки обикновено включват: лична хигиена (измиване на ръцете), избягване на публични места и контакти със заразени (>15 минути / 24 часа при потвърден случай), карантина / изолация и носене на подходящи лични предпазни средства (**ЛПС**).

Диагнозата се **потвърждава чрез RT-qPCR** на SARS-CoV-2 РНК, изолирана от проби на пациента, за предпочитане от носоглътката.

При леките клинични случаи пациентите трябва да се самоизолират вкъщи с поддържащо лечение (парацетамол и хидратация), дихателна физиотерапия и **наблюдение на виталните показатели**. Пациенти с тежки клинични прояви (т.е. диспнея, цианоза, дискомфорт в гръдния кош или промяна в психичното състояние), признаци на дихателен дистрес ( $SpO_2 \leq 93\%$ , честота на дишане  $> 22$  / мин.) или с висок риск за тежко протичане ( $\geq 65$  години и с определени придружаващи заболявания), трябва да бъдат хоспитализирани.

Хоспитализираните пациенти трябва да получават поддържаща и кислородна терапия, като същевременно се проследяват редовно с помощта на лабораторни и образни изследвания [рентгенова снимка, СТ, или ултразвуково изследване (УЗИ) на гръдния кош]. Показатели, демонстриращи прогресията на интерстициалния пневмонит, включват: лимфоцитопения, повишено CRP и СТ находки, показващи наличието на зони „матово стъкло“ (прогресиращи до твърдо бяло консолидиране при тежка инфекция) и уплътняване на интер - и / или интраалобуларните прегради (показващо оток на интерстициалното пространство). **УЗИ на белите дробове** може да помогне за проследяване прогресията на белодробната болест и евентуален скрининг за кардиомиопатия.

Интензивните грижи и дихателната реанимация са показани за пациенти, демонстриращи признаци на дихателна недостатъчност (напр. **диспнея с хипоксемия; <94%, честота на дишане > 30 / мин**). Неинвазивната вентилация се използва при пациенти с лек до умерен задух (с овлажнен кислород).

Ендотрахеалната интубация е показана при пациенти, които не реагират на неинвазивната вентилация, за предпочитане чрез индукция с бърза последователност (rapid-sequence induction) с цел минимизиране на процедурите генериращи вирусен аерозол.

Механичната вентилация трябва да се провежда при по-ниски дихателни обеми и настройки на PEEP и FiO<sub>2</sub> в съответствие с протоколите за ОРДС (например протокола **ARDSnet**). Екстракорпорална мембранна оксигенация (**ECMO**) може да бъде приложена, ако пациента не реагира на гореспоменатите методи.

**Понастоящем няма ефективно антивирусно лечение на SARS-CoV-2.** Основната цел на терапията е поддържащо лечение. Всяко предложено антивирусно лечение (напр. Ремдесивир) трябва да се разглежда индивидуално **за всеки отделен случай**. Действащите протоколи включват употребата на 6 mg / 24 часа дексаметазон до 10 дни, +/- IV Ремдесивир 100 mg / 24 часа в продължение на 5 дни (с болус от 200 mg първия ден).

Антибиотичната профилактика не се препоръчва, тъй като само 6-8% от пациентите с COVID-19 развиват и бактериална инфекция. Като цяло, бактериалната **пневмония** отзвучава чрез вакуолизация (демонстрирано от рентгенологичните находки) в рамките на няколко дни, стига микроорганизмът да е чувствителен към приложения антибиотик. В случай, че няма подобрение в клиничния/рентгенографския статус на пациента, е още едно доказателство, че най-вероятно няма бактериална инфекция. Антибиотичната терапия, тогава, трябва да бъде спряна в рамките на 48 часа (особено ако и обективните показатели са отрицателни: Procalcitonin и бактериални култури).

Общата **смъртност от К-19 в световен мащаб** варира от ~ 0,5–3% (в България е ~4.5%) и значително се увеличава при възрастните хора (~ 15% за > 80 години), както и при тези с определени придружаващи заболявания (напр. ССЗ, ХОББ, захарен диабет) [1, 2].

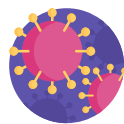
За най-актуалната информация, във видео формат, обобщаваща различните предизвикателства на К-19 и борбата с тях, посетете „**Royal Society of Medicine**“.

**NB!** *Потенциално ефективно лечение на COVID-19 не трябва да се отказва на бременни жени поради теоретични опасения, свързани с безопасността на терапевтичните агенти по време на бременност.*



## Патофизиология на вируса

Два основни процеса движат патогенезата на COVID-19.

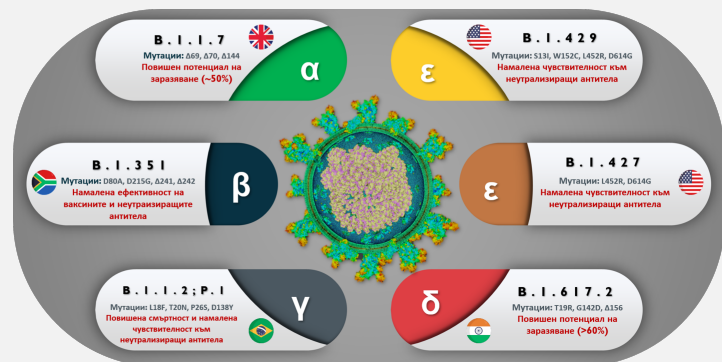


- **Ранна инфекция:** обусловена от репликацията на SARS-CoV-2.
- **По-късна инфекция:** предизвикана от дерегулирана имунна / възпалителна реакция към вируса, която води до увреждане на тъканите.

**SARS-CoV-2 се прикрепва** към клетката гостоприемник, като свързва своя протеин „Spike“ с рецепторния протеин, **ангиотензин-конвертиращ ензим 2 (ACE2)**, който се експресира от епителните клетки на червата, бъбреците, кръвоносните съдове и най-вече от тип II алвеолоцитите на белите дробове. Човешкият ензим **трансмембранна протеаза, серин 2 (TMPRSS2)**, също се използва от вируса за стабилизиране на „Spike“ протеина и за подпомагане на сливането на мембраните (**Фигура 1**) [3, 4].

След това вирусът навлиза в клетката гостоприемник чрез ендоцитоза. Въпреки че COVID-19 е респираторно заболяване, клиничните и патологичните доклади предполагат, че тежките случаи са в следствие на комбинация от съдова дисфункция, тромбоза и дерегулирано възпаление [5].

Хиляди **варианти** на SARS-CoV-2 вече са открити по целия свят, някои от които са **клинично значими** и свързани с:

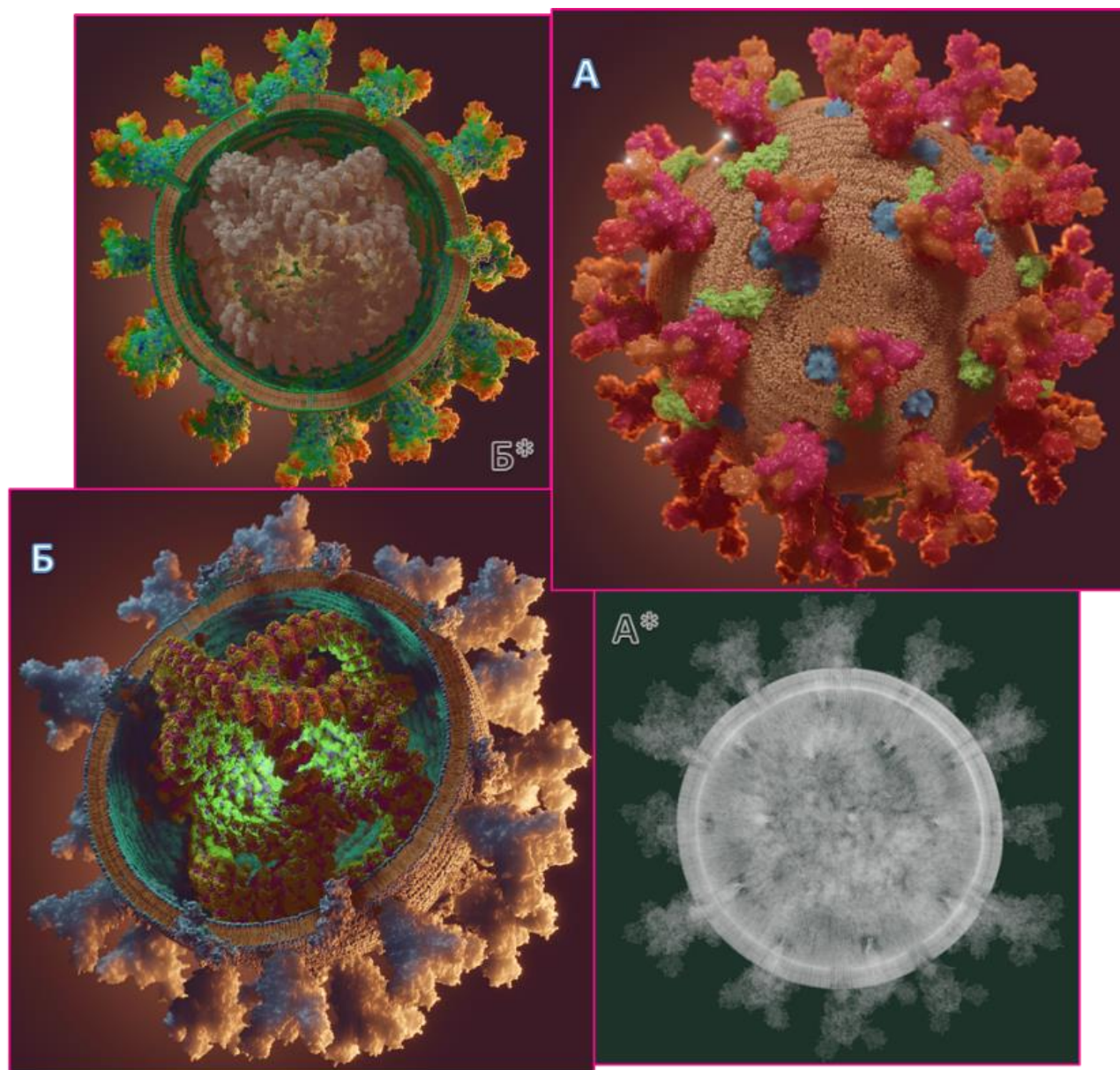


**В.1.617.2** е ~60% с повишен потенциал на заразяване в сравнение с **В.1.1.7**. 5%-10% от новите случаи на COVID-19 причинени от **В.1.617.2** във **Великобритания**, са при напълно ваксинирани лица. Епидемиологичното разпространение, на актуалните циркулиращи вирусни мутации, може да бъде **проследено тук**.

\*COVID-19 се различава от патогенезата на **грипа** по това, че е свързан с белодробна ангиогенеза. В сравнение с грипа, по-голям дял от пациентите с COVID-19 се нуждаят от механична вентилация, като периодите на същата са по-дълги. Пациентите с COVID-19 също имат по-висок дял на **извънбелодробни усложнения**!

**NB!** Експресията на ACE2 рецептори се увеличава значително чрез използването на ACE инхибитори или ангиотензин II рецепторни блокери (ARB). Противно на първоначалните доклади, сега е доказано, че употребата на ACE инхибитори и ARBs не е свързана с повишен риск от хоспитализация или смъртност сред заразените със SARS-CoV-2. По-скоро има приблизително 40% по-нисък риск от хоспитализация, свързан с тяхната употреба, което води до теорията, че прилагането на ACE инхибитори може да помогне за намаляване на риска от хоспитализация сред пациенти в напреднала възраст [2].

Представените тук протоколи са базирани на научни доказателства и адаптирани към протоколите публикувани от: NIH (Америка); COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>. Accessed [11.07.2021]. NICE (Великобритания); NICE guideline [NG191] <https://www.nice.org.uk/guidance/ng191>. И са съобразени с препоръките на Министерството на Здравеопазването на Република България.



**Фигура 1.** 3D визуализации на SARS-CoV-2 максимално доближаваща се до действителността.

**А.** Четири структурни протеина съставляват SARS-CoV-2: Spike (S; червеникави стълбовидни конструкции), Envelope (E; син), Membrane (M; зелен) и Nucleocapsid (N). **А\*.** Вложка: под електронния микроскоп вирионите на SARS-CoV-2 изглеждат сферични или елипсоидни, с диаметър от 60 до 140 nm. Структурата на „Spike“ протеиновите протомери (общо три), определя ефективността на прекрепването към ACE2 рецепторите. **Б.** Вирусният геном (РНК) е опакован в спираловиден рибонуклеокапсид; от N протеина (жълт): играе съществена роля по време на самосглобяването на вируса. **Б\*.** Вложка: 16 неструктурни протеина образуват репликаза-транскриптазни комплекс. \*Изготвени от г-н Ивайло Гогов на базата данни от „[WorldWide Protein Data Bank](https://www.rcsb.org/)“.

Представените тук протоколи са базирани на научни доказателства и адаптирани към протоколите публикувани от: NIH (Америка); COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>. Accessed [11.07.2021]. NICE (Великобритания); NICE guideline [NG191] <https://www.nice.org.uk/guidance/ng191>. И са съобразени с препоръките на Министерството на Здравеопазването на Република България.

## Клиничен спектър на заболяването



По принцип възрастните пациенти със SARS-CoV-2 инфекция могат да бъдат групирани в следните категории по тежест на заболяването. Критериите за всяка категория обаче могат да се припокриват или да се различават в зависимост от клиничните протоколи, клиничните изпитвания и клиничният статус на пациента, който може да се промени с течение на времето (**Фигура 2А**). Предполагаемият **инкубационен период на COVID-19 е до 14 дни** от момента на експозицията, със среден инкубационен период от 4 до 5 дни. Приблизително **1 на 6 души с COVID-19 демонстрират клинично влошаване** и / или развиват усложнения през втората седмица на заболяването. Това обикновено се характеризира с появата на диспнея и прогресивно влошаване [2].

**Асимптоматична или пресимптомна инфекция:** Лица, които имат **положителен тест** за SARS-CoV-2 доказан с помощта на вирусологично изследване (т.е. RT-qPCR или антигенен тест), но **нямат симптоми**, специфични за COVID-19.

**Леко заболяване:** Лица, които проявяват някои от специфичните **признаци и симптоми на COVID-19** (напр. треска, суха кашлица, възпалено гърло, неразположение, главоболие, мускулни болки, гадене, повръщане, диария, анорексия, загуба на вкус и/или мирис), но които **нямат диспнея** или белодробни изменения на рентгенографията на гръдния кош. \*Триото: треска, кашлица и диспнея присъства само в ~ 15% от случаите. \*\*Възстановяването отнема 1-2 седмици и е напълно в повечето случаи.

**Средна тежест на заболяването:** Лица, които показват **признаци на заболяване** на долните дихателни пътища по време на клинична оценка или рентгенография и които имат насищане с кислород ( $SpO_2$ )  $\geq 94\%$  при стаен въздух. \*Възстановяването в тази група най-често отнема 2-8 седмици.

**Тежка болест:** Лица, които имат  $SpO_2 < 94\%$  при стаен въздух, съотношение на артериалното парциално налягане на кислорода към фракцията на вдишания кислород ( $PaO_2 / FiO_2$ )  $< 300$  mmHg, **дихателна честота**  $> 30$  вдишвания / мин, или **белодробни инфилтрати**  $> 50\%$ . \*Възстановяването може да отнеме до 12 месеца.

**Критично заболяване:** Лица с **дихателна недостатъчност** (повечето имат тип I), септичен **шок** и / или **полиорганна дисфункция**. \*Възстановяването при оцелелите пациенти отнема 12-18 месеца и рядко е напълно.

**Персистиращо заболяване (Long-COVID):** Термин, описващ **симптоми на COVID-19, които продължават  $\geq 12$  седмици** след първоначалното заболяване. Най-честите персистиращи симптоми включват: умора, болки в ставите, болки в гърдите, сърцебиене, задух, когнитивно увреждане, неврологични симптоми (напр. аносмия) и влошено качество на живот.

Като цяло ~ 80% от инфекциите са леки или безсимптомни; ~ 15% от инфекциите са тежки (изискват кислородна терапия). ~ 5% от инфекциите са критични (изискват прием в интензивно отделение и инвазивна вентилация) (**Фигура 2Б**). Средната продължителност на времето от появата на симптомите до **началото на критичната фаза / трансфер към интензивно отделение е 8–9 дни**. Приблизително 72% от пациентите съобщават за поне един персистиращ симптом (най-често задых или умора) > 60 дни след поставяне на диагнозата или >30 дни след тяхната дехоспитализация [6].

Най-честите усложнения на COVID-19 включват: вирусна (интерстициална) пневмония, дихателна недостатъчност и ОРДС, сепсис и септичен шок, кардиомиопатия, остро бъбречно увреждане и белодробна тромбемболия. Други усложнения включват остро сърдечно увреждане, дълбока венозна тромбоза, аритмия, инсулт, неврологични усложнения, чернодробна дисфункция и полиорганна недостатъчност [7].

