

COVIDарность

Лечение пациентов с COVID-19, находящихся в критическом состоянии.

Исследовательская группа по лечению тяжелобольных пациентов Covid-19
больниц Niguarda Ca 'Granda и фонда IRCCS Ca' Granda Ospedale

Maggiore Policlinico, Milano

Niguarda 15/03/20

Вступление

Наша задача состоит в том, чтобы помочь врачам и медсестрам во время чрезвычайной медицинской ситуации, в которой мы в одиночестве оказываем помощь многочисленным пациентам, проводим интубацию и вентиляцию по причине тяжелой дыхательной недостаточности. Учитывая текущие прогнозы, вполне возможно, что скоро даже начинающие специалисты и врачи других специальностей окажутся в этих же самых условиях. Уже задействованы медсестры, которые никогда не работали в критических условиях и сталкиваются с проблемами, которые они видят впервые.

Поэтому необходимы четкие и простые рекомендации по лечению, а также алгоритмы принятия решений, и есть надежда, что стандартизация лечения поможет ускорить и улучшить нашу работу, оптимизировать наши ресурсы (которые, к сожалению, ограничены), уменьшить связанные с терапией ошибки и, наконец, оказать поддержку задействованному медицинскому персоналу путем облегчения процесса принятия тяжелых решений.

Как известно, все предвидеть нельзя, и в случае с некоторыми пациентами предлагаемые протоколы могут не дать желаемых результатов. В этих случаях потребуется отойти от стандартного протокола и обратиться к специалисту-реаниматологу.

Важно подчеркнуть, что в настоящее время основная терапия COVID-19 у пациентов в реанимации заключается в интенсивной поддержке дыхательных функций, чтобы «выиграть время» в ожидании иммунологического ответа организма. Имеющиеся у нас данные указывают на необходимость использования ИВЛ в течение десятков дней / недель.

Рекомендации, приведенные здесь, основаны на информации, полученной из китайской литературы и опыта первых 3 недель чрезвычайной ситуации в Ломбардии. Хотелось бы, чтобы со временем более полное понимание болезни (и связанных с ней проблем логистики) позволило нам выпускать периодические обновления, направленные на постепенное повышение наших шансов на излечение этих пациентов.

Необходимое оборудование

Эндотрахеальная трубка, замкнутая аспирационная система для эндотрахеальной трубки, артериальный катетер, центральный венозный катетер (если возможно, катетеризация яремной вены под контролем ультразвука, рентгенография грудной клетки второстепенна), мочевого катетер, назогастральный зонд.

Мониторинг

Инвазивное измерение артериального давления, пульсоксиметрия, ЭКГ.

Капнометрия хотя и очень полезна в ходе интубации, не является обязательной частью интенсивного мониторинга, как и PICCO, Swan-Ganz и постоянного мониторинга центрального венозного давления (нехватка оборудования, чтобы обеспечить мониторинг для всех). Центральное венозное давление можно измерять 2 раза в день или по указанию врача, используя датчик артериального давления. Температура тела может быть измерена без подготовки в установленное время.

Антибактериальная терапия

Эмпирическая антибиотикотерапия внебольничной пневмонии **НЕ ПОКАЗАНА** при поступлении в отделение интенсивной терапии у пациентов с интерстициальной пневмонией и положительным анализом на SARS-COV-2.

Введение любых антибиотиков, начатое в других отделениях, должно быть прекращено, кроме случаев, когда есть явные доказательства сопутствующей бактериальной инфекции (гнойные выделения, микробиологические данные). Для пациентов с обострением ХОБЛ решение о продолжении антибактериальной терапии принимается индивидуально.

Пациенты с COVID-19 в отсутствие сопутствующей бактериальной инфекции имеют низкие значения тромбокрит (PCT). Этот биомаркер может быть использован в качестве индикатора бактериальной инфекции.

В отделении интенсивной терапии полезно, где это возможно, проводить бактериальные посевы как при поступлении в больницу, так и во время наблюдения за пациентом.

Анализы при поступлении:

1. Легионеллезные и пневмококковые антигены в моче
2. ПЦР для атипичных патогенов (*Legionella*, *Mycoplasma*, *Chlamydia*)
3. Посев аспирата из бронхов
4. Ректальные, глоточные и носовые мазки

Анализы во время наблюдения:

1. Посев бронхиального аспирата 1 раз в неделю
2. Ректальные, глоточные и носовые мазки 1 раз в неделю

В случае положительного бактериального посева или явного увеличения тромбоцита, количественного и качественного изменения секрета, можно рассмотреть назначение антибактериальной терапии. Напротив, при отрицательном бактериальном посеве, антибактериальная терапия **НЕ ДОЛЖНА назначаться** даже в случае ухудшения дыхательной функции.

