Протокол интенсивной терапии при COVID-19

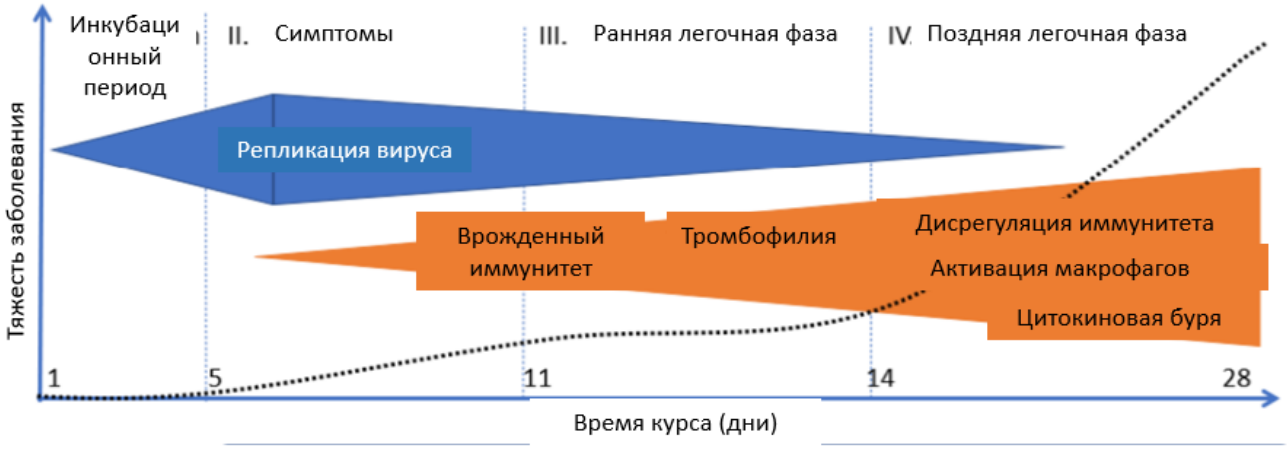
https://www.evms.edu/media/evms_public/departments/internal_medicine/EVMS_Critical_Care_COVID-19_Protocol.pdf

Это наш рекомендуемый подход к терапии COVID-19, основанный на лучшей (и самой последней) литературе. Нам не следует изобретать велосипед заново, а необходимо учиться на опыте других людей. Это очень динамичная ситуация, поэтому мы будем обновлять руководство по мере появления новой информации. Пожалуйста, проверьте на сайте EVMS обновленные версии этого протокола.

“Если то, что вы делаете, не работает, измените то, что вы делаете”

Др. АВ (Нью-Йорк).

«У нас нет успеха в лечении пациентов, которые были интубированы. Наше мышление меняется в сторону того, чтобы отложить интубацию как можно дольше, как это возможно, чтобы предотвратить механическую травму от аппарата искусственной вентиляции легких. Эти пациенты удивительно хорошо переносят артериальную гипоксию. Естественное течение кажется самым лучшим вариантом».



1

Инфильтраты по типу матового стекла	+	++	+++	++++
Клинические симптомы	Лихорадка, кашель, недомогание, головные боли, диарея	Легкая гипоксия ≤4 л/мин N/C & aSat<95 %		Прогрессирующая гипоксия
Подход к лечению	Антиретровирусная	Противовоспалительные: иммунные супрессоры		
Потенциальные методы лечени	?? Ремдесивир	МР 40 мг/сут		Метилпреднизолон 40 мг в 12 ч
		Эноксапарин 60 мг/сут		Эноксапарин 1 мг/кг m в 12 ч
	?? Гидроксихлорохин 400/200 5 дней			
	Витамин С 500 мг	Витамин С 500 мг PO в 6 ч		Витамин С 3 г в/в 6 ч

Профилактика

Хотя имеющиеся данные крайне ограничены (и нет никаких конкретных для COVID-19), следующий "коктейль" может играть важную роль в профилактике/смягчении последствий заболевания COVID-19.
Пока нет никаких доказательств высокой эффективности этих мер, однако он безопасен. Дешев и широко доступен.
* Витамин С 500 мг и Кверцетин 250-500 мг
* Цинк 75-100 мг/сут (ацетат, глюконат или пиколинат). Предпочтительны цинковые пастилки. После 1-го месяца, уменьшите дозу до 30-50 мг/сут.
* Мелатонин (медленное высвобождение): начните с 0,3 мг и увеличьте по мере переносимости до 2 мг на ночь.
* Витамин D3 1000-4000 ЕД/сут

Симптоматические пациенты (в домашних условиях):
* Витамин С 500 мг и Кверцетин 250-500 мг
* Цинк 75-100 мг/сут
* Мелатонин 6-12 мг на ночь (оптимальная доза неизвестна)
* Витамин D3 1000-4000 ЕД/сут
* Дополнительно: ASA 81 -325 мг/сут
* Дополнительно: Гидроксихлорохин 400 мг в 1 день, а затем 200 мг в течение 4 дней
* Дополнительно: у пациентов с выраженными симптомами необходимо проводить мониторинг с помощью домашней пульсоксиметрии.