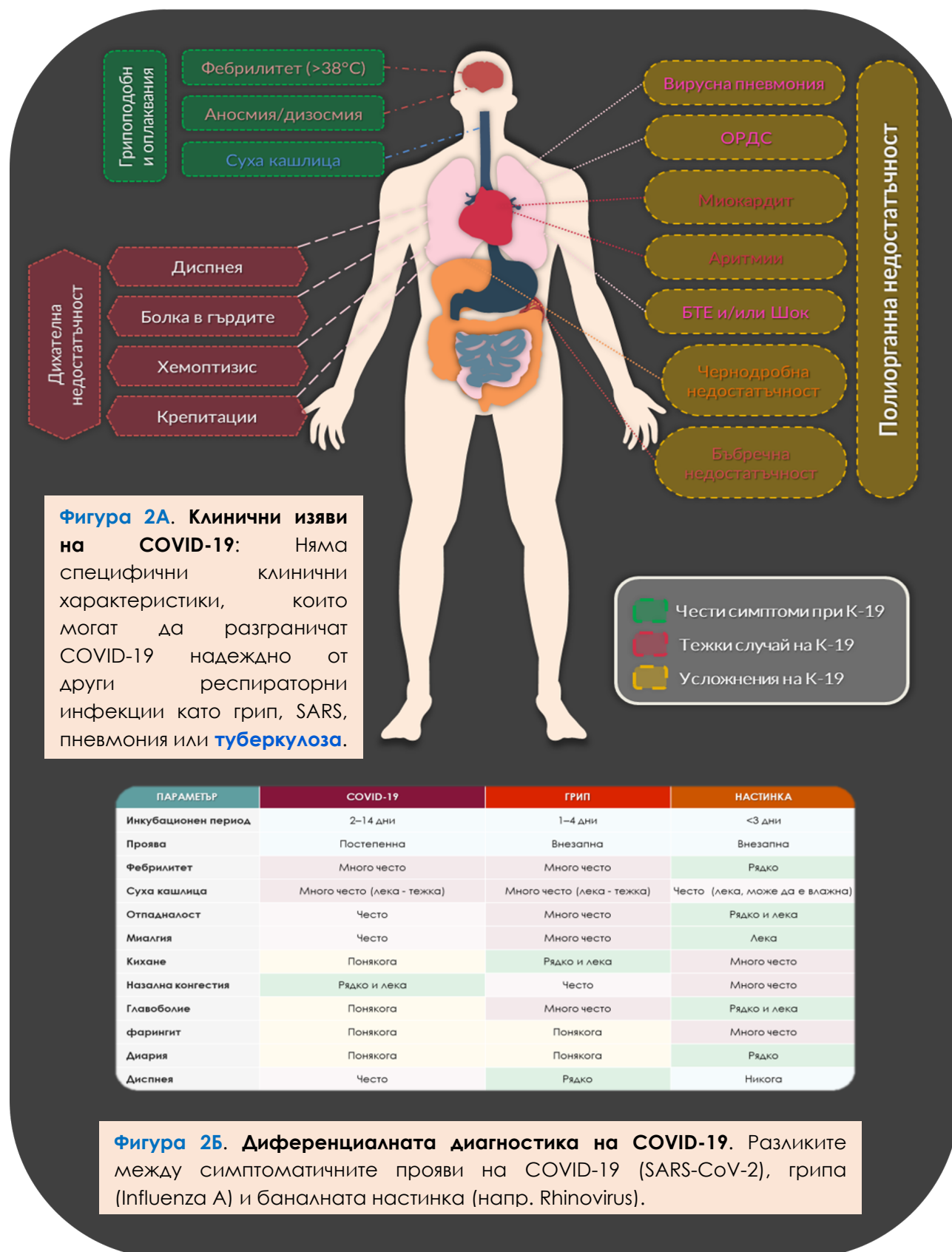
\*Основните рискови фактори за прогресиране на заболяването включват: възраст > 65г, наличие на **хронични заболявания** (т.е. ССЗ, ХОББ, ДМ, СПИН), затлъстяване (BMI > 35), бременност и хронично пушене. Смъртността при пациенти <65г. е <3%, тя обаче нараства до 11% за лица на възраст 65–84 г. и до 27% за лица ≥ 85 години.

\*\*При хоспитализирани възрастни пациенти: лимфоцитопенията (по-специфично ↓CD4<sup>+</sup> и ↓CD8<sup>+</sup> ↓Т-лимфоцити), повишените чернодробни ензими (↑трансаминази, ↑LDH) и възпалителни маркери (↑CRP, ↑феритин) са свързани с по-висока тежест на заболяването и по-лоша прогноза.

\*\*\*Някои проучвания показаха, че ~ 33% от пациентите със COVID-19 са имали симптоми, персистиращи повече от 3 до 24 седмици [8]. Разликата между възстановителния период и дълг К-19 зависи от тежестта на моментната симптоматика. Преболедувалите серопозитивни млади хора имат около 80% по-нисък риск от повторна инфекция в сравнение със серонегативни индивиди. Въпреки че антителата, индуцирани от първоначалната инфекция са до голяма степен защитни, те не гарантират пълен имунитет срещу повторна инфекция [9].

**NB! Съобщава се за бактериална коинфекция при 3,5% и за вторична инфекция при 14,3% от пациентите с COVID-19. Като цяло докладваната бактериална инфекция е 6,9%, но се променя леко в зависимост от популацията на пациентите. Бактериалната суперинфекция варира от 5,9% при хоспитализирани пациенти до 8,1% при критично болни [10]. Поради което **профилактичната антибиотична терапия не се препоръчва!****





Представените тук протоколи са базирани на научни доказателства и адаптирани към протоколите публикувани от: NIH (Америка); COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>. Accessed [11.07.2021]. NICE (Великобритания); NICE guideline [NG191] <https://www.nice.org.uk/guidance/ng191>. И са съобразени с препоръките на Министерството на Здравеопазването на Република България.



## Диагностика на COVID-19

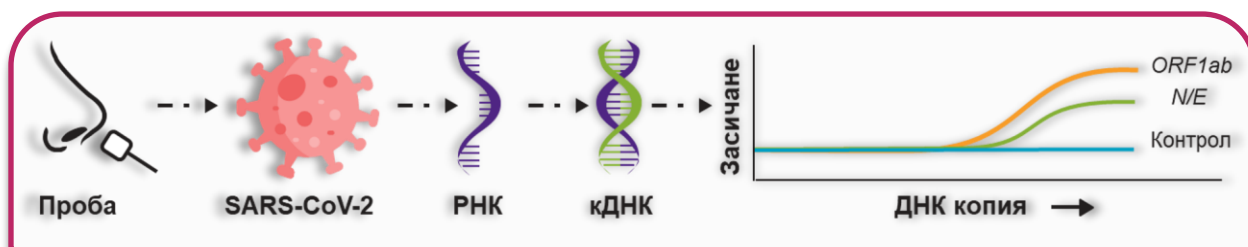
### Лабораторни изследвания



Всеки, който има симптоми съответстващи на COVID-19, както и хора с висок риск от заразяване със SARS-CoV-2 (напр. учители, медицински персонал), трябва да бъдат тествани за SARS-CoV-2 инфекция (**Таблица 1**) [11]. Такива изследвания трябва да използват или тест за амплификация на нуклеинова киселина (**RT-qPCR**) или тест за откриване на антиген на SARS-CoV-2 (**Фигура 3**).

Пробата трябва да бъде **взета** от горните дихателни пътища (т.е. **назофарингеален**, **назален** или **орофарингеален** образец). Диагностичните тестове трябва да се извършват и за хора, които вероятно са изложени на многократен риск от заразяване със SARS-CoV-2, като работещите на първа линия.

**PCR е показал, че има чувствителност 70% - 90% (поради зависимост от фазата на болестта и грешки при обработка или съхранение на пробите) и специфичност ~ 99% [1].** Вирусният товар е свързан с тежестта на заболяването и може косвено да се определи, използвайки „прага на цикъла“ на RT-qPCR (колкото по-нисък е прагът на откриване, толкова по-висок е вирусният товар – за висок товар се счита  $C_t < 30$ ). Това може да помогне за стратификация на риска от тежко заболяване.



**Фигура 3. PCR изследване:** се използва за качествено откриване на нуклеинова киселина на SARS-CoV-2, чрез таргетиране на *ORF1ab*, *N* и *E* протеинни гени във вирусния геном. \*Резултатът е за подпомагане на клиничната диагноза и не трябва да се използва като единствена причина за лечение и хоспитализация.

Диагностичните антигенни тестове (които откриват вирусни антигени) са по-малко чувствителни от тестовете (~60%-80%), базирани на RT-qPCR, но имат подобна висока специфичност (~90%). Тестовете за антиген са най-чувствителни в началото на симптоматичната SARS-CoV-2 инфекция, когато се смята, че вирусният товар е най-висок.

Представените тук протоколи са базирани на научни доказателства и адаптирани към протоколите публикувани от: NIH (Америка); COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>. Accessed [11.07.2021]. NICE (Великобритания); NICE guideline [NG191] <https://www.nice.org.uk/guidance/ng191>. И са съобразени с препоръките на Министерството на Здравеопазването на Република България.

Следните лабораторни резултати са характерни за пациенти с COVID-19. Тези находки са по-изразени и по-чести при тежки и критични случаи, но могат да присъстват и при асимптоматични инфекции:

- ПКК: левкопения / левкоцитоза и лимфопения (най-често)
- Възпалителни маркери:  $\uparrow$  LDH,  $\uparrow$  Ferritin и  $\uparrow$  CRP
- Чернодробни маркери:  $\uparrow$  AST и  $\uparrow$  ALT



При хоспитализирани пациенти с COVID-19 с тежки инфекции (**допълнителна фигура 1**) са необходими редовни лабораторни и рентгенологични изследвания за оценка на прогресията на заболяването и появата на усложнения:

### 1. ПКК: Тежки случаи с напреднала лимфоцитопения и тромбоцитопения.



- Дължи се на директна вирусна инфилтрация в костния мозък водеща до дисфункция на микросредата, както и инфектиране на съответните прекурсорни клетки (вероятно чрез CD-13 рецептори).

### 2. Кръвно-газов анализ: за оценка на нивата на хипоксия и алкално-киселинния баланс.

- ОРДС се представя първоначално като хипоксемична дихателна недостатъчност с ниско  $\text{PaO}_2$  и респираторна алкалоза (**тип I**), по-късно прогресираща в хиперкапнична дихателна недостатъчност (тип II).



### 3. Възпалителни маркери: Високите нива предполагат имунна дисрегулация и прогресия до цитокинова буря.



- $\uparrow$  IL-6,  $\uparrow$  C-reactive protein (CRP) и  $\downarrow$  Албумин при тежки случаи.
- $\uparrow$  Procalcitonin е специфичен за бактериална коинфекция с пневмония и / или сепсис.
- $\uparrow$  Lactate при сепсис и септичен шок.

### 4. Коагулационен анализ:

- Удължено време на PT и aPTT.
- $\uparrow$  D-dimer и fibrinogen при сърдечно увреждане и септичен шок (свързано с висока смъртност).



### 5. Оценка на органната функция: Патологични находки могат да индицират полиорганна недостатъчност.



- Creatinine, urea и BUN се използват за оценка на бъбречната функция.
- Aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), gamma-glutamyl transferase (GGT) и bilirubin се използват за оценка на чернодробната функция.
- Сърдечните ензими (тропонин T / I и NT-proBNP) и ЕКГ, се използват за оценка

## Серологично тестване и имунитет срещу SARS-CoV-2 инфекция



Настоящите изисквания на Националния Институт за Здраве (NIH), САЩ, препоръчват да не се използва серологично изследване (бърз тест на антитела), определящо дали човек е имунизиран срещу SARS-CoV-2 [2].

Количественият серологичен тест (стига да е достатъчно чувствителен), който идентифицира остра или преминала инфекция със SARS-CoV-2, може да бъде използван за:

- Диференциация на антителата срещу SARS-CoV-2 като отговор на естествена инфекция от индуцираните след ваксина антитела към протеиновия "S" антиген на SARS-CoV-2. Тъй като спираловидният нуклеокапсиден протеин не е съставна част на ваксините, серологичните тестове, които откриват антитела, срещу нуклеокапсидния протеин, могат да бъдат използвани за разграничаване на естествения имунен отговор от индуцираните след ваксина антитела.
- Определяне на подходящите донори за даряване на реконвалесцентна плазма (висок титър; > 1: 1000 анти-Spike IgG)\*.
- Оценка на дела на населението, изложено на SARS-CoV-2.

**NB!** При пациентите, хоспитализирани с тежък/критичен COVID-19, прилагането на реконвалесцентна плазма с висок титър не подобрява преживяемостта или други клинични показатели [12].

## Образна диагностика при COVID-19



Рентгенологичните находки, свързани с COVID-19, не са специфични за инфекцията; те се припокриват с други респираторни заболявания, включително influenza; H1N1, SARS и MERS [13]. Златен стандарт е рентгенографията и едва след това СТ.

Рентгенова снимка на гръдния кош и СТ:

- Не се препоръчват за първоначална амбулаторна оценка; използват се при хоспитализирани пациенти или симптоматични пациенти със специфични клинични показания (т.е. екзацербация).
- Характерните **рентгенологични признаци** включват засенчвания тип „матово стъкло“ (Ground-glass opacities; GGOs), области на консолидация и т.нар. находка „разбит паваж“ (GGOs + уплътнения на интер- / интралобуларните прегради) и бронховаскуларни уплътнения (**Фигура 4А**).
- Лезиите обикновено имат двустранно (интерстициално), периферно и долно лобно разположение.

**NB!** Тежестта на белодробното увреждане на СТ корелира с тежестта на заболяването. **>50% засягане се счита за тежко заболяване и изисква хоспитализация.**

Представените тук протоколи са базирани на научни доказателства и адаптирани към протоколите публикувани от: NIH (Америка); COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>. Accessed [11.07.2021]. NICE (Великобритания); NICE guideline [NG191] <https://www.nice.org.uk/guidance/ng191>. И са съобразени с препоръките на Министерството на Здравеопазването на Република България.

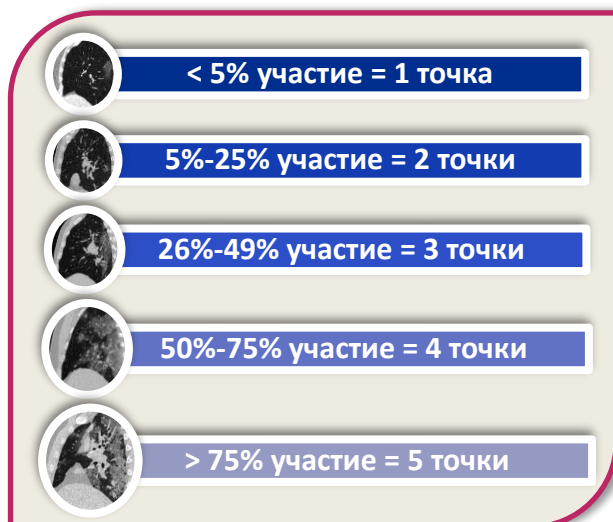
## Оценка на тежестта на заболяването



Тежестта на заболяването на СТ може да бъде оценена чрез визуална оценка [14]. Това става чрез изчисляване на процентите засегнат белодробен паренхим във всеки от петте дяла (**Фигура 4Б**):

**Общата СТ оценка** е сумата от отделните лобарни резултати и може да варира от 0 (без участие) до 25 точки (максимално участие), когато всичките пет лоба са засегнати повече от 75% всеки.

**NB!** СТ първоначално може да бъде нормално при до 60% от хоспитализираните пациенти.



## Обективизиращи алгоритми за COVID-19

За да се обективизират показателите за тежестта на заболяването и евентуалните рискове от екзацербация, бяха създадени няколко „алгоритми“ които са достъпни на:

<https://www.mdcalc.com/covid-19>

Рутинното използване на същите, дава възможността за обективен триаж на пациентите нуждаещи се от интензивни грижи. Това ще намали натиска върху Интензивно отделение и ще насочи към него единствено и само високо рискови и перспективни пациенти, нуждаещи се от такова лечение. При наличие на ограничени ресурси, прилагането на тези алгоритми подпомага тяхното правилно и приоритизирано разпределение.