Обоснование: рутинное использование эмпирической антибактериальной терапии, не оправданное клиникой, увеличивает риск развития суперинфекции полирезистентной микрофлорой. У этого типа пациентов, учитывая проблемы, связанными с использованием СИЗ, присутствие бактерий с множественной устойчивостью к лекарственным средствам в палате будет дополнительным усугубляющим фактором.

Противовирусная терапия

В настоящее время противовирусная / адъювантная терапия проводится по схемам, разработанным нашими специалистами по инфекционным заболеваниям, и включает:

Калетра (лопинавир/ритонавир 80/20 мг): 5 мл x 2р/д + хлорохин 500 мг x 2р/д перорально или гидроксихлорохин 200 мг x 2р/д

или:

Ремдесивир: 200 мг в/в {внутривенно} первый день, затем 100 мг/сут в/в + Хлорохин 500 мг x 2р/д per os или гидроксихлорохин 200 мг x 2р/д

Терапия назначается в начале пребывания в больнице и продолжается до особого распоряжения по ее прекращению. Снижение дозировки при почечной недостаточности не рекомендуется.

Пока Ремдесивир недоступен, следует продолжать терапию Калетрой 5 мл x 2 / день + хлорохин / гидроксихлорохин через назогастральный зонд.

ОБРАТИТЬ ВНИМАНИЕ НА ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ЭТИХ ЛЕКАРСТВ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВАМИ, СМ. ПРИЛОЖЕНИЕ

После 3 недель опыта создается впечатление, что побочных эффектов Калетры много, некоторые из них очень серьезные. Взаимодействия между препаратами значительно ограничивают наши терапевтические возможности, например, в отношении седативных и антиаритмических препаратов. По этой причине мы оцениваем, оправдывает ли потенциальная выгода риск, связанный с использованием калетры. В некоторых центрах, учитывая побочные эффекты, продолжительность лечения была сокращена до 5 дней. В связи с этим ведется дискуссия со специалистами по инфекционным заболеваниям, и мы сможем дать более четкие показания в ближайшее время.

Стероиды

Стероиды в настоящее время **НЕ ПОКАЗАНЫ** для пациентов с COVID-19, но не противопоказаны для любых других показаний, отличных от COVID-19. Здесь также возможны вариации и уточнения показаний к использованию в будущем.

Контроль температуры

Если лихорадка не сопровождается сердечно-сосудистыми или дыхательными нарушениями, то она может быть перенесена пациентом, в противном случае назначается парацетамол 1 г внутривенно. Избегайте использования парацетамола в фиксированное время, чтобы не маскировать динамику температурной кривой. В случае рефрактерной гиперпирексии рассмотрите возможность введения четверть ампулы (18,75 мг) вольтарена подкожно.

Седация

Пациентами с COVID-19, получающими Калетру, следует по возможности избегать назначения бензодиазепинов, так как Калетра непредсказуемо усиливает их эффект и продолжительность действия. Каждый день задержки в выписке пациента, обусловленной остаточным действием седации – это день интенсивной терапии, который будет отнят у другого пациента.

Таким образом, план седации может быть таким: Пропофол + опиоидный анальгетик.

Имейте в виду, что Калетра также усиливает действие фентанеста. В скором времени может возникнуть нехватка лекарств, и мы позаботимся о том, чтобы предоставить дополнительные предложения в случае недостаточной поставки вышеупомянутых лекарств. Возможно добавление в комбинацию кетамина для снижения потребления седативных и опиоидных препаратов.

ИЗБЕГАЙТЕ других седативных средств, зарезервируйте антипсихотические средства для документированных случаев делирия, старайтесь избегать Кветиапина при использовании Калетры из-за высокого уровня взаимодействия.

Будьте осторожны: с первых недель эпидемии нам кажется, что некоторым из этих пациентов нужно меньше лекарств, чем ожидалось. Таким образом, каждый день после начальной фазы глубокой седации (см. ниже), пробуйте приостановить инфузию по крайней мере на 2 часа и возобновить ее, если необходимо, в половинной дозе.

Если требуется немедленная седация (например, для ухода за пациентом, переводение в положение лежа на животе лицом вниз и т.д.), болюсно ввести 20-40 мг пропофола.

Миорелаксация: болюсно или в виде непрерывной инфузии может быть полезна в развернутой фазе болезни для адаптации к искусственной вентиляции легких. Продолжительность этой фазы, как нам кажется, варьируется от 24 до 98 часов. При необходимости использовать Цисатракурий (0,1-0,2 мг / кг / час) или Рокуроний (0,2-0,6 мг / кг / час) в виде непрерывной инфузии.