Пациенты с легкой симптоматикой:
* Витамин С 500 мг каждые 6 часов и Кверцетин 250-500 мг
* Цинк 75-100 мг/сут
* Мелатонин 6-12 мг на ночь (оптимальная доза неизвестна)
* Витамин D3 1000-4000 ЕД/сут
• Эноксапарин 60 мг в день
• Метилпреднизолон 40 мг ежедневно; увеличение до 40 мг каждые 12 часов у пациентов с прогрессирующим течением заболевания.
• Дополнительно: Гидроксихлорохин 400 мг в 1 день, а затем 200 мг в течение 4 дней
• Дополнительно: Ремдесивир, если таковой имеется
• N/C 2L / min при необходимости (максимум 4 л / мин; рассмотрите возможность раннего перевода в реанимацию для оказания высококвалифицированного ухода).
* Избегайте распыления и респираторных процедур. При необходимости используйте "Spinhaler" или MDI и spacer.
* Избегайте неинвазивной вентиляции легких.
* Ранний перевод в отделение интенсивной терапии при усилении респираторных признаков / симптомов и десатурации артериальной крови.

Респираторные симптомы (гипоксия, требующая N/C ≥ 4 л мин: поступление в отделение интенсивной терапии): Необходимое лечение

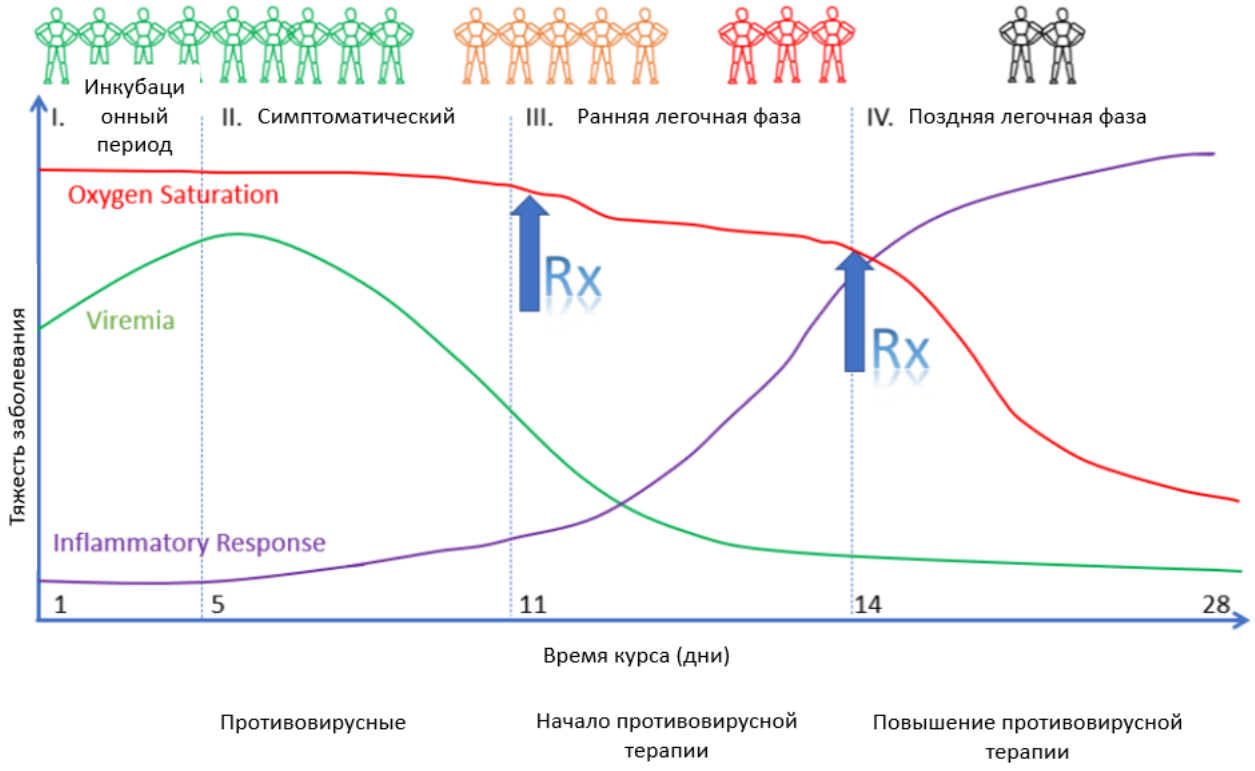
1. Метилпреднизолон 80 мг нагрузочная доза затем 40 мг каждые 12 часов в течение, по крайней мере, 7 дней и до тех пор, пока пациент не будет переведен из реанимации.
2. Аскорбиновая кислота (витамин С) 3 г в/в каждые 6 часов в течение не менее 7 дней и / или до перевода из отделения интенсивной терапии.