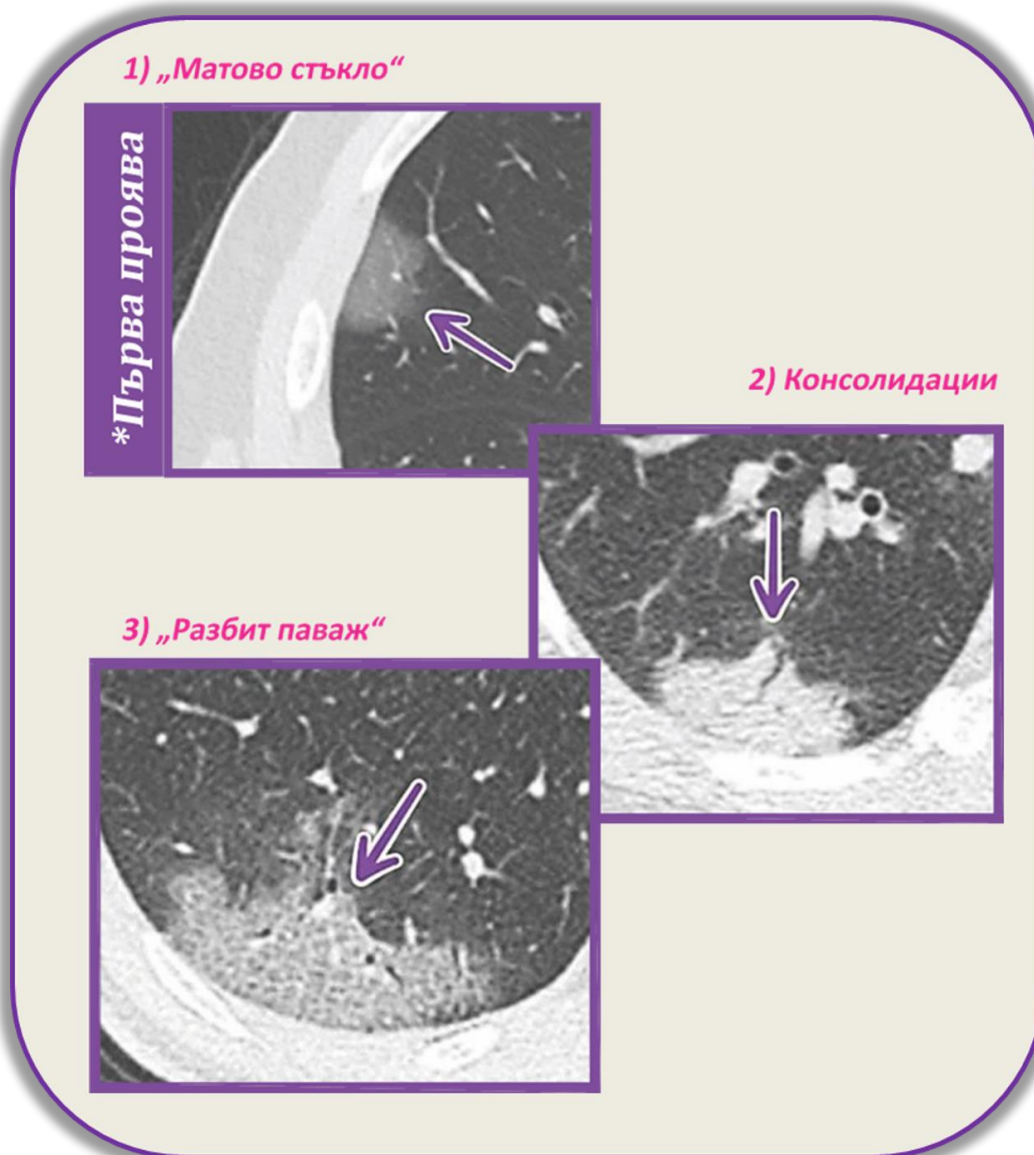
### Препоръчва се рутинното прилагане на следващите алгоритми:



- **COVID-GRAM risk score:** при новопостъпващи пациенти. Оценката показва дали болният се нуждае от непременно приемане в ОАИЛ (особено при клинично гранични случаи).
- **4C Mortality score for COVID-19:** При хоспитализирани пациенти; показва риска от фатален изход.
- **CHOSEN risk score:** За пациенти с предстояща дехоспитализация. Оценката показва вероятността дали пациента ще се нуждае от кислородотерапия или интензивно лечение през следващите 14 дни.
- **VACO index:** Предсказва 30 дневната смъртност от К-19 след изписване, базирана на пре-ковидния здравен статус.

**NB!** Изчислените резултати са актуални за 24ч. от вземане на кръвните изследвания и клиничните признаци.

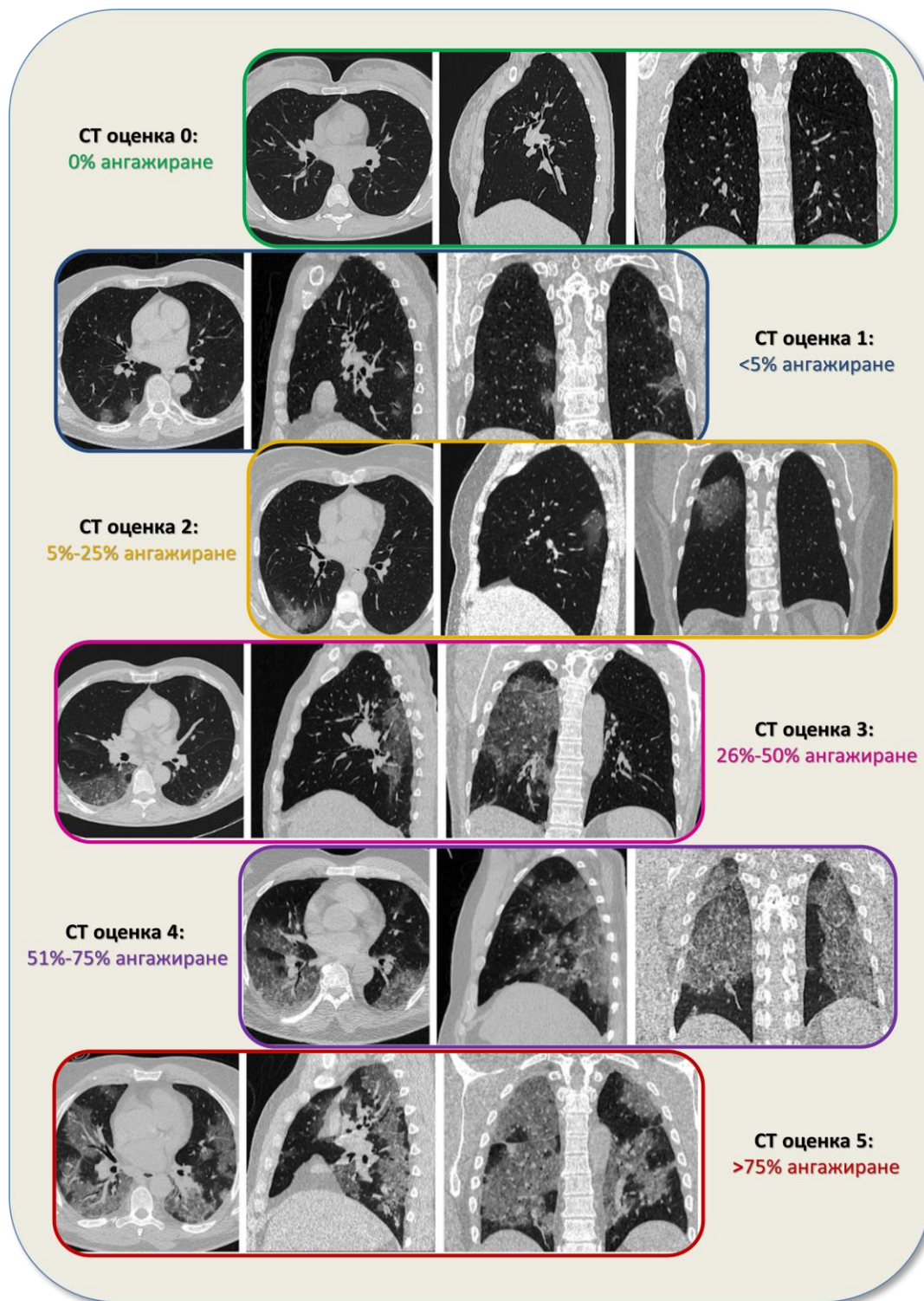
Представените тук протоколи са базирани на научни доказателства и адаптирани към протоколите публикувани от: NIH (Америка); COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>. Accessed [11.07.2021]. NICE (Великобритания); NICE guideline [NG191] <https://www.nice.org.uk/guidance/ng191>. И са съобразени с препоръките на Министерството на Здравеопазването на Република България.



**Фигура 4А. Харектаристики при образната диагностика (СТ) на COVID-19.**

Както други вирусни заболявания, инфилтратите през ранния стадий са в интерстициума (Атипична пневмония). Впоследствие е възможно да се развие и алвеоларна консолидация (в резултат на първоначална трансудация; некардиогенен белодробен оток, който в следствие на възпалителен процес, може да се замени с ексудация), но тя не се дължи на бактериална суперинфекция в ~90% от случаите.





**Фигура 45.** СТ оценката при COVID-19 на аксиални, сагитални и коронални срезове [14]: Тежестта на заболяването на СТ зависи от количественото белодробно ангажиране.

Представените тук протоколи са базирани на научни доказателства и адаптирани към протоколите публикувани от: NIH (Америка); COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>. Accessed [11.07.2021]. NICE (Великобритания); NICE guideline [NG191] <https://www.nice.org.uk/guidance/ng191>. И са съобразени с препоръките на Министерството на Здравеопазването на Република България.

**Таблица 1.** Обобщение на диагностичните стъпки при постъпване на пациент с COVID-19.

**ЛИЧНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ:** N95 маска (или еквивалентна) ръкавици, престилка, очила; еднократен стетоскоп; стая за изолиране на въздушна инфекция при процедури генериращи аерозол.

Диагностични изследвания	Мярка	Забележки
<b>Назофарингеална проба</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Извършете SARS-CoV-2 (COVID-19) RT-qPCR тест</li> <li>Изследвайте за грип, ако преобладава в общността</li> <li><b>НЕ вземайте вирусни култури</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Орофарингеалната проба може да служи като алтернатива.</li> <li>При интубирани пациенти трахеални аспирати и небронхоскопски алвеоларен лаваж ("mini-BAL") също са приемливи.</li> <li>Бронхоскопията се извършва само в случаите, когато пробите от горните дихателни пътища и mini-BAL са отрицателни.</li> </ul>
<b>Друга микробиология</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Вземете следното: <ul style="list-style-type: none"> <li>Кръвни култури</li> <li>Култура от храчка, ако е клинично показана (избягвайте индуцирана храчка)</li> <li>Уринен тест за <i>Legionella</i>, <i>Pneumococcus</i>, ако е клинично показан</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Атипичната пневмония може да бъде причинена от микроби като: <i>Legionella</i>, <i>Mycoplasma</i>, <i>Chlamydia</i> и <i>Coxiella</i></li> </ul>
<b>Основни лабораторни изследвания</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Вземете следното: <ul style="list-style-type: none"> <li>ПКК с диференциално броене на клетките</li> <li>Анализ на урината</li> <li>Биохимия и чернодробни ензими</li> <li>Troponin и BNP при постъпване, както и при индикация</li> <li>Биомаркери при постъпване и за интервално наблюдение: прокалцитонин, феритин, CRP, СРК, D-димер, триглицериди, фибриноген, LDH</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Неутрофилията е необичайна, докато лимфопенията е често срещана, което води до високо съотношение (&gt; 50) неутрофили: лимфоцити.</li> <li>Повишаване на трансаминазите е често.</li> <li>Прокалцитонинът често е нисък в началото на заболяването.</li> <li>Лимфопенията и повишаването на LDH, феритин и CRP са свързани с прогресирането на заболяването и нуждата от механична вентилация.</li> </ul>
<b>Образна диагностика</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Направете рентгенография на гръдния кош</li> <li>УЗИ може да предостави допълнителна информация</li> <li>СТ само при пациенти с индикация, която би променила подхода на лечението</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Основната роля на УЗИ е да идентифицира други причини за респираторен дистрес (напр. Пневмоторакс, плеврален излив, перикарден излив, сърдечна недостатъчност) или други, допринасящи за хипотоничен шок.</li> <li>Констатациите на ултразвук при COVID-19 са неспецифични и включват удебеляване на плеврата и „В-линиите“.</li> </ul>
<b>ЕКГ</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>При хоспитализация</li> <li>Ежедневно ECG особено при пациенти приемащи медикаменти удължаващи QTc</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Лекарствата, които могат да удължат QTc, включват: азитромицин, хидроксихлорохин, ремдесивир, фенотиазини, кветиапин.</li> </ul>
<b>Флексибилна бронхоскопия</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Избягвайте бронхоскопия, за да предотвратите разпространението на аерозол</li> <li>Ако е необходимо, извършете в изолационна с тая за въздушна инфекция</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Бронхоскопия, трябва да се извършва само за диагностика на COVID-19, когато пробите от горните дихателни пътища и mini-BAL са отрицателни или когато са показани по друга причина (напр. Инфекция при имunosупресиран пациент; животозастрашаваща хемоптиза).</li> </ul>

Представените тук протоколи са базирани на научни доказателства и адаптирани от протоколите публикувани от: NIH (Америка); COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>. Accessed [11.07.2021]. NICE (Великобритания); NICE guideline [NG191] <https://www.nice.org.uk/guidance/ng191>. И са съобразени с изискванията на министерството на здравеопазването на Република България.

## Лечебен подход към пациенти с COVID-19



Счита се, че два основни процеса движат патогенезата на COVID-19. **В началото заболяването се дължи главно на репликацията на SARS-CoV-2. По-късно в хода на инфекцията заболяването се обуславя от преувеличена имунна / възпалителна реакция** към вируса, която води до увреждане на тъканите (**допълнителна фигура 2А и 2Б**). Въз основа на това разбиране се очаква антивирусните терапии да имат най-голям ефект в началото на заболяването, докато имunosupресивните / противовъзпалителни терапии вероятно ще бъдат по-полезни в по-късните етапи на COVID-19 (**Фигура 5А и 5**). По принцип антибиотичната профилактика не се препоръчва, тъй като **само 6-8% от пациентите с COVID-19 развиват бактериална инфекция** [10].

Следователно следващите **терапевтични подходи** трябва да се прилагат в зависимост от тежестта на заболяването:

### Лека към средна тежест на болестта

**Общ подход:** Амбулаторните пациенти попадат в тази категория и те трябва да се **самоизолират за 14 дни**. Спазвайки адекватна хидратация; >35 мл / кг / 24ч РО (особено при фебрилитет), балансирана диета за заместване на електролитните загуби, **белодробна физиотерапия и дихателна гимнастика**. Препоръчително е поддържане нивото на физическа активност, доколкото пациента може да толерира. **Рутинно измерване наситеността на кислород** с помощта на пулсоксиметър и телесната температура, особено ако пациентът е от по-горе споменатите рискови групи [15]. Пациентът може да следи и регистрира ежедневната симптоматика с помощта на мобилното приложение „**VirusSafe**“.

**Фармакотерапия; основно симптоматично лечение\*** - Парацетамол 500-2000mg / 24ч. само ако температурата е > 38 ° С, или НСПВС, при мигалгия. Бромхексин 8 mg 3 x 1 (спорен антивирусен ефект [16]) или друго антитусивно / муколитично средство, ако е необходимо. Цинк (50mg / ден; норма ~1µg/ml) +/- Витамин D<sub>3</sub> (600U / ден; норма >75nmol/L) може да се препоръча за плацебо ефект.

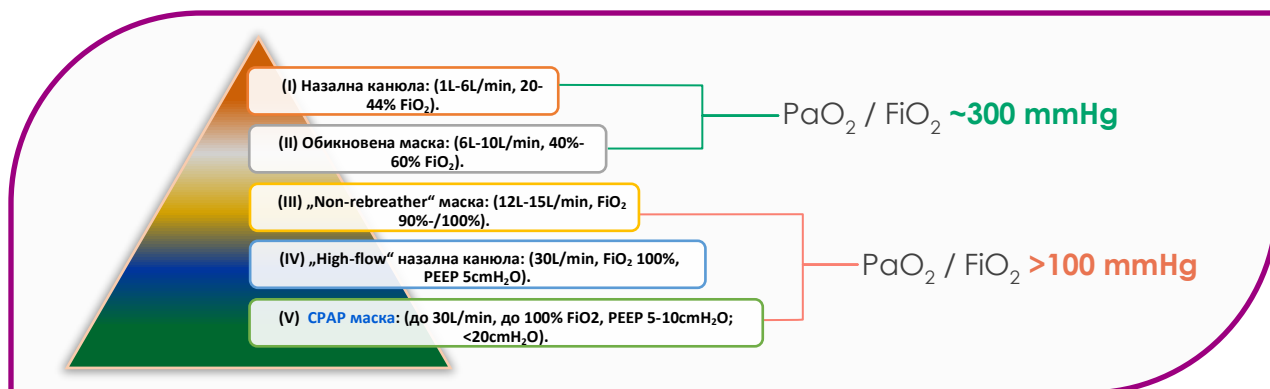
\*Ремдесивир и глюкокортикоиди не са показани при пациенти, които не се нуждаят от кислородотерапия, тъй като те могат да възпрепятстват възстановяването на този етап (забавя се нормалния имунен отговор) [17]. \*\*Въпреки, че при доказан дефицит на Цинк и Витамин Д заболяването протича по тежко, тяхната суплементация по време на боледуването не е показало никакъв подобряващ ефект по отношение на прогнозата [1].

**NB!** Бамланивимаб и комбинацията от Касиривимаб 1200mg плюс Имдевивамаб 1200mg (**REGEN-COV™**) са неутрализиращи **моноклонални антитела** срещу SARS-CoV-2. Те са разрешени за спешна употреба (FDA) за лечение на амбулаторни пациенти с лека до умерена степен на COVID-19, които са с **висок риск** от прогресиране до тежко заболяване и / или хоспитализация [2].