Питание

Как SARS-COV-2, так и Калетра могут вызывать диарею. Несмотря на это, желудочно-кишечный тракт, кажется, функционирует нормально. Поэтому начните с раннего энтерального питания, которое должно поддерживаться как в положении лежа на спине, так и в положении лежа на животе. Начните с 20 мл/час, если хорошо переносится, увеличьте до 40-60 мл/час в первые 24 часа.

Инфузионная терапия

У пациентов с COVID-19, которые поступают в ОРИТ, часто наблюдаются абсолютная гиповолемия (многодневная лихорадка, недостаточное потребление воды и пищи. К этому следует добавить начало искусственной вентиляции легких с очень высоким средним давлением в дыхательных путях и достаточно высокой податливости легких, следовательно, с относительной гиповолемией}. Первоначально, у пациентов НЕТ почечной недостаточности. На этих этапах необходимо вводить сбалансированные растворы(Рингер-Лактат или Rehydrating III), чтобы обеспечить адекватную перфузию (диурез > 0,5 мл/кг/час и лактат < 2 ммоль/л). Вместе с тем в первые 48 часов часто необходим положительный водный баланс. На этом этапе **не целесообразно** и, возможно, контрпродуктивно (почечная недостаточность, электролитный дисбаланс) форсировать диурез и назначать диуретики. Впоследствии, когда стабилизируется дыхательная функция (см. ниже), можно рассмотреть возможность стимуляции диуреза

Инотропная поддержка

При вазодилатации, вызванной лекарственными средствами, или если требуется по другим причинам, следует отдать предпочтение использованию низких доз норадреналина (0,05-0,1 мкг/кг/мин) с целью достижения среднего артериального давления > 65 мм рт. Следует стремиться к более высоким значениям САД у пациентов с гипертонической болезнью.

Если для достижения значений необходима высокая доза норадреналина, при отсутствии выраженной тахикардии рассмотрите возможность введения дофамина в ориентировочной дозировке 4-10 мкг/кг/ мин.

Целевые значения гемоглобина

Мы испытываем все время растущий недостаток в компонентах крови. Поэтому их использование должно быть чрезвычайно обоснованным. Во-первых, важно ограничить количество ненужных анализов крови, являющихся источником постоянного убытка крови.

Показания для назначения гемотрансфузии:

Пациент без ишемической болезни сердца: Hb <7 г/дл

Пациент с ишемической болезнью сердца: Hb <8 г/дл

Впервые возникшая фибрилляция предсердий

В случае впервые возникшего пароксизма фибрилляции предсердий, а также у пациентов с постоянной формой фибрилляции предсердий, следует принять определенные меры предосторожности. Во-первых, **НЕ СЛЕДУЕТ** использовать Амиодарон из-за его взаимодействий с Калетрой и риска развития серьезных аритмий. Поэтому отдавайте предпочтение электрической кардиоверсии (100-200 Дж).

Поражение миокарда и миокардит

У некоторых пациентов с COVID-19 также наблюдаются различные виды поражения сердца(перикардальный выпот, умеренная сократительная дисфункция, выраженный миокардит). В настоящее время у нас нет четких указаний, что делать в этих ситуациях. Мы позаботимся о том, чтобы обновить документ как можно скорее.

Искусственная вентиляция легких (РИСУНОК 1)

Сразу после интубации и/или транспортировки из другого лечебного учреждения пациенты с COVID 19 часто имеют тяжелую гипоксемию (индекс оксигенации $PaO_2/FiO_2 < 100$)

Начальная фаза

На этом этапе пациент находится в глубокой седации (например, пропофолом и опиоидами). Болюсная или непрерывная миорелаксация может потребоваться для обеспечения полной адаптации к аппарату ИВЛ. Выполните рекрутмент маневр и настройте аппарат ИВЛ следующим образом:

Стартовые параметры: режим VCV, PEEP 14, VT 6-8 мл/кг ИМТ, RR 15-25. Отрегулируйте FiO_2 для достижения SpO_2 92-95%. Отрегулируйте частоту дыхания с целевым pH 7,30 - 7,42. Избегайте гипокапнии.