Обратите внимание на осторожность при тестировании РОС глюкозы (см. ниже).

3. Полная антикоагуляция: если нет противопоказаний, мы предлагаем полную антикоагулянтную терапию (при поступлении в отделение интенсивоной терапии) с эноксапарином, т. е. 1 мг на кг массы тела каждые 12 часов (доза регулируется с помощью мониторинга уровня CrCl < 30 мл/мин). Гепарин рекомендуется при CrCl < 15 мл/мин. Альтернативный подход: половинная доза рекомбинантного тканевого активатора плазминогена: 25 мг ТПА в течение 2 часов, затем следует инфузия 25 мг ТПА, вводимая в течение последующих 22 часов, причем доза не должна превышать 0,9 мг / кг с последующим полным антикоагулянтом.

Примечание: падение SaO2, несмотря на респираторные симптомы, должно быть триггером для начала противовоспалительного лечение (см. Рис. 2).

Примечание: раннее прекращение приема аскорбиновой кислоты и кортикостероидов, скорее всего, приведет к отскоку эффекта от приема аскорбиновой кислоты и кортикостероидов с возникновением клинического ухудшения (см. Рис. 3).



Дополнительные компоненты терапии

4. Мелатонин 6-12 мг на ночь (оптимальная доза неизвестна).

5. Магний: 2 г в/в. Контроль уровня Mg между 2,0 и 2,4 ммоль/л, предотвратите гипомагниемию (которая повышает уровень цитокинового шторма и продлевает интервал QT).

6. Дополнительно: Азитромицин 500 мг в 1-й день, затем 250 мг в течение 4 дней (обладает иммуномодулирующими свойствами, в том числе снижает уровень IL-6; Кроме того, эффективен при сопутствующей бактериальной пневмонии).

7. Дополнительно: Аторвастатин 40-80 мг/сут. **Теоретически, польза не доказана.** Статины уже продемонстрировали снижение смертности при гипервоспалительном фенотипе ОРЗ. Статины обладают плеотропным действием: противовоспалительное, иммуномодулирующее, антибактериальное и противовирусное действие. В дополнение, статины снижают экспрессию PAI-1.

8. Антибиотики широкого спектра действия при подозрении на бактериальную пневмонию, при постановке диагноза на основании уровня прокальцитонина и соотв. культуры (без бронхоскопии). Из-за парадокса гиперинфляции и подавления иммунитета (значительное снижение HLA-DR на моноцитах CD14) обычно вторичная бактериальная инфекция не распространена

9. **Поддерживайте ЭУВОЛЕМИЮ** (это не кардиогенный отек легких). Из-за продолжительной “симптоматической фазы" с гриппоподобными симптомами (6-8 дней) у больных может быть истощен объем крови. Осторожная регидратация с помощью 500 мл раствора Рингера может быть оправдана, в идеале руководствуясь **неинвазивным мониторированием гемодинамики**. Диуретиков следует избегать, если у пациента нет явных симптомов гиперволемии. Избегайте гиповолемии.

10. Ранний прием норадреналина при гипотензии.

11. Эскалация респираторной поддержки (шаги).

13. Старайтесь избегать интубации, если это вообще возможно, (см. Рис. 4)

* Принимать “разрешительную гипоксемию" (поддерживать SpO2 > 84%); следить за венозным лактатом и центральным венозным насыщением O2 (ScvO2) у пациентов с низким SpO2
* N / C 1-6 л / мин
* Высокопроточная назальная канюля (HFNC) до 60-80 л / мин
* Пробная ингаляция Flolan (эпопростенол)
* Интубация ... экспертным интубатором; быстрая последовательность манипуляции. Никаких мешков; полный СИЗ. Следует избегать аварийных/экстренных интубаций.
* Объемная защитная вентиляция; самое низкое давление и самый низкий PEEP, насколько это возможно. Продолжайте управлять давлением < 15 cmH2O.
* Умеренная седация для предотвращения самоэкстубации
* Пробная ингаляция Flolan (эпопростенол)

* Прон-позиция.

