



СПЕЦИАЛИЗИРАНА БОЛНИЦА ЗА АКТИВНО ЛЕЧЕНИЕ ПО
ИНФЕКЦИОЗНИ И ПАРАЗИТНИ БОЛЕСТИ "ПРОФ. ИВАН КИРОВ" –
ЕАД, СОФИЯ

гр.София – 1606, бул. "Акад. Иван Гешов" № 17

Номератор: 02/90 23 700;
E-mail: sbalipb@abv.bg

Изм. № 16
07.01.2022 г.

ДО
ПРОФ. АСЕНА СЕРБЕЗОВА, дф
МИНИСТЪР
НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО

Уважаеми Проф. Сербезова,

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО п.к 1000, София, п.л. "Света Петели" № 5 РЕГИСТРАТУРА
Регистрационен индекс, дата
61-00-6/07.01.2022г.

В отговор на Ваше писмо с изх. № 61-00-6/06.01.2022 г. Ви предоставяме от членовете на Експертният съвет по медицинската специалност „Инфекциозни болести“ актуализирани препоръки за терапевтично поведение за пациенти със средно тежко и тежко протичане на коронавирусната инфекция, съобразени с най-новите познания в медицинската наука и практика.

I. Нехоспитализирани пациенти със средно-тежко протичане на заболяването и риск от прогресия:

- Paxlovid (nirmarelvir 300 mg + ritonavir 100 mg) перорално два пъти дневно в продължение на 5 дни
- Sotrovimab 500 mg, приложен като еднократна интравенозна (IV) инфузия
- Remdesivir 200 mg IV на ден 1, последван от Remdesivir 100 mg IV на ден 2 и 3
- Molnupiravir 800 mg перорално два пъти дневно в продължение на 5 дни

II. Хоспитализирани пациенти, при които не е необходимо допълнително приложение на кислород:

1. **Remdesivir** - при пациенти с риск от прогресия на заболяването: еднократна начална доза от Remdesivir 200 mg на 1-ви ден, последвано от еднократни дневни дози 100 mg от 2-ри ден, в инфузия продължаваща над 30 до 120 минути. Курсът на лечение е 5 дни. Ако пациентът не показва клинично подобрение, лечението може да бъде удължен с до 5 допълнителни дни за обща продължителност на лечението до 10 дни.

За пациенти с тегло от 3,5 kg до <40 kg: 5 mg/kg IV на 1-ви ден, след това от втори ден 2,5 mg/kg IV веднъж дневно.

Не се препоръчва при пациенти с eGFR по -малко от 30 mL/min.

2. Не се препоръчва приложение на кортикостероиди.

III. Хоспитализирани пациенти, при които е необходимо допълнително приложение на кислород – есна от следните опции:

1. **Само Remdesivir** при пациенти, които имат необходимост от минимална суплементация на кислород: еднократна начална доза от Remdesivir 200 mg на 1-ви ден, последвано от еднократни дневни дози 100 mg от 2-ри ден, в инфузия продължаваща над 30 до 120 минути. Курсът на лечение е 5 дни. Ако пациентът не показва клинично подобрение,

лечението може да бъде удължен с до 5 допълнителни дни за обща продължителност на лечението до 10 дни.

За пациенти с тегло от 3,5 kg до <40 kg: 5 mg/kg IV на 1-ви ден, след това от втори ден 2,5 mg/kg IV веднъж дневно.

Не се препоръчва при пациенти с eGFR по -малко от 30 mL/min.

2. Remdesivir + Dexamethasone – за пациенти, които имат повишаващи се нужди от кислородна суплементация.

Курсът с Dexamethasone трябва да продължи до 10 дни или до изписване от болницата в доза 6 mg p.o. или i.v.