Представените тук протоколи са базирани на научни доказателства и адаптирани към протоколите публикувани от: NIH (Америка); COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>. Accessed [11.07.2021]. NICE (Великобритания); NICE guideline [NG191] <https://www.nice.org.uk/guidance/ng191>. И са съобразени с препоръките на Министерството на Здравеопазването на Република България.

## Умерено тежка към тежка болест

**Общ подход:** Хоспитализация (Таблица 2). Пациенти, показващи признаци на дихателна недостатъчност с лека до умерена диспнея (напр. **диспнея с хипоксемия**;  $<94\%$ , честота на дишане  $> 30$  / мин) се използва, неинвазивна вентилация с овлажен въздух. При влошаване се препоръчва последователно използване на [18]:



Няма данни за оптималното насищане с кислород ( $\text{SpO}_2$ ) при възрастни с COVID-19. **Целевата  $\text{SpO}_2$  от 92% до 96%** обаче изглежда логична, като се има предвид, че данните от опита при други пациенти предполагат, че  $\text{SpO}_2 < 92\%$  или  $> 96\%$  може да бъде опасна [19].

**Фармакотерапия:** Лечение с **Remdesivir** (IV 100 мг / 24 часа, първоначално 200 мг болус, в продължение на 5-10 дни) с/без **Dexamethasone** (PO / IV 6 мг / 24 часа до 10 дни) [20]. \*Ако пациентът може да понася *per os* терапия, **предпишете PO!** \*\*При умерено-тежки, неинтубирани пациенти с противопоказания за използване на глюкокортикоиди (т.е. системна гъбична инфекция, церебрална малария или алергия), заместването с JAK инхибитора **Baricitinib** 4 mg PO за 14 дни + Ремдесивир е показало по-кратко време за клинично възстановяване отколкото плацебо терапия [2]. \*\*\*PPIs (напр. Езомепразол 20мг Х2 дневно) за стомашна защита при полифармация.



**NB!** Доказано е, че **ремдесивир съкращава времето за възстановяване с ~ 3 дни и намалява вероятността от провеждане на инвазивна вентилация** при тази група пациенти [21]. Пациентите с тежък COVID-19 могат да развият системен възпалителен отговор, който води до синдром на полиорганна дисфункция. Мощните противовъзпалителни ефекти на кортикостероидите са в състояние да предотвратят или смекчат тези хипервъзпалителни ефекти. Лечението с **дексаметазон дава предимство за оцеляване от ~ 30% при пациенти**, които се нуждаят от допълнителен кислород при хоспитализация [22]. По този начин, комбинацията от антивирусно средство, като ремдесивир, с противовъзпалително средство, като дексаметазон, може да лекува вирусната инфекция и да намали потенциално увреждащия възпалителен отговор, който е следствие от инфекцията в тази подгрупа [2]. \*Ремдесивир може да се прилага като монотерапия в ранен стадий.

Представените тук протоколи са базирани на научни доказателства и адаптирани към протоколите публикувани от: NIH (Америка); COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>. Accessed [11.07.2021]. NICE (Великобритания); NICE guideline [NG191] <https://www.nice.org.uk/guidance/ng191>. И са съобразени с препоръките на Министерството на Здравеопазването на Република България.



**Таблица 2.** Обобщение на общите подходи при умерено тежки към тежки пациенти с COVID-19.

Лечението до голяма степен е поддържащо с проследяване за често срещани усложнения, включително ОРДС, ОБН, чернодробно и сърдечно увреждане. Всички коинфекции и съпътстващи заболявания да се контролират! Пациентите трябва да бъдат наблюдавани за удължен QTc интервал и за всякакви лекарствени взаимодействия.

Поддържащи грижи	Мярка	Забележки
<b>Цели на грижите</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Препоръчайте ранна дискусия и участие на екипа за палиативни грижи, ако е необходимо</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Информираният екип е много по-ефективен</li> </ul>
<b>Съдов достъп</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Поставете венозен катетър: периферен или централен</li> <li>Поставете артериален път, за инвазивен мониторинг и често проследяване на КГА (напр. вентилиран пациент с ОРДС)</li> <li>Групирайте процедури за минимизиране на експозицията; подгответе се предварително за процедурите които ще използвате при прегледа</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>За рутинно наблюдение и агресивна терапия, ако е необходимо</li> </ul>
<b>Интравенозни течности и хранене</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Консервативен подход. Използването на вазопресори е за предпочитане, пред голям обем (&gt; 40 mL / kg) IV ресусцитация.</li> <li>Следвайте стандартните ICU протоколи за хранителна подкрепа</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Поддържайте нормална диуреза (&gt; 0,5ml / kg / 24h)</li> </ul>
<b>Лечение с небулайзер</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Избягвайте използването на небулайзер, когато е възможно, за да предотвратите разпространението на аерозол</li> <li>Използвайте <b>MDI</b> за инхалаторни медикаменти (включително и при пациенти на механична вентилация)</li> <li>Когато е необходимо за някои пациенти с астма и екзацербация на ХОББ, прилагайте небулайзера в изолационна стая с отрицателно налягане</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ако MDIs не са на разположение, пациентите могат да използват собствените си устройства.</li> </ul>
<b>Кислородна / дихателна подкрепа</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Цел SpO<sub>2</sub> 92% - 96%</b> (88-92% при пациенти с ХОББ)</li> <li>Може да се даде до 6 L / минута с назална канюла или до 10 L / минута с "non-rebreather" маска.</li> <li>Използването на HFNC и NIV е дискусабилно; "ранната" интубация може да бъде предпочитана за бързо декомпенсиращи пациенти. <ul style="list-style-type: none"> <li>HFNC и PPNIV увеличават риска от аерозолизация; използвайте хирургическа маска през HFNC или NIV интерфейсите</li> <li>HFNC обикновено се предпочита пред PPNIV, с изключение на острата хиперкапния поради обостряне на ХОББ или ОЧН</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Преоценявайте пациентите на HFNC и PPNIV на всеки 1 до 2 часа или по-често, ако SpO<sub>2</sub> &lt;90 и при клинично влошаване</li> <li>За обдишвани пациенти някои експерти се стремят към по-висока SpO<sub>2</sub> (96%-98%), за да минимизират влизането в стаята.</li> <li>CPAP за тип 1, BiPAP за тип 2 дихателна недостатъчност.</li> </ul>

Представените тук протоколи са базирани на научни доказателства и адаптирани към протоколите публикувани от: NIH (Америка); COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>. Accessed [11.07.2021]. NICE (Великобритания); NICE guideline [NG191] <https://www.nice.org.uk/guidance/ng191>. И са съобразени с препоръките на Министерството на Здравеопазването на Република България.



## Тежка към критична болест

**Общ подход:** **Механична вентилация** съгласно стандартизиран **протокол ARDSnet** (**допълнителна фигура 3**) [23]. Позициониране в легнало положение по корем (пронация), при необходимост и нервно-мускулна блокада, може да бъде от полза и да продължи до 48 часа при лошо реагиращите пациенти. Протоколите препоръчват налягане на платото (pPlat) <30 cm H<sub>2</sub>O [2]. ЕСМО, в случаите, че нищо друго не помага (**Таблица 3**).



**Фармакотерапия:** Поддържащи IV течности (~35 ml / kg Ringer), IV заместване на електролити, **IV Dexamethasone 6 mg / 24 часа** (**имуномодалураторна терапия**). Болус от течности и вазопресори в случай на септичен шок; протоколите за лечение на COVID-19 препоръчват **норадреналин** като първа линия (0.01-3.3µg / kg / min IV).



\* Причините за смърт при пациенти с COVID-19 включват дихателна недостатъчност, мултиорганна недостатъчност и хипотоничен шок.

**NB!** Ремдесивир не е показал полза при тази група пациенти, поради което не трябва да се прилага. \*Дексаметазон е ~6 пъти по-потентен и с двойно по-дълъг период на действие от Метилпреднизолон (PO/IV 6mg Дексаметазон X1 дневно= IV 10mg Метилпреднизолон X4 дневно). \*\*IV **Тоцилизумаб** (IL-6 inhibitor) от 4-8 mg / kg (до 800 mg обща доза) еднократно [24], в комбинация с дексаметазон показва понижена смъртност при пациенти (възрастни и педиатрични >2г.) с критичен К-19, демонстриращи неадекватна реакция към дексаметазон монотерапия (**Таблица 4**).

**Персистираща болест:** Мултидисциплинарна **рехабилитация**, постоянно увеличаване на физическата активност, антихистиминова симптоматична терапия (в процес на клинично изследване [25]), **психологическа подкрепа** [26].

**NB!** Хранителната добавка „Fibrozyme“ няма официална активна съставка и не е изследвана в нито един от протоколите за лечение на К-19. Поради което не се препоръчва. Ако пациентът е изложен на висок риск от **белодробна фиброза**, предписвайте **Pirfenidone** (off-label) стига пациента да може да си го позволи финансово [27]:

При започване на лечение с него, дозата трябва да се титрира до препоръчителната дневна доза от девет капсули на ден за период от 14 дни, както следва:

**дни 1 до 7:** една капсула три пъти дневно (800 mg/ден)

**от ден 15 нататък:** три капсули три пъти дневно (2400 mg/ден)

**дни 8 до 14:** две капсули три пъти дневно (1600 mg/ден)

Представените тук протоколи са базирани на научни доказателства и адаптирани към протоколите публикувани от: NIH (Америка); COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>. Accessed [11.07.2021]. NICE (Великобритания); NICE guideline [NG191] <https://www.nice.org.uk/guidance/ng191>. И са съобразени с препоръките на Министерството на Здравеопазването на Република България.

Таблица 3. Обобщение на общите подходи при тежка към критична COVID-19.

Ендотрахеална интубация и механична вентилация	Мярка	Забележки
<b>Индикации</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Признаци на дихателен дистрес (напр. използване на аксесорни мускули; парадоксално коремно дишане)</li> <li>Рязко влошаване на състоянието</li> <li><math>SpO_2 &lt; 90\%</math> въпреки максималния допълнителен кислород</li> <li>Артериално <math>pH &lt; 7.3</math> с <math>PaCO_2 &gt; 50 \text{ mmHg}</math></li> <li>Нужда от <math>&gt; 40 \text{ L/мин HFNC}</math> и <math>FiO_2 &gt; 0.6</math></li> <li>Хемодинамична нестабилност; полиорганна недостатъчност</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Клиницистите трябва да проследяват редовно за нуждата от интубация при пациенти, които се лекуват с неинвазивна кислородотерапия. Така преходът към инвазивна вентилация може да се осъществи плавно и бързо, веднага след като се определи, че пациентът се нуждае от такава.</li> </ul>
<b>Rapid sequence intubation</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Да се изпълнява от опитен лекар</li> <li>Избягвайте вентилация с Амбу: Ако е необходимо, използвайте вграден бактериален / вирусен филтър; Техниката на прилагане с двама души подобрява уплътнението и намалява аерозолизацията.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Интубацията е най-рисковата процедура за дисперсия на капчици при пациенти с COVID-19</li> </ul>
<b>Настройки на вентилатора</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Осигурете вентилация с нисък дихателен обем (<math>V_T</math>): <ul style="list-style-type: none"> <li>ACV с <math>V_T</math> от <math>6 \text{ mL/kg PBW}</math> (диапазон <math>4 - 8 \text{ mL/kg PBW}</math>)</li> <li><math>\Delta C</math> <math>25 - 30</math> като начало; цел <math>10 - 15</math> вдишвания/мин</li> <li>PEEP/<math>FiO_2</math>: PEEP <math>10 - 15 \text{ cmH}_2\text{O}</math> като начало</li> <li>Титрация на кислорода до <math>PaO_2 55 - 80</math> или <math>SpO_2 92\% - 96\%</math> при повечето пациенти</li> <li>Plateau pressure (<math>P_{plat}</math>) <math>&lt; 30 \text{ cm H}_2\text{O}</math></li> <li><math>pH &gt; 7.15</math></li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ARDSNet предоставя ръководство за титруване на PEEP и <math>FiO_2</math>.</li> </ul>
<b>Вентилация при пронация</b>	<p>Приложете вентилация при пронация, ако обдишването с нисък дихателен обем не е ефективно (напр. Съотношение <math>PaO_2 / FiO_2 &lt; 150 \text{ mmHg} \times 12</math> часа или има влошаване на оксигенацията след интубация) Прилагайте пронация за <math>12 - 16</math> часа / ден.</p> <p>Нуждае се от опитен персонал; уверете се, че трахеалната тръба и съдовият достъп не са компроментирани при завъртане</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ефектите на вентилацията при пронация, обикновено се наблюдават в продължение на <math>4</math> до <math>8</math> часа; подобренията продължават, колкото по-дълго се прилага.</li> </ul>
<b>Допълнителни спасителни терапии</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>При пациенти с неуспешна вентилация при пронация (напр. Съотношение <math>PaO_2 / FiO_2 &lt; 150 \text{ mmHg}</math>), може да помислите за следните интервенции: <ul style="list-style-type: none"> <li>Маневри за „Recruitment“ и високи PEEP стратегии</li> <li>Проба на инхалаторни белодробни вазодилататори като NO / епопростенол при потвърдено отсъствие на вазо-оклузивна болест</li> <li>Невромускулна блокада за пациенти с рефрактерна хипоксемия (напр. <math>PaO_2 / FiO_2 &lt; 100 \text{ mmHg}</math>) или вентилаторна дисинхрония</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Белодробните вазодилататори <b>не трябва</b> да се прилагат, освен ако няма специален протокол и обучен персонал с опит в тяхното приложение. Инхалаторните вазодилататори могат да увеличат аерозолизацията и да влошат състоянието, ако се прилагат неправилно.</li> <li>ЕСМО в краен случай; ЕСМО обаче не е общодостъпна</li> </ul>

Представените тук протоколи са базирани на научни доказателства и адаптирани към протоколите публикувани от: NIH (Америка); COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>. Accessed [11.07.2021]. NICE (Великобритания); NICE guideline [NG191] <https://www.nice.org.uk/guidance/ng191>. И са съобразени с препоръките на Министерството на Здравеопазването на Република България.

## Антикоагулация при COVID-19



Инфекцията със SARS-CoV-2 и произтичащият от нея синдром, COVID-19, са свързани с възпаление и протромботично състояние. Проявява се с повишаване на фибриногена, фибрина, продуктите от разграждането на фибрина; D-Dimer („висок“ >2x над горната граница или „нисък“ <2x над горната граница) [28].

В някои изследвания повишаването на тези маркери е свързано с по-лоши клинични резултати. Мета-анализ на проучвания при хоспитализирани пациенти с COVID-19 установява **общо разпространение на ВТЕ от 14,1%**. Честотата на венозната тромбембоия (ВТЕ) е по-висока в проучванията които използват ултразвуков скрининг (40,3%). Въпреки това, протоколите за ВТЕ, препоръчват да не се провеждат рутинни скринингови УЗИ-та при критично болни пациенти, тъй като нито едно проучване не е показало, че тази стратегия намалява степента на последващи симптоматични тромбоемболични усложнения. Поради това, всички протоколи имат единно мнение, че хоспитализираните пациенти с COVID-19 трябва да получават **профилактична доза нискомолекулярен хепарин (НМХ)** за антикоагулация срещу ВТЕ (**Фигура 6**) в случаи на повишени маркери [2, 29]. \*Повишените нива на D-Dimer (особено > 1000 ng / L) на ранен етап предсказват лоша прогноза.

### Забележки:

- ❖ ХБН изисква корекция на антикоагулантната доза (при CrCl <30 ml / min)
- ❖ Рискът от ВТЕ при хоспитализирани пациенти, може да бъде изчислен и обективизиран с помощта на „**Padua Prediction Score for Risk of VTE**“.
- ❖ Обикновено не се препоръчва профилактика срещу ВТЕ след дехоспитализация на пациенти с прекаран COVID-19 (**не изписвайте пациент с все още с повишени маркери**), освен ако е неподвижен, с нисък риск за кървене, +/- други рискови състояния (напр. активно онкологично заболяване).
- ❖ За масивно кървене се съобщава само в ~ 2% при такава терапия.

**NB!** Като цяло, предпочитаните антикоагуланти по време на бременност са хепариновите съединения. Поради своята надеждност и лекота на приложение се препоръчва нискомолекулен хепарин, а не нефракциониран хепарин, за профилактика и лечение на ВТЕ по време на бременност.

\*Тъй като усложненията от COVID-19 често се изявяват с вазо-оклузивна белодробна болест (PVOD), прилагането на пулмонални вазодилататори (напр. простациклин или Фосфодиестераза-5 инхибитори: Tadalafil) не е препоръчано [30]! Това се дължи на строго повишения риск от влошаване на СС статус на пациента и насърчаване на белодробен оток [31].