Широко распространено опасение, что использование высокопроточных назальных канюль может увеличить риск передачи вируса. Однако нет никаких доказательств, подтверждающих этот страх. Высокопроточные назальные канюли являются лучшим вариантом для пациента и системы здравоохранения, чем интубация и ИВЛ. CPAP/BiPAP может быть использован у некоторых пациентов, особенно у тех, кто страдает обострением ХОБЛ или сердечной недостаточностью.

Состояние пациентов подгруппы с COVID-19 ухудшается очень быстро. У таких пациентов может потребоваться интубация и ИВЛ.

14. Спасательные процедуры

* Плазменный обмен
* Силтуксимаб и тоцилизумаб (ингибиторы IL-6)
* ?? CVVH (венозная гемофильтрация) с поглощающими/фильтрующими фильтрами цитокинов
* ?? ЭКМО (экстрокорпоральная мембранная оксигенация) (< 60 лет) и никакой серьезной органной недостаточности

15. Лечение синдрома активации макрофагов (МАС)

* У подгруппы пациентов будет развиваться МАС. Это, по-видимому, вызвано активацией воспаления и увеличением продукции IL-1 β атипичной SARS-Cov2 (см. Рис.5).
* Ферритин > 4400 нг/мл считается диагностическим признаком МАС. Другие диагностические признаки включают в себя повышение уровня АСТ/АЛТ и повышение уровня СРБ.
* **"Высокие дозы кортикостероидов".** Метилпреднизолон 120 мг каждые 6-8 ч в течение не менее 3 дней, затем отмена Ферритина, контроль СРБ, АСТ/АЛТ (см. рис. 6). Ферритин должен уменьшиться как минимум на 15% перед отменой кортикостероидов.
* Рассмотрите введение плазмы.
* Анакинра (конкурентно ингибирует связывание IL-1 с рецептором интерлейкина-1 типа I) может быть использован при неэффективности лечения.

16. Мониторинг

* Ежедневно: PCT, CRP, IL-6, BNP, тропонины, ферритин, соотношение нейтрофилов и лимфоцитов, D-димер и Mg; СРБ, ИЛ-6 и ферритин свидетельствуют о тяжести заболевания (хотя ферритин имеет тенденцию отставать от СРБ). Тромбоэластограмма (ТЭГ) при поступлении и по показаниям.

* У пациентов, получающих внутривенно витамин С, мониторинг уровня глюкозы. Рекомендуется лабораторное исследование уровня глюкозы в крови.
* Контролируйте интервал QT при использовании хлорохина/гидрохлорохина и азитромицина.
Контролируйте Mg++ (тахикардия нечасто встречается у наблюдаемых пациентов в отделении интенсивной терапии)
*Никаких рутинных КТ-сканирований, делайте рентген и УЗИ грудной клетки.

*Внимательно следите за УЗИ

17. Ведение пациентов после отделения интенсивной терапии

а. Эноксапарин 40-60 мг ежедневно
б. Метилпреднизолон 40 мг в день, отменять поэтапно
с. Витамин С 500 мг РО
d. Мелатонин 3-6 мг на ночь

Рисунок 3. Преждевременное прекращение приема кортикостероидов и внутривенного введения витамина С (через 4 дня) и влияние повторного введения этой комбинации на клиническое течение СРБ 9 затем профиль СРБ.