Цель начальной фазы:

- SpO_2 92-95%
- pH 7,30 - 7,42
- $P_{plat} < 28$ см H_2O
- Driving pressure < 12 см H_2O (P_{plat} -PEEP)
- $PaO_2/FiO_2 > 120$

Исходя из нашего первоначального опыта, пациентов с $PaO_2/FiO_2 < 120$ после рекрутмент маневра и пары часов вентиляции будет относительно немного. Также относительно мало пациентов с гипоксемией настолько тяжелой, чтобы она угрожала жизни пациента. Кроме того, нам кажется весьма вероятным, что прон-позиция, наш золотой стандарт для лечения ОРДС, НЕ особенно показан у этих пациентов. Действительно, несмотря на начальную положительную реакцию в показателях оксигенации, дыхательная механика не улучшается в результате проведения маневра. Кроме того, эффект, достигнутый в прон-позиции, немедленно сводится на нет поворотом на спину. По этой причине мы советуем делать пронацию только экспертным центрам при наличии достаточного количества компетентного персонала в условиях крайне серьезного нарушения газообмена, несмотря на оптимизацию вентиляции в положении лежа на спине. Вообще мы считаем, что пронационный маневр, проводимый в условиях ограниченного количества персонала или неопытного персонала, сам по себе может представлять большой риск для пациента и, следовательно, для персонала.

В свете сказанного мы предлагаем центрам с компетентным персоналом пронирировать пациентов только в том случае, если после оптимизации вентиляции PaO_2/FiO_2 остается < 120 . Длительность пребывания в прон-позиции должна составлять 12-16 часов. После этого следует перевернуть пациента на спину. Если тяжелая

гипоксемия сохраняется через 8-10 часов и имеется в наличии опытный персонал, можно рассмотреть проведение второго цикла.

Использование оксида азота НЕ рекомендуется. Положительное влияние на оксигенацию, как правило, кратковременно, эта терапия может применяться к очень немногим пациентам и доступна далеко не во всех центрах.

Исходя из нашего первоначального опыта, оксигенация быстро улучшается с началом механической вентиляции и ее оптимизации. Однако важно не быть введенным в заблуждение этими положительными данными оксигенации, поскольку они НЕ соответствуют реальному улучшению основного вирусного заболевания. Поэтому необходимо подождать как минимум 48-72 часов, прежде чем пытаться перейти к вспомогательной вентиляции. Этот переход, в дополнение к временным критериям и критериям дыхательной функции, возможно, также должен учитывать биохимические маркеры, такие как ПЦР и ЛДГ .

Фаза стабилизации

После окончания начальной фазы воспаления нестабильность легких длится не менее 48-72 часов, но часто дольше. После этого, когда у пациента **стабильно $PaO_2/FiO_2 > 200$ с PEEP ≤ 12** , можно снижать дозу седативных препаратов **до достижения уровня седации по шкале RASS 0 / -2** и попытаться перейти к **вентиляции с поддержкой вдохов давлением**. Начать проведение вентиляции в режиме SIMV и постепенно уменьшать частоту принудительных вдохов. Рассмотрите возможность установки частоты вдоха "Sigh" 1 акт в минуту, установите поддержку давлением (PS) первоначально 8-10 см H₂O.

На этой стадии допустима частота спонтанного дыхания не более 25 в минуту, пациенты могут прилагать значительные усилия, пытаясь вдохнуть; поэтому нужно следить за дыхательным объемом и P.01, допустимо P.01 <3 мбар и дыхательный объем до 10 мл / кг расчетной массы тела.

Переход к вентиляции с поддержкой давлением может быть проблематичным по двум основным причинам. Во-первых, даже при условии стабилизированного и улучшенного с помощью инвазивной искусственной вентиляции легких газообмена, **вирусное заболевание все еще может находиться в острой фазе**, характеризующейся воспалением легких. Во-вторых, пациент может проснуться взволнованным, ставя под угрозу возможность вспомогательной вентиляции. В обоих случаях может потребоваться **снова седатировать пациента**, чтобы вентилировать его в защитном контролируемом режиме. В некоторых случаях может даже потребоваться возобновление **миорелаксации**. Полезно помнить, что при вирусной пневмонии очень часто единственная терапевтическая стратегия – это **ожидание**.

Целевые показатели фазы стабилизации:

- SpO₂ 92-95%
- pH 7,35-7,42
- PaO₂/FiO₂ > 200

- частота дыхания 10 - 25 в мин

- P.01 <3 мбар

- спонтанный дыхательный объем 6 - 10 мл / кг расчетной массы тела (тревога при дыхательном объеме > 800 мл)

Отлучение

Если у пациента стабильно **PaO₂/FiO₂ > 200** на вспомогательной вентиляции, с хорошей механикой, **уменьшайте PEEP на 2 см H₂O каждые 12 часов**. Когда **PEEP ≤ 6 см H₂O с FiO₂ < 0,4, PS < 6 см H₂O, PaO₂/FiO₂ > 200** и скоординированной механикой, предпринять попытку экстубации и цикла дыхания с маской CPAP или неинвазивной поддержки.