## PATIENT DISPOSITION

## PANEL'S RECOMMENDATIONS

Not Requiring Hospitalization or Supplemental Oxygen, As Determined by a Health Care Provider in ED or an In-Person or Telehealth Visit

Anti-SARS-CoV-2 monoclonal antibody products are recommended for outpatients with mild to moderate COVID-19 who are at high risk of disease progression, as defined by the EUA criteria (treatments are listed in alphabetical order):<sup>a</sup>

- Casirivimab plus imdevimab; or
- Sotrovimab

At this time, the Panel **recommends against** the use of **bamlanivimab plus etesevimab** in these patients due to an increase in the proportion of potentially resistant variants (**AIII**).<sup>a</sup> See text for details.

The Panel **recommends against** the use of **dexamethasone** or **other systemic glucocorticoids** in the absence of another indication (**AIII**).<sup>b</sup>

Discharged From Hospital Inpatient Setting in Stable Condition and Does Not Require Supplemental Oxygen

The Panel **recommends against** continuing the use of **remdesivir (AIIa)**, **dexamethasone (AIIa)**, or **baricitinib (AIIa)** after hospital discharge.

Discharged From Hospital Inpatient Setting and Requires Supplemental Oxygen

*For those who are stable enough for discharge but who still require oxygen<sup>c</sup>*

There is insufficient evidence to recommend either for or against the continued use of remdesivir, dexamethasone, and/or baricitinib. Review the text below when considering the use of any of these agents after hospital discharge.

Discharged From ED Despite New or Increasing Need for Supplemental Oxygen

*When hospital resources are limited, inpatient admission is not possible, and close follow-up is ensured<sup>d</sup>*

The Panel recommends using **dexamethasone** 6 mg PO once daily for the duration of supplemental oxygen (dexamethasone use should not exceed 10 days) with careful monitoring for adverse events (**BIII**).

There is insufficient evidence to recommend either for or against the use of remdesivir. When considering the use of remdesivir, review the text below for further discussion.

The Panel **recommends against** the use of **baricitinib** in this setting, except in a clinical trial (**AIII**).

**Rating of Recommendations:** A = Strong; B = Moderate; C = Optional

**Rating of Evidence:** I = One or more randomized trials without major limitations; IIa = Other randomized trials or subgroup analyses of randomized trials; IIb = Nonrandomized trials or observational cohort studies; III = Expert opinion

<sup>a</sup> In laboratory studies, some SARS-CoV-2 variants of concern or interest harbor certain mutations that are associated with reduced susceptibility to certain agents. Some regimens may be preferred in certain settings based on the degree of reduced susceptibility and the prevalence of these variants in a given region. See Anti-SARS-CoV-2 Monoclonal Antibodies and the Panel's statement on the EUAs for anti-SARS-CoV-2 monoclonal antibodies for more information. Updates on the distribution of bamlanivimab plus etesevimab are available on the HHS Bamlanivimab/Etesevimab website.

<sup>b</sup> There is currently a lack of safety and efficacy data on the use of these agents in outpatients with COVID-19; using systemic glucocorticoids in this setting may cause harm.

<sup>c</sup> These individuals should receive oximetry monitoring and close follow-up through telehealth, visiting nurse services, or in-person clinic visits.

<sup>d</sup> In cases where resources (e.g., inpatient beds, staff members) are scarce, it may be necessary to discharge an adult patient and provide an advanced level of home care, including supplemental oxygen (whether patients are receiving oxygen at home for the first time or are increasing their baseline oxygen requirements), pulse oximetry, and close follow-up through visiting nurse services, telehealth, or in-person clinic visits.

**Key:** ED = emergency department; EUA = Emergency Use Authorization; HHS = Department of Health and Human Services; the Panel = the COVID-19 Treatment Guidelines Panel; PO = orally

**Фигура 5А.** Препоръки за Фармакологично лечение с неутрализиращи **МОНОКЛОНАЛНИ АНТИТЕЛА** при амбулаторни пациенти с К-19, адаптирани от **протокола** на Националния институт по Здраве, САЩ [2]. Еднократното прилагане на тези препарати намалява риска от хоспитализация и смърт. \*Не се препоръчва рутинното изписване на глюкокортикоиди при пациенти независими от допълнителен кислород.

Представените тук протоколи са базирани на научни доказателства и адаптирани към протоколите публикувани от: NIH (Америка); COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>. Accessed [11.07.2021]. NICE (Великобритания); NICE guideline [NG191] <https://www.nice.org.uk/guidance/ng191>. И са съобразени с препоръките на Министерството на Здравеопазването на Република България.



## DISEASE SEVERITY

## PANEL'S RECOMMENDATIONS

## Hospitalized but Does Not Require Supplemental Oxygen

The Panel **recommends against** the use of **dexamethasone (AIIa)** or other **corticosteroids (AIII)**.<sup>a</sup>

There is insufficient evidence to recommend either for or against the routine use of remdesivir. For patients who are at high risk of disease progression, the use of remdesivir may be appropriate.

## Hospitalized and Requires Supplemental Oxygen

Use one of the following options:

- **Remdesivir<sup>b,c</sup>** (e.g., for patients who require minimal supplemental oxygen) (**BIIa**)
- **Dexamethasone<sup>d</sup> plus remdesivir<sup>b,c</sup>** (e.g., for patients who require increasing amounts of supplemental oxygen) (**BIII**)
- **Dexamethasone<sup>d</sup>** (when combination therapy with remdesivir cannot be used or is not available) (**BI**)

## Hospitalized and Requires Oxygen Delivery Through a High-Flow Device or Noninvasive Ventilation

Use one of the following options:

- **Dexamethasone<sup>d</sup> (AI)**
- **Dexamethasone<sup>d</sup> plus remdesivir<sup>b,c</sup> (BIII)**

For patients who were recently hospitalized<sup>e</sup> with rapidly increasing oxygen needs and systemic inflammation:

- Add either **baricitinib<sup>f,g</sup> (BIIa)** or **tocilizumab<sup>h</sup> (BIIa)** to one of the two options above

## Hospitalized and Requires IMV or ECMO

For most patients:

- **Dexamethasone<sup>d,i</sup> (AI)**

For patients who are within 24 hours of admission to the ICU:

- **Dexamethasone<sup>d,i</sup> plus tocilizumab<sup>h</sup> (BIIa)**

**Rating of Recommendations:** A = Strong; B = Moderate; C = Optional

**Rating of Evidence:** I = One or more randomized trials without major limitations; IIa = Other randomized trials or subgroup analyses of randomized trials; IIb = Nonrandomized trials or observational cohort studies; III = Expert opinion

<sup>a</sup> Patients who are receiving dexamethasone or another corticosteroid for other indications should continue therapy for their underlying conditions as directed by their health care provider.

<sup>b</sup> The dose for remdesivir is 200 mg IV for one dose, followed by remdesivir 100 mg IV once daily for 4 days or until hospital discharge (unless the patient is in a health care setting that can provide acute care that is similar to inpatient hospital care). Treatment duration may be extended to up to 10 days if there is no substantial clinical improvement by Day 5.

<sup>c</sup> For patients who are receiving remdesivir but progress to requiring oxygen through a high-flow device, noninvasive ventilation, IMV, or ECMO, remdesivir should be continued until the treatment course is completed.

<sup>d</sup> The dose for dexamethasone is 6 mg IV or PO once daily for 10 days or until hospital discharge. If dexamethasone is not available, equivalent doses of other corticosteroids (e.g., prednisone, methylprednisolone, hydrocortisone) may be used. See the Corticosteroids section for more information.

<sup>e</sup> For example, within 3 days of hospital admission. See the Interleukin-6 Inhibitors section for more information.

<sup>f</sup> As there are no studies that directly compare using baricitinib and tocilizumab as treatments for COVID-19, the Panel has insufficient evidence to recommend one drug over the other. Treatment decisions should be based on local guidance, drug availability, and patient comorbidities.

<sup>g</sup> The dose for baricitinib is 4 mg PO once daily for 14 days or until hospital discharge (refer to Table 4c for dose modifications for patients with renal impairment). Baricitinib should be used in combination with steroids (with or without remdesivir). The combination of baricitinib plus tocilizumab has not been studied, and the Panel **recommends against** the use of this combination, except in a clinical trial (**AIII**).

<sup>h</sup> The dose for tocilizumab is 8 mg/kg of actual body weight (up to 800 mg) administered as a single IV dose. The combination of tocilizumab plus baricitinib has not been studied, and the use of this combination should be avoided outside of a clinical trial. See the Interleukin-6 Inhibitors section for more information.

<sup>i</sup> The combination of **dexamethasone plus remdesivir** may be considered for patients who have recently been intubated (**CIII**). The Panel **recommends against** the use of remdesivir monotherapy in these patients.

**Key:** ECMO = extracorporeal membrane oxygenation; ICU = intensive care unit; IMV = invasive mechanical ventilation; IV = intravenous; the Panel = the COVID-19 Treatment Guidelines Panel; PO = orally

**Фигура 55.** Препоръки за Фармакологично лечение с **Ремдесивир** (с повишено внимание при чернодробна недостатъчност) и **Дексаметазон** при пациенти с К-19, адаптирани от **протокола** на Националния институт по Здраве, САЩ [2]. \*Хипергликемия и ↑ инсулинова резистентност → индуциран от глюкокортикоиди диабет, е възможен страничен ефект от агресивна или продължителна терапия. Това се дължи на намалено използване на глюкоза в периферията, скелетните мускули и бялата мастна тъкан (поради антагонизиране на инсулиновия отговор и централизиране на глюкозата към виталните органи). Рядко се вижда при пациенти с нормална глюкозна толерантност.

Представените тук протоколи са базирани на научни доказателства и адаптирани към протоколите публикувани от: NIH (Америка); COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>. Accessed [11.07.2021]. NICE (Великобритания); NICE guideline [NG191] <https://www.nice.org.uk/guidance/ng191>. И са съобразени с препоръките на Министерството на Здравеопазването на Република България.

*Профилактично и терапевтично дозиране на често използвани хепаринови агенти*

Хепаринов агент	Профилактична доза	Терапевтична доза
Ниско-молекулярни хепарини <sup>1</sup> Dalteparin	5000U/24 часа	200 U/кг дневно ИЛИ 100 U/кг два пъти дневно.
Enoxaparin	40 мг/24 часа	1 мг/кг всеки 12 часа ИЛИ 1.5 мг/кг на всеки 24 часа.
Nadroparin	3,800 IU, т.е. 0.4 ml от 45 до 70 кг; 5,700 IU, т.е. 0.6 ml от 71 до 110 кг	3,800 IU, т.е. 0.4 ml от 45 до 70 кг; 5,700 IU, т.е. 0.6 ml от 71 до 110 кг. X2 дневно.
Нефракциониран хепарин <sup>2</sup>	5000U/12 часа подкожно	80 U/кг IV болус последван от продължителна инфузия на 18 U/кг/ч IV

<sup>1</sup> Всички нискомолекулярни хепарини се прилагат подкожно; кг: килограми; IV: интравенозно

<sup>2</sup> Дозата на хепарина, се коригира при лечение на венозна тромбоемболия според активираното парциално тромбопластиново време (aPTT) или нивата на анти-Ха.

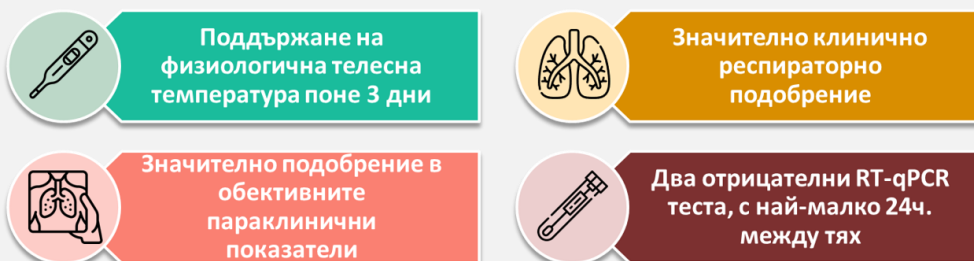
**Фигура 6.** Стандартни профилактични и терапевтични дози на често използвани хепаринови лекарства [29].

\*Като цяло вероятността за ВТЕ и смъртността от него не се различават между пациентите, лекувани с профилактична доза и тези, лекувани с по-високи, терапевтични дози антикоагуланти. Прилагането на такива препарати при високо рискови пациенти с К-19, намалява четирикратно и риска от ВТЕ.

\*\*При нехоспитализирани пациенти с COVID-19 антикоагулантите и антитромботичната терапия не трябва да се назначават за профилактика на ВТЕ или артериална тромбоза, освен ако пациентът няма други показания за тази терапия или не участва в клинично изпитване!

\*\*\*Рутинната **ВТЕ профилактика** след дехоспитализация не се препоръчва при пациенти с COVID-19. За някои пациенти с висок риск от ВТЕ след прекаран COVID-19 е доказано, че профилактиката след изписване е от полза. FDA одобри употребата на **Ривароксабан 10 мг дневно или Апиксабан 2.5 мг два пъти дневно, в продължение на 31 до 39 дни при тези пациенти** [2].

**Критериите за дехоспитализация включват:**



Представените тук протоколи са базирани на научни доказателства и адаптирани към протоколите публикувани от: NIH (Америка); COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>. Accessed [11.07.2021]. NICE (Великобритания); NICE guideline [NG191] <https://www.nice.org.uk/guidance/ng191>. И са съобразени с препоръките на Министерството на Здравеопазването на Република България.



## Антибактериално лечение при COVID-19



Сред пациентите с COVID-19 общият дял на **бактериалната коинфекция и суперинфекция е ниска (3.5% и 14%, съответно)**, но употребата на антибиотици е висока. Няма достатъчно доказателства в подкрепа на широкото използване на емпирични антибиотици при пациенти, хоспитализирани с COVID-19, особено при тези без критично заболяване [10, 32]. За това, **профилактичната антибиотична терапия при пациенти с К-19 не се препоръчва**.

В случаи на доказана бактериална суперинфекция (фебрилитет, който не се влияе от антипиретици, ↑ Procalcitonin и гнойна експекторация) следващите антибиотични терапевтични градации могат да се прилагат емпирично при извънболнична (**Фигура 7**) или нозокомиална инфекции (**Фигура 8**), съответно [1, 33]. Потенциални антибиотични медикаменти и тяхното микробно покритие са описани в (**допълнителна фигура 4**) [34].

Антибиотици за пациенти над 18 години със съмнение за придобита в обществото пневмония	
Емпирична терапия	Антибиотици и дозировка (пероралните дози са за лекарства с незабавно освобождаване)
Перорални антибиотици за умерена или тежка пневмония	<p><b>Опциите включват:</b></p> <p><b>Doxycycline:</b> 200 мг на ден 1, последвано от 100 мг Х1 ден</p> <p><b>Co-amoxiclav:</b> 500 мг/125 мг Х3 ден <b>ПЛЮС</b></p> <p><b>Clarithromycin:</b> 500 мг два пъти дневно</p> <p><b>При тежка пневмония и ако другите варианти са неподходящи :</b></p> <p><b>Levofloxacin:</b> 500 мг един или два пъти дневно</p>
Интравенозни антибиотици за умерена или тежка пневмония	<p><b>Опциите включват :</b></p> <p><b>Co-amoxiclav:</b> 1.2 г Х3 дневно <b>ПЛЮС</b></p> <p><b>Clarithromycin:</b> 500 mg twice a day</p> <p><b>Cefuroxime:</b> 750 мг по 3 дневно (може да се увеличи до 750 mg Х4 на ден или 1,5 g три или четири пъти дневно, ако инфекцията е тежка ) <b>ПЛЮС</b></p> <p><b>Clarithromycin:</b> 500 мг Х2 дневно</p> <p><b>При тежка пневмония и ако другите варианти са неподходящи :</b></p> <p><b>Levofloxacin:</b> 500 мг един или два пъти дневно</p>

**Фигура 7.** Стандартна емпирична антибактериална терапия при пациенти с извън болнична пневмония [1]. Докато окончателният микробиологичен анализ не потвърди специфичните бактериални чувствителности, това са антибиотиците, които трябва да се използват емпирично. Най-честите микроорганизми в тази група са: *Streptococcus pneumoniae*, *S. aureus*, *H. Influenzae*, *M. Pneumoniae* и *M. Catarrhalis*. При наличието на бронхиектазия, К-19 най-често се придружава от суперинфекция с *Pseudomonas Aeruginosa*.