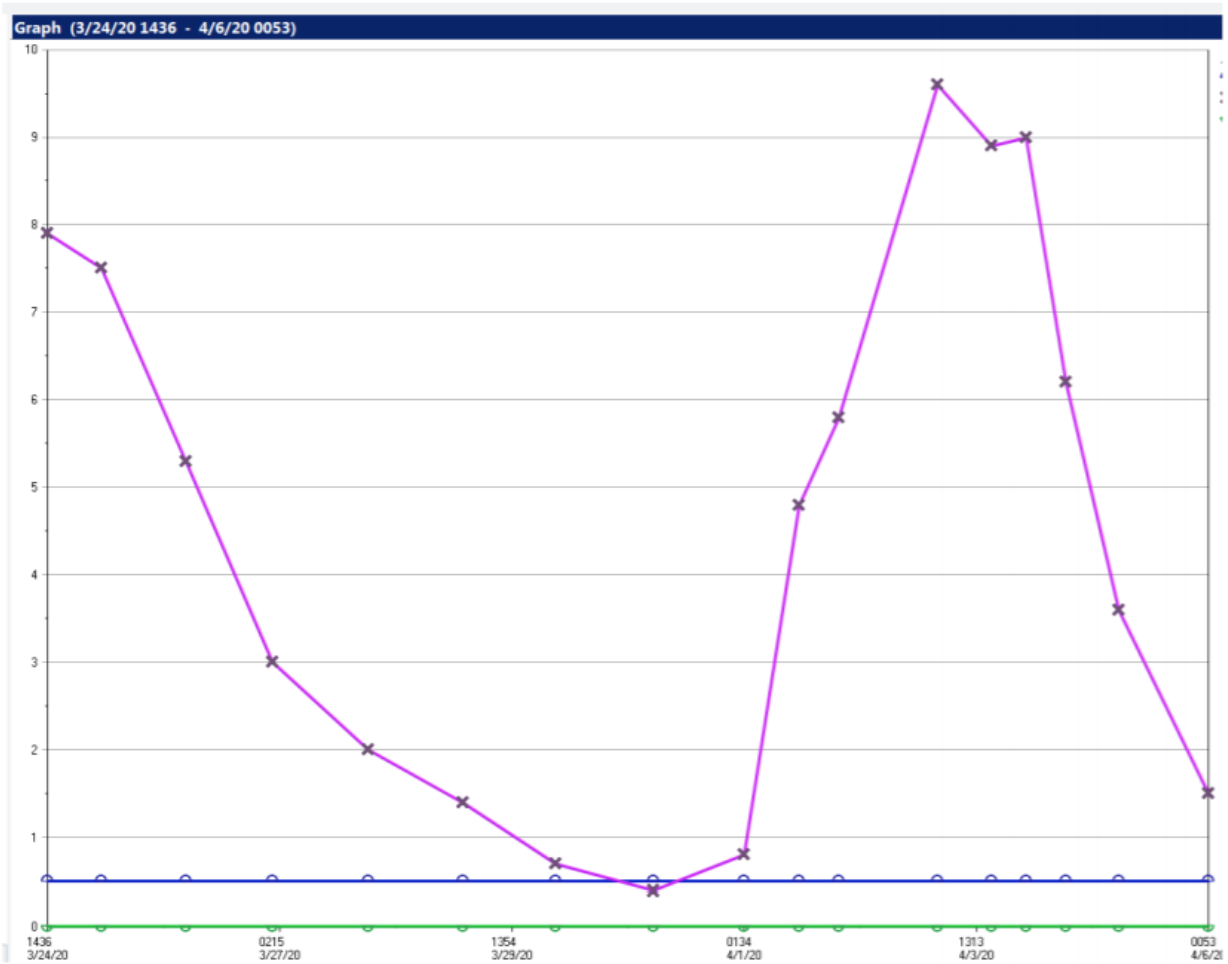
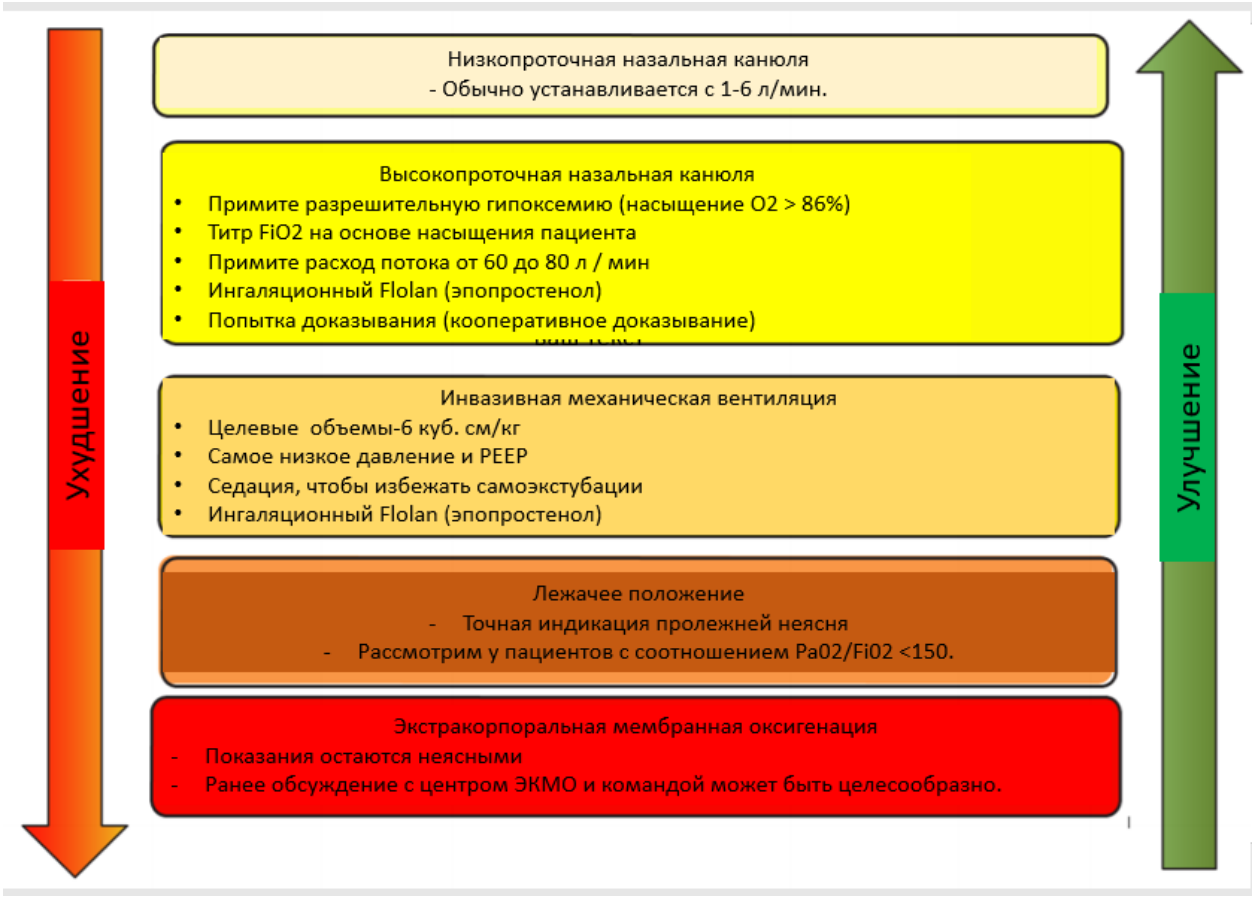