3. Dexamethasone самостоятелно при липса на Remdesivir или контраиндикации, за приложението му.

IV. Хоспитализирани пациенти, при които е необходимо допълнително приложение на високопоточен кислород или неинвазивна вентилация – една от следните опции:

1. Remdesivir + Dexamethasone

2. Dexamethasone самостоятелно при липса на Remdesivir или контраиндикации, за приложението му.

3. Baricitinib - при наскоро приети пациенти с бързо повишаващи се нужди от кислород или лабораторни данни за системно възпаление - перорално 4 mg дневно за 14 дни, като добавка към лечение с dexamethasone или dexamethasone+remdesivir.

Панелът препоръчва **tofacitinib** като алтернатива на baricitinib само когато последният не е наличен или не е възможно да се използва. **Tofacitinib** 10 mg PO два пъти дневно за курс на лечение до 14 дни или до дехоспитализация.

4. Tocilizumab - препоръчва се използването на **tocilizumab** (еднократна IV доза 8 mg/kg до 800 mg) в комбинация с **dexamethasone** (6 mg дневно) при хоспитализирани пациенти, които развиват бързо дихателна недостатъчност поради COVID-19, което включва:

- Наскоро хоспитализирани пациенти (т.е. в рамките на първите 3 дни от постъпването), които са приети в интензивното отделение в рамките на предходните 24 часа и които изискват механична вентилация, неинвазивна вентилация или високопоточен кислород с назална канюла (HFNC) (> 0,4 FiO₂/30L/min кислороден поток); или

- Наскоро хоспитализирани пациенти (т.е. в рамките на първите 3 дни от постъпването), които не са приети в отделението за интензивно лечение, но имат бързо нарастващи нужди от кислород и се нуждаят от неинвазивна вентилация или HFNC и които имат значително повишени маркери на възпаление (CRP ≥75 mg/L).

- Tocilizumab трябва да се избягва при:
- Пациенти със значителна имunosупресия, особено при тези, които наскоро са използвали други биологични имуномодулиращи лекарства;
- ALT > 5 пъти горната граница на нормата;
- Висок риск за стомашно-чревна перфорация;
- Неконтролирана бактериална, гъбична или не-SARS-CoV-2 вирусна инфекция;
- Абсолютен брой неутрофили <500 /μL; брой на тромбоцитите <50 000 /μL; или свръхчувствителност към tocilizumab .
- Алтернатива на tocilizumab е sarilumab - 400 mg IV