Антибиотици за пациенти над 18 години със съмнение за нозокомиална пневмония	
Емпирична терапия	Антибиотици и дозировка (пероралните дози са за лекарства с незабавно освобождаване)
Перорални антибиотици при нетежка пневмония, когато няма висок риск от резистентност	<p>Опциите включват :</p> <p>Doxycycline: 200 мг на първия ден, след това по 100 мг Х1 дневно</p> <p>Co-amoxiclav: 500 мг/125 мг Х3 дневно</p> <p>Co-trimoxazole: 960 мг Х2 дневно</p> <p>Ако другите опции са неподходящи :</p> <p>Levofloxacin: 500 мг Х1-2 дневно</p>
Интравенозни антибиотици за тежка пневмония (например симптоми или признаци на сепсис или вентилатор-асоциирана пневмония) или когато има висок риск от резистентност	<p>Опциите включват :</p> <p>Piperacillin + tazobactam: 4.5 г Х3 дневно, или Х4 дневно при тежки инфекции</p> <p>Ceftazidime: 2 г Х3 дневно</p> <p>Ако другите опции са неподходящи :</p> <p>Levofloxacin: 500 мг Х1-2 дневно</p>
Антибиотик, който да се добави при съмнение или потвърждение на метицилин устойчива инфекция със стафилококус aureus (двойна терапия с интравенозен антибиотик, изброен по-горе)	<p>Vancomycin: 15 мг/кг до 20 мг / кг два или три пъти дневно интравенозно, коригирано според серумната му концентрация. Максимум 2 g на доза (вижте BNF за информация относно параметрите на пациента и мониторинг на терапевтичното лекарство)</p> <p>Teicoplanin: Първоначално 6 мг / кг на всеки 12 часа – 3 поредни дози интравенозно, след това 6 mg / kg веднъж дневно (вж. BNF за информация относно параметрите на пациента и мониторинга на терапевтичното лекарство)</p> <p>Linezolid: 600 мг два пъти дневно перорално или интравенозно (само след консултация със специалист; вижте БНФ за информация относно мониторинга на параметрите на пациента)</p>

**Фигура 8.** Стандартна емпирична антибактериална терапия при пациенти с нозокомиална пневмония [1]. Най-честите микроорганизми в тази група са: *Staphylococcus Aureus*, *P. Aeruginosa*, *S. Maltophilia* и *K. Pneumoniae*. При вентилатор-асоциирана пневмония: *Acinetobacter baumannii*, *S. aureus*, *P. aeruginosa* и *K. Pneumoniae*. Докато окончателният микробиологичен анализ не потвърди специфичните бактериални чувствителности, това са антибиотиците, които трябва да се използват емпирично при нозокомиалните белодробни инфекции.

**NB! Избягвайте да назначавате антибиотици от последна линия като Meropenem, Cefepime или Levofloxacin, освен ако микробиологичният анализ не индицира тяхната употреба. НЕ използвайте нито едно от тези средства като профилактична терапия особено при доказана вирусна белодробна инфекция [9]! \*Левовфлоксацин: използвайте с повишено внимание при пациенти на възраст > 60 години и приемащи глюкокортикоиди (поради висок риск от тендинит и руптура на tendo Achilles).**

Представените тук протоколи са базирани на научни доказателства и адаптирани от протоколите публикувани от: NIH (Америка); COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>. Accessed [11.07.2021]. NICE (Великобритания); NICE guideline [NG191] <https://www.nice.org.uk/guidance/ng191>. И са съобразени с изискванията на министерството на здравеопазването на Република България.

**Таблица 4.** Обобщена фармакотерапия при пациенти с COVID-19.

Фармакотерапия	Мярка	Забележки
<b>Прилагане на ICU протоколи за седация, аналгезия, нервно-мускулна блокада (ако е необходимо), профилактика на стресова язва и на тромбоемболизъм, контрол на кръвната захар</b>		
<b>Емпирични антибиотици</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>При съмнение за бактериална коинфекция (напр. левкоцитоза, положителна култура от бронхиален секрет, положителен бактериален антиген в урината, патологични рентгенови находки), прилагайте емпирично покритие за придобита извънболнична или нозокомиална пневмония</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Не се препоръчва</b> антибиотична профилактика, тъй като само 6-8% от пациентите развиват вторична бактериална инфекция.</li> </ul>
<b>Противовирусни агенти</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Етиологичната терапия за COVID-19 включва Remdesivir. Нови терапии се проучват.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>За повече вижте <a href="#">BMJ best practice</a></li> </ul>
<b>Системни глюкокортикоиди</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Дексаметазон 6 mg (перорално или интравенозно) дневно в продължение на 10 дни</li> <li>Прилагайте глюкокортикоиди при други показания (напр. Астма, ХОББ), както е прието за съответното заболяване</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>За повече вижте <a href="#">WHO – corticosteroids for COVID-19</a></li> </ul>
<b>Работете в мулти-дисциплинарен екип за правилна оценка и менажиране на хроничните заболявания (астма, ХОББ, ССБ, имунокомпрометирани състояния) и бременност</b>		
<b>ICS</b> (инхалаторни стероиди)	<ul style="list-style-type: none"> <li>При астма продължете обичайната доза</li> <li>За ХОББ <b>без</b> астматичен компонент или ясна предишна полза, се въздържайте от ICS</li> <li>При ХОББ <b>с</b> астматичен компонент или явна предишна полза продължете ICS</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Инхалираният <b>будезонид</b> (400µg <i>pro doses</i> 2x2 дневно) показва съкращаване на времето, необходимо на амбулаторните пациенти да се възстановят от COVID-19 с три дни. Необходими са повече проучвания, за да се установи ползата от рутинната му употреба.</li> </ul>
<b>Перорални глюкокортикоиди</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ако се приема амбулаторно: Коригирайте дозировката, за да предотвратите надбъбречна недостатъчност</li> <li>При пристъпи на астма / ХОББ: Използвайте според обичайните показания</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Продължителността на <b>вътреболничната терапия</b> е до 10 дни или до изписването, което от двете настъпи първо. За това, освен ако не е посочено по друга причина, стероидите след дехоспитализация не се препоръчват.</li> </ul>
<b>НСПВС</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Парацетамол (500 mg PO до 4 пъти дневно) е предпочитан антипиретик.</li> <li>Ibuprofen (400-800mg PO 3-4x дневно)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Има минимални данни, които съобщават за рисковете от НСПВС при COVID-19. При съмнение, използвайте Парацетамол като предпочитан антипиретичен агент.</li> </ul>
<b>ACEi/ARBs</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Продължете, ако няма друга причина за прекратяване (напр. хипотония, остро увреждане на бъбреците)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Употребата на ACE инхибитори и ARBs не е свързана с повишен риск от влошаване, хоспитализация или смъртност сред заразените със SARS-CoV-2.</li> </ul>
<b>Статини</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Пациентите, приемащи статини при постъпване, трябва да ги продължат</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Голяма част от пациентите с тежък COVID-19 имат основно сърдечно-съдово заболяване, захарен диабет и други показания за редовната употреба на статини.</li> </ul>

Представените тук протоколи са базирани на научни доказателства и адаптирани от протоколите публикувани от: NIH (Америка); COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>. Accessed [11.07.2021]. NICE (Великобритания); NICE guideline [NG191] <https://www.nice.org.uk/guidance/ng191>. И са съобразени с изискванията на министерството на здравеопазването на Република България.

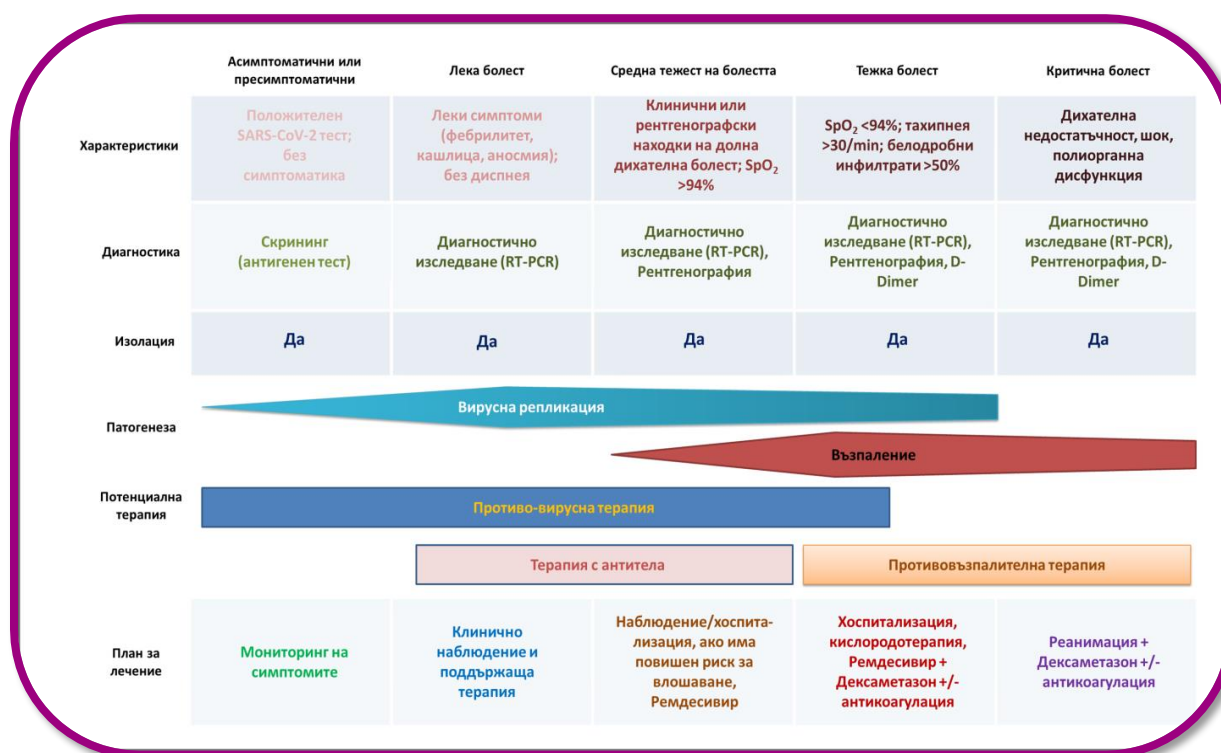
## Препарати които НЕ се препоръчват за лечение или профилактика на COVID-19 [1, 2]:

1. **Hydroxychloroquine** със или без азитромицин не е ефективен при лечението на COVID-19 и е свързан с удължаване на QTc при тези пациенти [2].
  2. **Ivermectin** не е показал терапевтичен ефект при многократните му проучвания в нито една от групите пациенти с COVID-19 [2, 35, 36]. Изследванията твърдящи за ефикасност при „всички стадии на болестта“, са оценени с ниско качество на доказателства от СЗО [37].
  3. **Lopinavir/ritonavir** не показват ефикасност в две големи рандомизирани контролирани проучвания при хоспитализирани пациенти с COVID-19 [38, 39].
  4. **Dipyridamole** (Антистенокардин) няма място за лечение или превенция на усложнения на COVID-19, а ендогенният тип-I интерферон индуциращ ефект може повече да навреди отколкото да помогне при тежки/критични болни [1, 2].
  5. **Nitazoxanide** не подобрява времето за симптоматичното подобряване в сравнение с плацебо.
6. **Acetylsalicylic acid** (75-100mg) до момента няма място за лечение или профилактика на усложненията от COVID-19, освен ако пациентът вече го приема поради друго състояние [1].
  7. **Colchicine** няма значителна разлика в намаляването на 28-дневната смъртност (20% колхицин + стандартна грижа, срещу 19% стандартна грижа самостоятелно) [40].
  8. **Тромболиза (Алтеплаза)** не се препоръчва за рутинно прилагане при ВТЕ предизвикан от К-19 [2].
  9. **IVIG** - NIH препоръчва да не се използва този вид терапия, която включва прилагането на неспецифични за SARS-CoV-2 антитела, освен в рамките на клинично проучване, тъй като качеството и количеството на доказателствата е много ниско [2, 41].
10. Лечението с високи дози **цинков глюконат, аскорбинова киселина** или комбинация от двете добавки не намалява продължителността на симптомите на COVID-19 в сравнение със стандартната поддържаща терапия (Ефект = плацебо) [42].
  11. Всички „**хранителни добавки**“ нямат лечебен ефект, помагат само при корекция на дефицити и в рамките на заболяването действат просто като плацебо [15].
  12. **Convalescent plasma** не е показала полза при лечението на пациенти с тежък-критичен COVID-19 [12]. Някои високорискови, лекувани с неинвазивна кислородотерапия пациенти, могат да се възползват от 250 мл плазма с висок титър (анти-Spike IgG титър > 1: 1000) в началото на заболяването (приложени <72 часа след появата на симптомите) [43].
  13. **Plasmapheresis** е тема на спорове. В някои случаи може да се опита като спасителна терапия за пациенти с полиорганна недостатъчност. Това обаче трябва да се прави само във високоспециализирани центрове по строги протоколи, поради което понастоящем не се препоръчва за рутинна употреба [44].

Параметър	Възможна горна граница
<b>Повишаване на:</b>	
• <b>D-dimer</b>	>1000 ng/mL (норма: <500 ng/mL)
• <b>CRP</b>	>100 mg/L (норма: <8.0 mg/L)
• <b>LDH</b>	>245 units/L (норма: 110 - 210 units/L)
• <b>Troponin</b>	>2× над горната граница (нормален диапазон за тропонин Т: жени 0 - 9 ng/L; мъже 0 - 14 ng/L)
• <b>Ferritin</b>	>500 mcg/L (норма: жени 10 - 200 mcg/L; мъже 30 - 300 mcg/L)
• <b>CPK</b>	>2× над горната граница (норма: 40 - 150 units/L)
<b>Спад на:</b>	
• <b>Абсолютен брой лимфоцити</b>	<800/microL (нормален диапазон за възраст ≥21 години: 1800 - 7700/microL)
• <b>Албумин</b>	<30g/L (норма: 35-55g/L)

#### Допълнителна фигура 1. Рутинно изследвани лабораторни показатели свързани с тежък COVID-19.

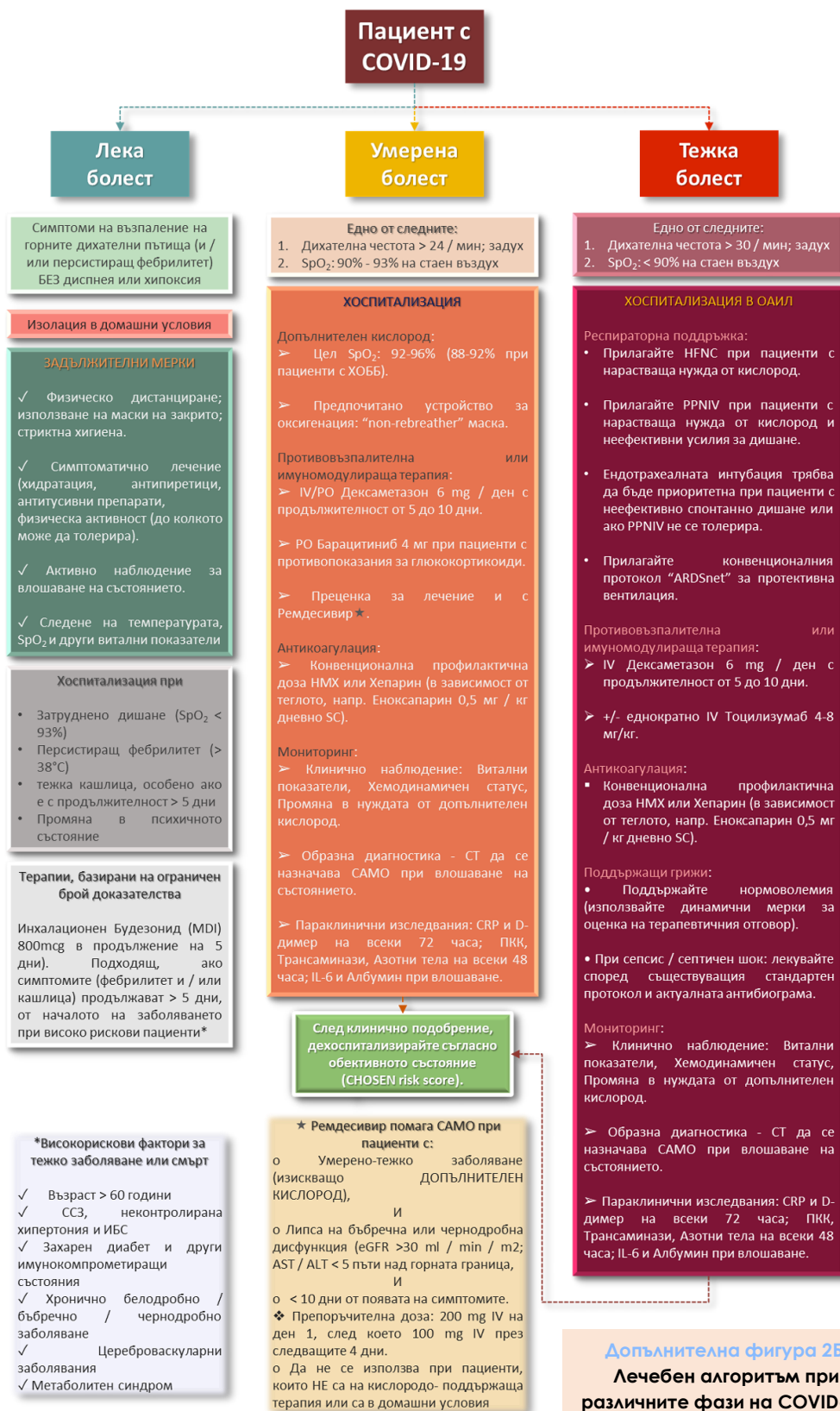
Въпреки че тези лабораторни показатели са свързани с тежко заболяване при пациенти с COVID-19, те не винаги имат прогностична стойност. Използването на праговете, изброени по-горе, са за идентифициране на пациенти, които могат да бъдат изложени на риск от тежко заболяване. Специфичните прагове не са унифицирани и може да не са приложими, ако лабораториите използват други референтни стойности.