Рисунок 4. Схема респираторной поддержки пациентов с COVID-19

Старайтесь по возможности избегать интубации



7

Рисунок 5. Субтипы инфекций COVID -19 (фенотипы)

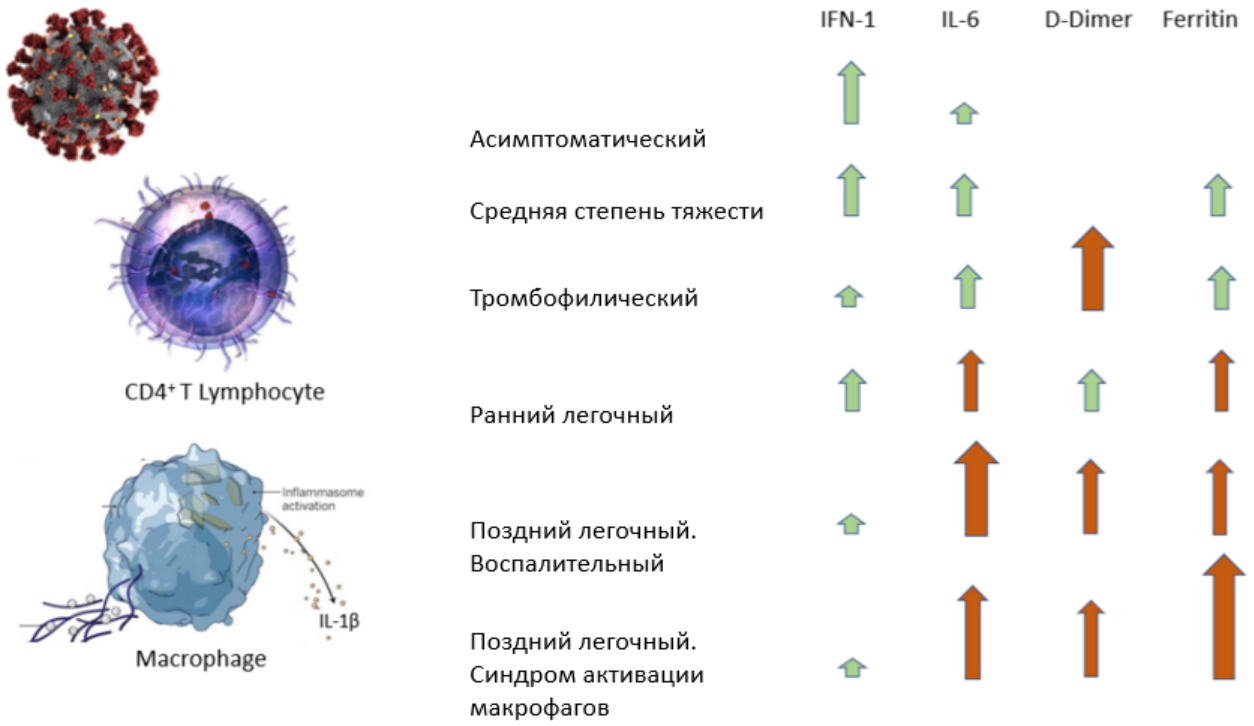
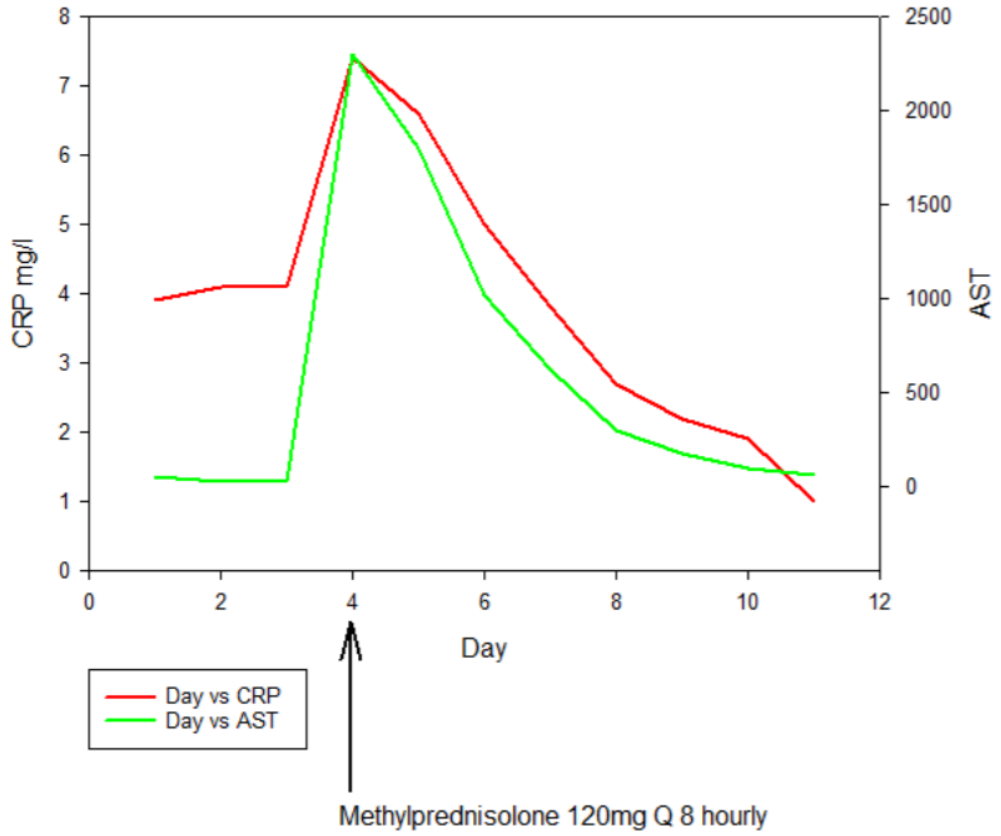