V. Хоспитализирани пациенти, които са на инвазивна механична вентилация или ЕСМО – една от следните опции:

1. Dexamethasone


2. Dexamethasone + Tocilizumab

VI. Антитромботична терапия при пациенти с COVID 19

- Пациентите, които получават антикоагулантни или антитромбоцитни терапии за основни състояния, трябва да продължат тези лекарства, при диагностициране на COVID-19.
- Не се препоръчват антикоагуланти и антитромбоцитна терапия при нехоспитализирани пациенти с COVID-19, за предотвратяване на венозна тромбоемболия (VTE) или артериална тромбоза, освен ако пациентът няма други индикации за терапия или участва в клинично изпитване.
- Хоспитализирани небременни възрастни с COVID-19 трябва да получават профилактична доза антикоагулация.
- За хоспитализирани, небременни възрастни, които се нуждаят от кислород с нисък поток и не получават ниво на грижи в отделение за интензивно лечение се препоръчва приложение на терапевтична доза хепарин за пациенти, които имат D-димер над горната граница на нормата, изискват кислород с нисък поток и нямат повишен риск от кървене. Нискомолекулярните хепарини са за предпочитане пред нефракционирания хепарин.
- Въз основа на критериите за изключване от клинични проучвания, противопоказанията за терапевтична антикоагулация за COVID-19 поради повишен риск от кървене са, както следва: брой на тромбоцитите $<50 \times 10^9/L$, хемоглобин $<8 \text{ g/dL}$, необходимост от двойна антитромбоцитна терапия, известно кървене в рамките на последните 30 дни, изискващи посещение в спешно отделение или хоспитализация, известна анамнеза за нарушение на кръвосъсирването или наследствено или активно придобито нарушение на кръвосъсирването.
- При пациенти без VTE, които са започнали с терапевтична доза хепарин, лечението трябва да продължи 14 дни или до изписване от болницата, което от двете настъпи първо.
- Препоръчва се използването на профилактична доза хепарин (нискомолекулярен или нефракциониран хепарин) за пациенти, на които не се прилага терапевтичен хепарин, освен ако не съществува противопоказание.
- Панелът препоръчва да не се използват перорални антикоагуланти в терапевтични дози за профилактика на VTE или предотвратяване на прогресия на COVID-19 при хоспитализирани пациенти, освен в клинично изпитване.
- За хоспитализирани, небременни възрастни, които са в отделения за интензивно лечение (включително пациенти, които получават кислород с висок поток), се препоръчва използването на хепарин в профилактична доза като профилактика на VTE, освен ако не съществува противопоказание.
- Не се препоръчва използването на междинни дози (например, еноксапарин 1 mg/kg дневно) и антикоагуланти в терапевтични дози за профилактика на VTE, освен в клинично изпитване.
- За пациенти, които започват да приемат терапевтична доза хепарин, докато са на кислород с нисък поток поради COVID-19 и след това се прехвърлят в отделението за интензивно лечение (ICU), се препоръчва преминаване от терапевтична към профилактична доза хепарин, освен ако не се потвърди VTE.
- При хоспитализирани бременни жени се препоръчва използването на антикоагулация с профилактична доза, освен ако няма противопоказания.
- Тъй като бременните пациентки не са били включени в повечето клинични проучвания, оценяващи терапевтичната антикоагулация в условията на COVID-19, понастоящем няма достатъчно доказателства, които да препоръчат за или против

терапевтична антикоагулация за бременни пациенти с COVID-19 при отсъствие на известна ВТЕ.

- Ако по време на бременност е предписана антитромботична терапия, преди диагностициране на COVID-19, тази терапия трябва да бъде продължена.
- Продължаване на антикоагулацията с одобрена от FDA схема може да се обмисли като профилактика след изписване от болница при пациенти с нисък риск от кървене и висок риск от ВТЕ, съгласно протоколите за пациенти без COVID-19.
- Понастоящем няма достатъчно доказателства, които да препоръчат за или против рутинния скрининг на дълбока венозна тромбоза.
- Пациенти с COVID-19, които се нуждаят от екстракорпорална мембранна оксигенация или продължителна бъбречна заместителна терапия или които имат тромбоза на катетри или екстракорпорални филтри, трябва да бъдат лекувани с антитромботична терапия съгласно стандартните протоколи за пациенти без COVID-19.
- При хоспитализирани, критично болни пациенти се препоръчват нискомолекулярни хепарини или нефракциониран хепарин, тъй като двата вида хепарин имат по-кратък полуживот, могат да се прилагат интравенозно или подкожно и имат по-малко лекарствени взаимодействия.
- Амбулаторни пациенти с COVID-19, получаващи варфарин, които са в изолация и по този начин не могат да бъдат мониторираны, е препоръчително да преминат на директна перорална антикоагулантна терапия.
- Пациенти, получаващи варфарин, които имат механична сърдечна клапа, вентрикуларно помощно устройство, предсърдно мъждене или антифосфолипиден синдром или кърмещи, трябва да продължат лечението с варфарин.
- Хоспитализирани пациенти с COVID-19, които приемат антикоагулант или антиагрегантна терапия за придружаващи заболявания трябва да продължат това лечение, освен ако няма значително кървене или има други противопоказания.
- Антикоагулацията се прилага рутинно за предотвратяване на артериална тромбоемболия при пациенти със сърдечни аритмии.



Проф. Д-р Т.Червелякова, дмн. 11.11.2020 г.
Главен координатор на Експертния съвет
по Инфекциозни болести