### Допълнителна фигура 2А. Лечебен подход при различните фази на COVID-19.

Ранната инфекция се дължи на репликацията на SARS-CoV-2, докато по-късно заболяването се дължи на дерегулирана имунна / възпалителна реакция към вируса, която води до увреждане на тъканите. Следователно, терапия с Remdesivir и антитела се прилага по време на „ранните“ етапи на инфекцията при зависими от кислород пациенти. Противовъзпалителните средства (Дексаметазон), от друга страна, са предпочитаното лечение в „по-късните“ стадии на инфекцията [17].





Представените тук протоколи са базирани на научни доказателства и адаптирани към протоколите публикувани от: NIH (Америка); COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>. Accessed [11.07.2021]. NICE (Великобритания); NICE guideline [NG191] <https://www.nice.org.uk/guidance/ng191>. И са съобразени с препоръките на Министерството на Здравеопазването на Република България.

**ОКСИГЕНИРАНЕ: PaO<sub>2</sub> 55-80 mmHg или SpO<sub>2</sub> 88-95%**

Използвайте минимум PEEP от 5 cm H<sub>2</sub>O. Използвайте постепенни покачвания на FiO<sub>2</sub> / PEEP, както е показано по-долу:

**Нисък PEEP / висок FiO<sub>2</sub>**

FiO <sub>2</sub>	0.3	0.4	0.4	0.5	0.5	0.6	0.7	0.7
PEEP	5	5	8	8	10	10	10	12

FiO <sub>2</sub>	0.7	0.8	0.9	0.9	0.9	1.0
PEEP	14	14	14	16	18	18-24

**Висок PEEP / нисък FiO<sub>2</sub>**

FiO <sub>2</sub>	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.4	0.4	0.5
PEEP	5	8	10	12	14	14	16	16

FiO <sub>2</sub>	0.5	0.5-0.8	0.8	0.9	1.0	1.0
PEEP	18	20	22	22	22	24

**PLATEAU PRESSURE : ≤ 30 cm H<sub>2</sub>O**

Проверявайте „Pplat“ (0.5 секундна инспираторна пауза), поне на всеки 4 часа, както и при всяка смяна на PEEP или V<sub>T</sub>.

**Ако Pplat > 30 cm H<sub>2</sub>O:** намалете V<sub>T</sub> с по 1ml/kg (минимум = 4 ml/kg).

**Ако Pplat < 25 cm H<sub>2</sub>O и V<sub>T</sub> < 6 ml/kg,** увеличете V<sub>T</sub> с 1 ml/kg докато Pplat > 25 cm H<sub>2</sub>O или V<sub>T</sub> = 6 ml/kg.

**Ако Pplat < 30 и се проявяват „breath stacking“ или „dys-synchrony“:** Увеличавайте V<sub>T</sub> с по 1ml/kg достигайки до 7 или 8 ml/kg ако Pplat все още е ≤ 30 cm H<sub>2</sub>O.

**Допълнителна фигура 3. Обобщен „ARDSnet“ протокол.**

Преценката за навременната интубация е предизвикателство. Много пациенти със ОРДС, дължащ се на COVID-19, ще се нуждаят от интубация и механична вентилация. Забавянето на тази интервенция до настъпването на острата декомпенсация е нежелателно и опасно за пациента и здравните служители и поради това не се препоръчва. За пациенти с ескалиращи кислородни нужди е препоръчано да се наблюдават клиничните и газообменните параметри на всеки един до два часа, както и да се определи по-нисък праг за интубиране, особено при следните пациенти: рязка прогресия (часове); липса на подобрение при прилагане на „high-flow“ кислород (> 50 L / минута) с FiO<sub>2</sub> > 0,6 и PaO<sub>2</sub> / FiO<sub>2</sub> <100 mmHg; прогресираща хиперкапния; увеличаване на дихателните усилия; увеличаване на дихателния обем; влошаване на психичното състояние; хемодинамична нестабилност или полиорганна недостатъчност.

**Допълнителна фигура 4.**  
**АНТИБИОТИЧНА МОЗАЙКА;**  
Бактериални причинители и  
тяхната антибиотична  
чувствителност. Амбосс-  
Германия [34].

		ПЕНИЦИЛИНИ						ЦЕФАЛОСПОРИНИ						КАРБАПЕНЕМИ			ХИНОЛОНИ			МАКРО- ЛИДИ		ГЛИКОПЕПТИДИ		ДРУГИ											
		Penicillin G	Flucloxacillin	Ampicillin	Ampicillin/Sulbactam	Piperacillin / Tazobactam	Cefuroxim (2. Gen.)	Ceftriaxone (3a. Gen.)	Ceftazidime (3b. Gen.)	Cefepime (4. Gen.)	Ceftazolin (5. Gen.)	Imipenem	Meropenem	Ertapenem	Ciprofloxacin	Levofloxacin	Moxifloxacin	Azithromycin	Clarithromycin	Vancomycin	Teicoplanin	Gentamicin	Doxycycline	Clindamycin	Cotrimoxazole	Metronidazole	Tigecycline	Linezolid	Daptomycin	Colistin	Rifampicin	Fosfomycin			
Грам-Положителни	Streptococcus pneumoniae	★																																	
	Viridans-Staphylococci		★						★																										
	Staph. aureus (MSSA)																																		
	Staph. aureus (MRSA)																																		
	Coagulase-neg. Staphylococci																																		
	Enterococcus faecalis			★																															
	Enterococcus faecium (ggf. VRE-Risk)																																		
Грам-Отрицателни	Listeria monocytogenes		★																																
	E. coli																																		
	Enterobacter cloacae					b		b	b	b																									
	Klebsiella spp.																																		
	Proteus mirabilis																																		
	Proteus vulgaris																																		
	Citrobacter spp.					b		b	b	b	b																								
	Morganella morganii					b		b	b	b	b																								
	Serratia spp.					b		b	b	b	?																								
	Acinetobacter spp.										?																								
	Pseudomonas aeruginosa																																		
	MRGN <sup>c</sup>																																		
	Stenotrophomonas maltophilia																																		
	Salmonella spp.							★			?																								
	Shigella spp.										?																								
Анаеробни	N. gonorrhoeae (Gonococcal)							★			?																								
	N. meningitidis (Meningococcal)							★			?																								
	Haemophilus influenzae							★			?																								
	Moraxella catarrhalis																																		
Атипични	Bacteroides spp.				★																														
	Clostridium difficile																																		
	Chlamydia pneumoniae																																		
	Legionella spp.																																		
	Mycoplasma pneumoniae																																		

?

Недостатъчно проучено

K

Използва се само в комбинация

S

Синергично в комбинация с антибиотик, действащ върху клетъчната стена

!

Употреба на тези активни съставки само при мултирезистентни патогени

?

Нефротоксичен ефект: препоръчва се проследяване и коригиране на дозата според GFR!

!

Първа линия по време на бременност и кърмене. Съществуват най-много доказателства за пеницилини > цефалоспорины > макролиди. Всички б останали медикаменти изискват индивидуална оценка на риска при употреба.

★

Първа линия при конкретния патоген

а

Потенциално мултирезистентни грам-отрицателни родове (MRGN), устойчиви към поне 3 от най-важните класове антибиотици (аминопеницилини, хинолони, цефалоспорины, карбапенеми). Рискови фактори за MRGN са нозокомиални инфекции, продължителен престой в болница (интензивно лечение) и предидна терапия с широкоспектърни антибиотици.

б

По принцип е ефективен, но е възможно появата на резистентност по време на лечението. В този случай карбапенемите/хинолоните са за предпочитане.

с

Ако се открие 4-MRGN на Klebsiella pneumoniae с карбапенемаза (KPC): цефтазидими / авибактам или меропенем / ваборактам (доборени до момента само в САЩ) са допълнителни терапевтични възможности.

Добра Ефективност  
По принцип добра ефективност, но зависи от настоящите циркулиращи щамове.

Недостатъчно проучено  
Използва се само в комбинация  
Синергично в комбинация с антибиотични действащи върху клетъчната стена  
Употреба на тези активни съставки само при мултирезистентни патогени

Нефротоксичен ефект: препоръчва се проследяване и коригиране на дозата според GFR!  
Първа линия по време на бременост и кърмене. Съществуват най-много доказателства за пеницилини > цефалоспорино > макролиди. Всички б останали медикаменти изискват индивидуална оценка на риска при употреба.  
Първа линия при конкретни патогени

Потенциално мултирезистентни грам-отрицателни родове (MRGN), устойчиви към поне 3 от най-важните класове антибиотици (аминопеницилини, хинолони, цефалоспорино, карбапенеми). Рискови фактори за MRGN са нозокомиални инфекции, продължителен престой в болница (интензивно лечение) и предиагноза с широкоспектрални антибиотици.  
По принцип е ефективен, но е възможна появата на резистентност по време на лечението. В този случай карбапенемите и хинолоните са за предпочитане.  
Ако се открие 4-MRGN на *Klebsiella pneumoniae* с карбапенемаза (KPC): цефтазидим / авибактам или меропенем / ваборбактам (одобри до момента само в САЩ) са допълнителни терапевтични възможности.

Представените тук протоколи са базирани на научни доказателства и адаптирани от протоколите публикувани от: NIH (Америка); COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>. Accessed [11.07.2021]. NICE (Великобритания); NICE guideline [NG191] <https://www.nice.org.uk/guidance/ng191>. И са съобразени с изискванията на министерството на здравеопазването на Република България.

## Обобщени подходи при педиатричния пациент с COVID-19



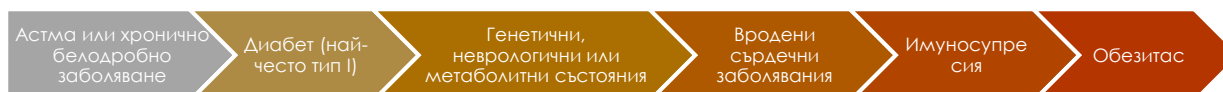
Деца от всички възрастови групи могат да развият COVID-19 и честотата се увеличава с напредването на възрастта им. Децата, особено тези на възраст под 12 години, на пръв поглед изглежда, че са засегнати по-рядко от възрастните. Това на практика не е така, поради факта че заболяването при тях протича често безсимптомно, и те се тестват по-рядко. Епидемиологичните проучвания показват, че **децата обикновено представляват до 14% от лабораторно потвърдените случаи** [45].

Разпределението на заболяването между възрастовите групи, е както следва:



Деца от всички възрастови групи могат да предават SARS-CoV-2 на други, като заразените деца изхвърлят вируса с назофарингеални **вирусни товари, сравними или по-високи от тези при възрастните**, но скоростта на предаване от малки деца до сега не е изследвана. Честотата на хоспитализация при педиатрични пациенти е около 8/100 000 население.

Най-честите системени оплаквания при **педиатричните пациенти с COVID-19** са **фебрилитет (> 38°C) и стомашно-чревни смущения**. Тези симптоми включват: гадене, повръщане и диария, които, ако са тежки или не се коригират правилно, могат да доведат до дехидратация. Бебетата на възраст под 1 година са по-склонни да развият тежка форма на заболяването, както и деца, независимо от възрастта, със следните медицински състояния:



Въпреки че са докладвани тежки случаи на COVID-19 при деца, включително и фатални, **повечето от тях имат асимптоматично, леко или умерено-тежко заболяване** и се възстановяват в рамките на една до две седмици от началото на симптоматиката.

Лабораторните находки са променливи, пълната кръвна картина е нормална при повечето случаи; 17% имат левкопения и 13% неутропения или лимфоцитопения; тежка неутропения е описана в критични случаи. Освен това приблизително една трета постъпва с ↑CRP (> 50 mg / L) или ↑прокалцитонин (> 0,5 ng / ml). Креатин киназата (CPK) и серумните аминотрансферази могат да бъдат повишени при 15% и 12% от изследваните случаи, съответно. Като цяло

Представените тук протоколи са базирани на научни доказателства и адаптирани от протоколите публикувани от: NIH (Америка); COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>. Accessed [11.07.2021]. NICE (Великобритания); NICE guideline [NG191] <https://www.nice.org.uk/guidance/ng191>. И са съобразени с изискванията на министерството на здравеопазването на Република България.

повишените възпалителни маркери (напр. CRP, прокалцитонин, интерлевкин-6, феритин, D-димер) при хоспитализиране, както и хипоксия и стомашно-чревна симптоматика са свързани с тежко заболяване [46]. **Крайно повишените възпалителни маркери и лимфоцитопенията сочат към MIS-C.**

Както при възрастните, резултатите от образната диагностика са променливи и могат да присъстват още преди появата на симптомите, като приблизително 50% от децата с потвърден COVID-19 са имали някои образни патологии (~ 36% презентират с едностранен фокус).

Децата с документиран или подозиран COVID-19 и лека симптоматика (напр. фебрилитет, суха кашлица, фарингит или други респираторни симптоми) обикновено трябва да се „лекуват“ в домашни условия, освен ако нямат едно или повече от хроничните състояния, изброени по-горе, увеличаващи риска от тежка болест [17].

Основата на клиничното менажиране за повечето педиатрични пациенти с COVID-19 е **поддържащата терапия**. Повечето от случаите са леки до умерени и голяма част от децата се възстановяват напълно въкщи. Поддържащата грижа означава, че лечението на пациента е съобразено със специфичните симптоми, които той изпитва [2]. Най-често срещаните включват:

#### Фебрилитет (>38°C)

- Използване на антипиретици / НСПВС на базата на теглото (парацетамол; 10-15 mg / kg X3 дневно или ибупрофен; 5-10 mg / kg X3 дневно), за контрол на фебрилитета, болката и предотвратяването на фебрилни гърчове.
- Помислете за започване на подходящи емпирични антибиотици за покриване на други често срещани инфекциозни заболявания при високорискови пациенти или новородени.
- Пациенти с признаци на сепсис / шок трябва да бъдат приети в интензивното отделение за по-нататъшна реанимация, вкл. течности и вазопресори според нуждите.

#### Стомашно-чревна симптоматика (гадене, повръщане и диария)

- Честа при педиатрични пациенти с COVID-19. Тези пациенти се лекуват с агресивна хидратация чрез перорални или парентерални заместващи течности в случай, че детето не може да приема перорално (~ 35мл / kg / 24ч).
- Прилагането на антиеметични лекарства за да се минимизират загубите на течности (напр. Метоклопрамид; 0,1-0,3 mg / kg / 24ч).
- Дехидратирани пациенти, които не могат да получат перорално хранене, изискват болнична ресусцитация.



### Респираторен дистрес (диспнея, зависима от възрастта тахипнея и $SpO_2 < 93\%$ )

- ⊙ Кислородотерапия чрез назална канюла / „non-rebreather“ маска с цел наситеност ~93%.
- ⊙ Други налични подходи, вкл. PPNIV, High-flow oxygen or Bubble CPAP, могат да се използват в зависимост от тежестта на състоянието, наличността им и поведението на децата.
- ⊙ Пациенти с хипоксия,  $SpO_2 < 92\%$ , тахипнея или диспнея при леко физическо натоварване изискват хоспитализация.

### SARS-CoV-2 антивирусна терапия за определени пациенти (Remdesivir)

- Решението за използване на антивирусна терапия трябва да бъде индивидуализирано в зависимост от тежестта на заболяването, клиничната прогноза, съществуващите доказателства за ефективността на медикамента и придружаващите състояния, които могат да увеличат риска от прогресия [47].
- Дозирането варира в зависимост от теглото:  $\geq 3,5$  до  $< 40$  kg: 5 mg / kg IV натоварваща доза на ден 1, последвано от 2,5 mg / kg IV на всеки 24 часа.  $\geq 40$  kg: 200 mg IV натоварваща доза на ден 1, последвано от 100 mg интравенозно на всеки 24 часа (доза за възрастни). Продължителността на лечението е 5-10 дни в зависимост от терапевтичния отговор.

**NB!** Ремдесивир не трябва да се прилага с Хидроксихлорохин (предписан поради ревматично заболяване), тъй като едновременното приложение може да намали антивирусната му активност.

### Глюкокортикоиди (за деца с тежък или критичен COVID-19)

- ★ Деца, които се нуждаят от механична вентилация или допълнителен кислород и с рискови фактори за прогресиране на заболяването, могат да бъдат подходящи за **ниски дози глюкокортикоиди** [48].
- ★ Както при възрастните пациенти, продължителността на терапията е до 10 дни или до дехоспитализацията, което от двете настъпи първо.
- ★ Лекарството от първа линия е **Дексаметазон; 0,2-0,4 mg / kg** перорално, интравенозно или назогастрично (NG) веднъж дневно (максимална доза 6 mg/24ч).

\*Мултисистемният възпалителен синдром при деца (MIS-C), който се проявява със сходни на болестта на **Кавасаки** или на синдрома на токсичния шок характеристики, е описан в хода на активна или предишна инфекция със SARS-CoV-2 [49].