Рисунок 6 Синдром активации макрофагов, индуцированный SARS-CoV-2, лечится с помощью Витамина С 3 г в/в каждые 6 часов и увеличение дозировки метилпреднизолона (125 мг м каждые 8 часов)



Научно-рациональный протокол лечения MATH+

Три основных патологических процесса (синдрома) приводят к полиорганной недостаточности и смерти при COVID-19:

1) **Гипервоспаление ("цитокиновый шторм")** - дисрегулированная иммунная система, клетки которой инфильтрируют и повреждают несколько органов, а именно легкие, почки и сердце. Теперь широко принято, что SARS-CoV-2 вызывает аберрантную активацию Т-лимфоцитов и макрофагов, приводящую к «цитокиновому шторму».

2) **Гиперкоагуляция** (повышенная свертываемость крови) - дисрегулированная иммунная система повреждает эндотелий, а также активизирует свертывание крови, вызывая образование микро- и макросгустков крови. Эти сгустки ухудшают кровоток.

3) **Тяжелая гипоксемия** (низкий уровень кислорода в крови) - воспаление легких, вызванное цитокиновым штормом, вместе с микротромбозом в легочном кровообращении сильно ухудшают всасывание кислорода, что приводит к нарушению оксигенации крови.

Вышеперечисленные синдромы не являются новостью, хотя их комбинация в значительной степени повышает тяжесть течения COVID-19. **Наш старый и новый опыт показывает, что лечение будет всегда успешным, если традиционные**

терапевтические принципы раннего и агрессивного вмешательства реализуются еще до начала выше перечисленных синдромов. Это наше коллективное мнение, что высокий уровень заболеваемости и смертности от COVID-19 обусловлены одним единственным фактором: широко распространенным и неуместным нежеланием применять противовоспалительные и антикоагулянтные методы лечения, включая кортикостероидную терапию в самом начале курса госпитализации пациента.