На данный момент недостаточно информации для более подробных рекомендаций по отлучению или возможности выполнения ранней трахеостомии, процедуры, которая у нас, однако, в настоящее время проводится.

Рекрутмент маневр

Режим 1

Тщательно контролируйте артериальное давление и будьте готовы остановить рекрутмент маневр в случае тяжелой гипотонии.

Настройте вентилятор в режим контроля по давлению:

PEEP 15

Инспираторное давление $P_{insp} + 20/25$ см H₂O (В случае пациентов с ИМТ > 30 рассмотрите возможность использования P_{insp} 45 см H₂O)

Частота дыхания 10 в мин

I:E 1: 1

Продолжать в течение двух минут или 20 дыхательных актов, прекратить в случае гипотонии.

Режим 2

Тщательно контролируйте кровяное давление и будьте готовы остановить рекрутмент маневр в случае тяжелой гипотонии (систолическое давление <70 мм рт. Ст.).

Установите вентилятор в режим контроля по давлению:

PEEP 14

P_{insp} 15 см H₂O

Частота дыхания 10

I:E 1: 1

Увеличивайте РЕЕР на 2 см H₂O каждые 30 секунд (5 актов) до РЕЕР 26.

По окончании рекрутмент маневра установите вентилятор в соответствии с предложенной схемой.

Режим 3

Устойчивая инфляция при P_{insp} 40 см H₂O x 20 сек

Контроль показателей пациента

Мы находимся в условиях все более ограниченного количества медицинского персонала. Поэтому нам приходится смириться со снижением привычных стандартов ухода. Нам представляется разумным, что в реанимациях, в которых отсутствует электронная система для автоматического сбора показателей пациентов, данные (артериальное давление, частота сердечных сокращений, количество мочи, SpO₂, частота дыхания) могут фиксироваться каждые 3-4 часа, а ночью может быть достаточно снять эти параметры один раз каждые 4-6 часов. Очевидно, в задачи медперсонала входит установка сигналов тревоги монитора артериального давления и аппарата ИВЛ.

Лабораторные анализы и анализ газов крови:

Лабораторные испытания: см. Прилагаемую схему

Пример терапии для пациента с Covid-19

Антивирусная терапия	Лек. средство	Доза	Путь введения	Время введения
	Kaletra	5 мл x 2	Назогастральный зонд {SNG}	20 – 8
	или			
	Remdesivir	200 мг/d 1 [^] die, потом 100 мг/d	Внутривенно {ev}	12
	Хлорохин 500мг x 2	500 мг x 2	Назогастральный зонд {SNG}	20 – 8
	или			

	Гидроксихлорохин 200мг x 2		Назогастральный зонд {SNG}	20 – 8
Другое	Селепарин* {seleparina}	0.4 мл	Подкожно {sc}	20
	Пантопразол {Pantoprazolo}	20мг	Внутривенно {ev}	8
	Церневит {Cernevit}	1 ампула {1 fl}	Внутривенно {ev}	8
	Конакион {Konakion}	1 ампула по понедельникам {1 fl lunedì}	Внутривенно {ev}	8
Седация + Миорелаксация	Пропофол {Propofol}	1-3 мг/кг/час	Внутривенно {ev}	i.e. (индивидуально)
	Фентанест {Fentanest}	50-150 мкг/час	Внутривенно {ev}	i.e.
	Цисатракурий {Cisatracurio}	0.1 - 0.2 мг/кг/час	Внутривенно {ev}	i.e.
Вазопресс.	Норадреналин {Noradrenalina}	0.05-0.1 мкг/кг/мин	Внутривенно {ev}	i.e.
Жидкости	Раствор Рингера/RIII {Ringer Lattato/RIII}	AB	Внутривенно {ev}	i.e.
Питание	Nutrison isosource protein	1000-1300 мл/die	Назогастральный зонд {SNG}	i.e.
	Или, если недоступен			
	Nutrison standard	1000-2000 мл/die	Назогастральный зонд {SNG}	i.e.

*Селепарин ИЛИ Клексан {Clexane}: 0.4 ml если < 60 Kg, 0.6 ml если 60-80 Kg, 0.8 ml если >80 Kg

Ремдесивир {remdesivir}: 1-й день 200 мг в/в в качестве нагрузочной дозы, затем 100 мг / день в / в (дни 2-10) + хлорохин 500 мг, 1 × 2 р / д или гидроксихлорохин 200 мг × 2 через назогастральный зонд (продолжительность лечения от 5 до 20 дней в зависимости от развития клинической ситуации).