**NB!** Избягвайте недоказани медикаменти - Хидроксихлорохин, ивермектин и други проучвани агенти трябва да се използват само в контекста на клинично изследване; злоупотребата с нефармацевтични форми на тези агенти (напр. хлорохин фосфат, който се използва в домашните аквариуми; ивермектин, предназначен за животни) може да доведе до тежка токсичност, включително и смърт [50].

Представените тук протоколи са базирани на научни доказателства и адаптирани към протоколите публикувани от: NIH (Америка); COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>. Accessed [11.07.2021]. NICE (Великобритания); NICE guideline [NG191] <https://www.nice.org.uk/guidance/ng191>. И са съобразени с препоръките на Министерството на Здравеопазването на Република България.

## Противовирусни медикаменти в стадии на разработка



Докато наличните ваксини ни предпазват евентуално от развитието на тежък и смъртоносен COVID-19, етиологично лечение при вече болни пациенти за съжаление все още липсва. Това се дължи на факта, че до момента медицината не разполага с конкретен противовирусен медикамент в борбата с болестта. Това би било от особено значение за лечението на пациенти в репликационната фаза на заболяването. Няколко такива препарати в момента преминават клинични проучвания и до сега са демонстрирали обещаващи резултати:

### Инхибитори на **Guanylate kinase 1: ATR-002**

Отделът по биоинформатика към Тюбингенския университет (Германия) успя да открие начин за контролиране на репликацията на SARS-CoV-2, което може да послужи като модел за създаване на противовирусна терапия. Това бе демонстрирано с помощта на разработен компютърен модел на сигналните каскади на алвеоларен макрофаг (една от основните таргетни клетъчни линии на вируса). С помощта на този модел, учените успяха да идентифицират клетъчен ензим, без който, размножаването на вируса в човешката клетка е практически невъзможно; Ензимът Guanylate kinase 1 (GK1). Неговото инхибиране *in silico*, води до незабавно блокиране на вирусните репликационни процеси, без да вреди на нормалната клетъчна функция поради наличие на обходни сигнални каскади.

Предполага се че GK1 участва в процесите на презапис на вирусната нуклеинова киселина – РНК и неговото потискане води до невъзможност да се осъществи адекватен презапис на вирусната генетична информация.

В болницата Charité – Berlin, медикамент под кодово име **ATR-002** успешно премина втора фаза от клиничните проучвания. При добри резултати от текущите изследвания, такъв медикамент може да бъде на рутинно разположение най-късно до началото на 2022г.

### Инхибитори на **вирусната РНК полимераза: Molnupiravir**

Molnupiravir (кодово название МК-4482 и EIDD-2801) е експериментално антивирусно лекарство, разработено за перорално лечение на грип (MSD). Препарата се активира чрез чернодробна хидролиза формираща синтетичното нуклеозидно производно N4-hydroxycytidine, което осъществява антивирусния ефект. Това се изразява чрез въвеждане на погрешни бази по време на вирусната репликация контролирана от РНК – зависимата РНК-полимераза. Предполага се, че действа срещу SARS-CoV, MERS-CoV и SARS-CoV-2 [51].

Въз основа на констатациите от предишни проучвания, сега се предвижда провеждане на **проучване трета фаза** при нехоспитализирани пациенти с К-19.

### Инхибитори на **адхезия и инвазия: Camostat**

Серинов протеазен инхибитор, който е одобрен като лекарство в Япония и се използва при лечението на хроничен панкреатит. Въз основа на *in vitro* доказателства, намаля инфектирането на тип 2 пневмоцити от SARS-CoV-2 чрез блокиране на TMPRSS2. Активната съставка се тества за терапия при начален COVID-19 [4].

Представените тук протоколи са базирани на научни доказателства и адаптирани към протоколите публикувани от: NIH (Америка); COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>. Accessed [11.07.2021]. NICE (Великобритания); NICE guideline [NG191] <https://www.nice.org.uk/guidance/ng191>. И са съобразени с препоръките на Министерството на Здравеопазването на Република България.

## Списък със съкращения

<b>ACV</b>	assist controlled ventilation	<b>PPNIV</b>	Неинвазивна вентилация с позитивно налягане
<b>ACE2</b>	Ангиотензин-конвертиращ ензим 2	<b>NO</b>	nitric oxide
<b>ALT</b>	Alanine transaminase	<b>PaO<sub>2</sub></b>	Парциално налягане на кислорода в артериолите
<b>aPTT</b>	Activated partial thromboplastin time	<b>PBW</b>	ideal predicted body weight
<b>ARBs</b>	Блокери на ангиотензин рецептори	<b>PEEP</b>	Positive end-expiratory pressure
<b>AST</b>	Aspartate aminotransferase	<b>PO</b>	Per os
<b>BAL</b>	bronchoalveolar lavage	<b>PT</b>	Prothrombin time
<b>BUN</b>	Blood-Urea Nitrogen	<b>PVOD</b>	Pulmonary veno-occlusive disease
<b>COVID-19/К-19</b>	Coronavirus disease 2019	<b>QTc</b>	rate-corrected QT interval
<b>CPAP</b>	постоянно положително въздушно налягане	<b>RT-qPCR</b>	Quantitative reverse transcription polymerase chain reaction
<b>CPK</b>	Creatine phosphokinase	<b>SARS</b>	Severe acute respiratory syndrome
<b>CRP</b>	C-reactive protein	<b>SpO<sub>2</sub></b>	Насищането на кислород в кръвта
<b>CT</b>	Компютърна Томография	<b>TMPRSS2</b>	Трансмембранна протеаза, серин 2
<b>ECMO</b>	Екстракорпорална мембранна оксигенация	<b>ACEi</b>	Инхибитор на ангиотензин-конвертаза
<b>FiO<sub>2</sub></b>	Фракция на вдишан кислород	<b>VTE</b>	Венозна тромбемболия
<b>GGOs</b>	Ground-glass opacities	<b>ДМ</b>	Диабетес мелитус
<b>GK1</b>	Guanylate kinase 1	<b>ЕКГ</b>	Електро-кардиография
<b>HFNC</b>	High-flow nasal cannula	<b>иРНК</b>	информационна РНК
<b>ICS</b>	inhaled corticosteroids	<b>КГА</b>	кръвно-газов анализ
<b>ICU</b>	intensive care unit	<b>НМХ</b>	Нисък молекулярен хепарин
<b>IL</b>	interleukin	<b>НСПВС</b>	Нестероидни противовъзпалителни средства
<b>IM</b>	Вътре-мускулно	<b>ОСН</b>	Остра сърдечна недостатъчност
<b>IV</b>	Интра-венозно	<b>ОРДС</b>	Остър Респираторен Дистресс-Синдром
<b>LDH</b>	Lactate dehydrogenase	<b>ПКК</b>	Пълна-кръвна картина
<b>MDIs</b>	metered dose inhalers	<b>СЗО</b>	Световна здравна организация
<b>MIS-C</b>	Multisystem Inflammatory Syndrome in Children	<b>ССЗ</b>	Сърдечно-съдови заболявания
<b>MRGN</b>	Multi-Resistant Gram-negative bacilli	<b>УЗИ</b>	Ултразвуково изследване
<b>MRSA</b>	methicillin-resistant Staphylococcus aureus	<b>ХИТ</b>	Хепарин индуцираната тромбоцитопения
<b>NIH</b>	Национален Институт на Здравето	<b>ХОББ</b>	Хроничната обструктивна белодробна болест

Представените тук протоколи са базирани на научни доказателства и адаптирани към протоколите публикувани от: NIH (Америка); COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>. Accessed [11.07.2021]. NICE (Великобритания); NICE guideline [NG191] <https://www.nice.org.uk/guidance/ng191>. И са съобразени с препоръките на Министерството на Здравеопазването на Република България.

## ИЗТОЧНИЦИ:

1. NICE. COVID-19 rapid guideline: managing COVID-19. Access at <https://www.nice.org.uk/guidance/ng191>. 2021.
2. Health, N.I.o. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. Available at <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>. Accessed [29.03.2021]. 2021.
3. Kuba, K., et al., A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. *Nat Med*, 2005. **11**(8): p. 875-9.
4. Hoffmann, M., et al., SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*, 2020. **181**(2): p. 271-280 e8.
5. Liu, Y., et al., Viral dynamics in mild and severe cases of COVID-19. *Lancet Infect Dis*, 2020. **20**(6): p. 656-657.
6. Djomkam, A.L.Z., et al., Commentary: SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Front Oncol*, 2020. **10**: p. 1448.
7. Legrand, M., Complications in Patients With COVID-19. *JAMA Cardiol*, 2021. **6**(3): p. 359.
8. Shah, W., et al., Managing the long term effects of covid-19: summary of NICE, SIGN, and RCGP rapid guideline. *BMJ*, 2021. **372**: p. n136.
9. Letizia, A.G., et al., SARS-CoV-2 seropositivity and subsequent infection risk in healthy young adults: a prospective cohort study. *The Lancet Respiratory Medicine*.
10. Langford, B.J., et al., Bacterial co-infection and secondary infection in patients with COVID-19: a living rapid review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*, 2020. **26**(12): p. 1622-1629.
11. McFee, D.R.B., COVID-19 Laboratory Testing/CDC Guidelines. *Dis Mon*, 2020. **66**(9): p. 101067.
12. Horby, P.W., et al., Convalescent plasma in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *medRxiv*, 2021: p. 2021.03.09.21252736.
13. Rodriguez-Morales, A.J., et al., Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis*, 2020. **34**: p. 101623.
14. Francone, M., et al., Chest CT score in COVID-19 patients: correlation with disease severity and short-term prognosis. *European Radiology*, 2020. **30**(12): p. 6808-6817.
15. Kolb, M., A.T. Dinh-Xuan, and L. Brochard, Guideline directed management of COVID-19: Do's and Don'ts. *Eur Respir J*, 2021.
16. Tolouian, R., et al., Effect of bromhexine in hospitalized patients with COVID-19. *J Investig Med*, 2021.
17. Gandhi, R.T., J.B. Lynch, and C. Del Rio, Mild or Moderate Covid-19. *N Engl J Med*, 2020. **383**(18): p. 1757-1766.
18. Kluge, S., et al., Clinical Practice Guideline: Recommendations on Inpatient Treatment of Patients with COVID-19. *Dtsch Arztebl Int*, 2021. **118**(Forthcoming).
19. Barrot, L., et al., Liberal or Conservative Oxygen Therapy for Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med*, 2020. **382**(11): p. 999-1008.
20. Rochwerg, B., et al., Remdesivir for severe covid-19: a clinical practice guideline. *BMJ*, 2020. **370**: p. m2924.
21. Jiang, Y., et al., Effectiveness of remdesivir for the treatment of hospitalized COVID-19 persons: A network meta-analysis. *J Med Virol*, 2021. **93**(2): p. 1171-1174.
22. Group, R.C., et al., Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med*, 2021. **384**(8): p. 693-704.
23. Grasso, S., et al., ARDSnet ventilatory protocol and alveolar hyperinflation: role of positive end-expiratory pressure. *Am J Respir Crit Care Med*, 2007. **176**(8): p. 761-7.
24. Investigators, R.-C., et al., Interleukin-6 Receptor Antagonists in Critically Ill Patients with Covid-19. *N Engl J Med*, 2021. **384**(16): p. 1491-1502.
25. Glynn, P., et al., Long-COVID following mild SARS CoV-2 infection: characteristic T cell alterations and response to antihistamines. *medRxiv*, 2021: p. 2021.06.06.21258272.
26. Sonnweber, T., et al., Cardiopulmonary recovery after COVID-19 - an observational prospective multi-center trial. *Eur Respir J*, 2020.
27. George, P.M., A.U. Wells, and R.G. Jenkins, Pulmonary fibrosis and COVID-19: the potential role for antifibrotic therapy. *Lancet Respir Med*, 2020. **8**(8): p. 807-815.
28. Han, H., et al., Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection. *Clin Chem Lab Med*, 2020. **58**(7): p. 1116-1120.

Представените тук протоколи са базирани на научни доказателства и адаптирани от протоколите публикувани от: NIH (Америка); COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>. Accessed [11.07.2021]. NICE (Великобритания); NICE guideline [NG191] <https://www.nice.org.uk/guidance/ng191>. И са съобразени с изискванията на министерството на здравеопазването на Република България.

29. Houston, B.L., et al., *Anti-Thrombotic Therapy to Ameliorate Complications of COVID-19 (ATTACC): Study design and methodology for an international, adaptive Bayesian randomized controlled trial*. Clin Trials, 2020. **17**(5): p. 491-500.
30. Strapazzon, G., et al., *To compare the incomparable: COVID-19 pneumonia and high-altitude disease*. Eur Respir J, 2020. **55**(6).
31. Balko, R., et al., *Pulmonary veno-occlusive disease: An important consideration in patients with pulmonary hypertension*. Respir Med, 2017. **132**: p. 203-209.
32. Stuart, B., et al., *Delayed antibiotic prescribing for respiratory tract infections: individual patient data meta-analysis*. BMJ, 2021. **373**: p. n808.
33. Garcia-Vidal, C., et al., *Incidence of co-infections and superinfections in hospitalized patients with COVID-19: a retrospective cohort study*. Clin Microbiol Infect, 2021. **27**(1): p. 83-88.
34. Antibiotika-Mosaik. 2020; Überblick zum Wirkspektrum der gebräuchlichen Antibiotika]. Available from: <https://www.amboss.com/de/aerztliche-pdfs/antibiotika-mosaik>.
35. Lopez-Medina, E., et al., *Effect of Ivermectin on Time to Resolution of Symptoms Among Adults With Mild COVID-19: A Randomized Clinical Trial*. JAMA, 2021.
36. Camprubi, D., et al., *Lack of efficacy of standard doses of ivermectin in severe COVID-19 patients*. PLoS One, 2020. **15**(11): p. e0242184.
37. *Therapeutics and COVID-19: living guideline*. 2021; Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-therapeutics-2021.1>.
38. Consortium, W.H.O.S.T., et al., *Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 - Interim WHO Solidarity Trial Results*. N Engl J Med, 2021. **384**(6): p. 497-511.
39. Group, R.C., *Lopinavir-ritonavir in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial*. Lancet, 2020.
40. *RECOVERY trial closes recruitment to colchicine treatment for patients hospitalised with COVID-19*. 2021; Available from: <https://www.recoverytrial.net/news/recovery-trial-closes-recruitment-to-colchicine-treatment-for-patients-hospitalised-with-covid-19>.
41. Shao, Z., et al., *Clinical efficacy of intravenous immunoglobulin therapy in critical ill patients with COVID-19: a multicenter retrospective cohort study*. Clin Transl Immunology, 2020. **9**(10): p. e1192.
42. Thomas, S., et al., *Effect of High-Dose Zinc and Ascorbic Acid Supplementation vs Usual Care on Symptom Length and Reduction Among Ambulatory Patients With SARS-CoV-2 Infection: The COVID A to Z Randomized Clinical Trial*. JAMA Netw Open, 2021. **4**(2): p. e210369.
43. Libster, R., et al., *Early High-Titer Plasma Therapy to Prevent Severe Covid-19 in Older Adults*. N Engl J Med, 2021. **384**(7): p. 610-618.
44. Altmayer, V., et al., *Therapeutic plasma exchange in a critically ill Covid-19 patient*. J Clin Apher, 2021. **36**(1): p. 179-182.
45. Zimmermann, P. and N. Curtis, *Coronavirus Infections in Children Including COVID-19: An Overview of the Epidemiology, Clinical Features, Diagnosis, Treatment and Prevention Options in Children*. Pediatr Infect Dis J, 2020. **39**(5): p. 355-368.
46. Liguoro, I., et al., *SARS-CoV-2 infection in children and newborns: a systematic review*. Eur J Pediatr, 2020. **179**(7): p. 1029-1046.
47. Chiotos, K., et al., *Multicenter Interim Guidance on Use of Antivirals for Children With Coronavirus Disease 2019/Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*. J Pediatric Infect Dis Soc, 2021. **10**(1): p. 34-48.
48. Dulek, D.E., et al., *Multidisciplinary Guidance Regarding the Use of Immunomodulatory Therapies for Acute Coronavirus Disease 2019 in Pediatric Patients*. J Pediatric Infect Dis Soc, 2020. **9**(6): p. 716-737.
49. Emeksiz, S., et al., *Algorithm for the Diagnosis and Management of the Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Associated with Coronavirus Disease (COVID-19)*. Int J Clin Pract, 2021: p. e14471.
50. Bhimraj A, M.R., Shumaker AH. *Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19*. 2021; Available from: <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/>.
51. Painter, W.P., et al., *Human Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Molnupiravir, a Novel Broad-Spectrum Oral Antiviral Agent with Activity Against SARS-CoV-2*. Antimicrob Agents Chemother, 2021.

Представените тук протоколи са базирани на научни доказателства и адаптирани към протоколите публикувани от: NIH (Америка); COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>. Accessed [11.07.2021]. NICE (Великобритания); NICE guideline [NG191] <https://www.nice.org.uk/guidance/ng191>. И са съобразени с препоръките на Министерството на Здравеопазването на Република България.