Очень важно признать, что это не вирус убивает пациента, а скорее его сверхактивная иммунная система. Пламя “цитокинового шторма” должно быть погашено. Оказывать поддерживающую помощь (с помощью аппаратов искусственной вентиляции легких, которые сами поддерживают костер) и ждать, пока цитокиновый огонь сам себя выжжет, просто не получается... этот подход оказался неудачным и привел к гибели десятков тысяч пациентов.

Систематическая неспособность ОРИТ применять кортикостероидную терапию стала результатом рекомендаций против использования кортикостероидов, опубликованных Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ), Центрами по контролю и профилактике заболеваний (CDC) и американским торакальным обществом (ATS). Недавняя публикация общества критической медицины, автором которой был один из членов группы Front Line COVID-19 Critical Care (FLCCC) (UM), выявила ошибки, допущенные этими организациями в их анализе кортикостероидных исследований, основанных на результатах пандемий атипичной пневмонии и H1N1. Их ошибочная рекомендация избегать кортикостероиды при лечении COVID-19 привела к развитию мириадов (бесчисленное множество) органных сбоев, которые захлестнули системы неотложной помощи во всем мире.

Наш протокол лечения, нацеленный на эти ключевые синдромы, обеспечит почти всем одинаковый успех, если предложенная нами терапия будет начата в течение 6 часов **с момента появления у пациента COVID-19 одышки или потребности в кислороде ≥ 4 л/мин.** Если бы такое раннее начало лечения можно было систематически проводить, то потребность в аппаратах искусственной вентиляции легких и койках интенсивной терапии резко уменьшилась бы.

Важно признать, что ”пневмония COVID-19" не вызывает ОРЗ. Начальная фаза "недостаточности оксигенации" характеризуется нормальным комплайнсом легких, плохой рекрутируемостью и почти нормальным уровнем жидкости в легких (измеренной методом транспульмональной термодилюции). Это и есть "L-фенотип", как сообщают Гаттинони и его коллеги. Лечение этих пациентов с помощью ранней интубации и протокола лечения Ardsnet вызовет заболевание, которое вы пытаетесь предотвратить, т. е. ОРЗ. Эти пациенты прекрасно переносят гипоксию, не повышая

концентрации лактата в крови и не снижая насыщения центральной вены кислородом (ScvO2). Поэтому мы предлагаем либеральное использование высокопоточных назальных канюль с частым перемещением пациента (переворачивание) и принятие “разрешительной гипоксемии". Однако такой подход предполагает тщательное наблюдение за пациентом.

Пациенты, у которых цитокиновый шторм не “гасится”, будут прогрессировать в “H-фенотип”, характеризующийся плохим комплайнсом легких, выраженной недостаточностью оксигенации крови (SpO2<84%) и низкой способностью к рекрутированию (PEEP). Прогрессирование к этой фазе усугубляется вызванным ИВЛ повреждением легких. Гистологическая картина "H-фенотипа" характеризуется **острой фибринозной и организующей пневмонией (АФОП)** с обширным внутриальвеолярным отложением фибрина, называемым фибриновыми “шариками” с отсутствующими гиалиновыми мембранами. Высокие дозы кортикостероидов могут принести некоторую пользу на ранней стадии АФОП, однако многие пациенты будут **прогрессировать до необратимого легочного фиброза** с длительной зависимостью от ИВЛ и в конечном итоге умрут.

Важно признать, что у пациентов с COVID-19 присутствуют различные фенотипы, вероятно зависящие от генетической гетерогенности, возраста, вирусной нагрузки, иммунологического и нутритивного статуса, а также сопутствующих заболеваний (см. Рис.5). У пациентов с COVID-19 **может развиться “тромбофилический фенотип"**, представляющий собой тяжелое **тромбоэмболическое заболевание** с незначительными признаками поражения паренхимы легких. Это говорит о том, что пациентам с умеренными симптомами могут быть полезны антикоагулянты. Кроме того, недостаточность витамина D усугубляет цитокиновый шторм и, вероятно, увеличивает риск смерти.

Наконец, важно признать, что нет ни одного известной терапевтической методики, которая однозначно доказывала бы улучшение исхода COVID-19. Однако это не означает, что мы должны придерживаться нигилистического подхода и ограничивать лечение “поддерживающим лечением”. Кроме того, вполне вероятно, что не будет ни одной “волшебной таблетки”, чтобы вылечить COVID-19. Скорее всего, мы должны использовать несколько лекарственных средств/методик, обладающих синергетическими и перекрывающимися биологическими эффектами, которые являются безопасными, дешевыми и “легкодоступными”. Влияние COVID-19 на страны со средним и низким уровнем дохода будет огромным; эти страны не смогут позволить себе дорогие методики.