

EVMS

MEDICAL GROUP

EVMS КРИТИЧЕСКИЙ УХОД COVID-19 ПРОТОКОЛ УПРАВЛЕНИЯ

Разработано и обновлено [Paul Marik, MD](#)
Начальник отдела медицины легочной и
реаниматологии Восточной медицинской
школы Вирджинии, Норфолк, Вирджиния^{ГО}
2020

СРОЧНО! Пожалуйста, распространяйте как можно шире. Крайне важно, чтобы каждый пульмонолог, каждый врач-реаниматолог и медсестра, каждый администратор больницы, каждый сотрудник общественного здравоохранения немедленно получили эту информацию.

Это наш рекомендуемый подход к COVID-19, основанный на лучшей (и самой последней) доступной литературе, включая Шанхайское руководство по управлению COVID. Мы не должны заново изобретать колесо, а учиться на опыте других людей по всему миру. Важно признать, что COVID-19 не вызывает ваши «типичные ОРДС»... к этому заболеванию нужно относиться иначе, и, скорее всего, мы усугубляем эту ситуацию, вызывая повреждение легких, вызванное вентилятором. Это очень изменчивая ситуация; поэтому мы будем обновлять руководство по мере появления новой информации. Пожалуйста, проверьте на веб-сайте EVMS обновленные версии этого протокола.

Сайт EVMS COVID: https://www.evms.edu/covid-19/medical_information_resources/
Short URL: [evms.edu/covidcare](https://www.evms.edu/covidcare)

«Если то, что вы делаете, не работает, измените то, что делаете»



Доктор АБ (Нью-Йорк).

«У нас нулевой успех у пациентов, которые были интубированы. Наше мышление меняется, чтобы отложить интубацию как можно дольше, чтобы предотвратить механическую травму от вентилятора. Эти пациенты на удивление хорошо переносят артериальную гипоксию. Естественный курс кажется лучшим».

Это не ваши «типичные ОРДС». Механическая вентиляция может причинить вред. Нам нужно подумать об альтернативных стратегиях лечения.

Предлагаемый подход к профилактике и лечению COVID-19

Профилактика

Хотя существует очень ограниченное количество данных (и нет конкретных данных по COVID-19), следующий «коктейль» может сыграть роль в профилактике / смягчении заболевания COVID-19, особенно среди наиболее уязвимых граждан нашего сообщества; то есть те, кто старше 60 лет и те, у кого есть медицинские сопутствующие заболевания. Пока нет никаких убедительных доказательств того, что этот коктейль эффективен; это дешево, безопасно и должно быть легко доступно. Так что тут терять?

- Витамин С 500 мг два раза в день и кверцетин 250-500 мг два раза в день
- Цинк 75-100 мг / сут (ацетат, глюконат или пиколинат). Цинковые таблетки являются предпочтительными. Через 1-2 месяца дозу уменьшают до 30-50 мг / сут.
- Мелатонин (медленное высвобождение): начните с 0,3 мг и увеличьте до 1-2 мг на ночь
- Витамин D3 1000-4000 ед / сут (оптимальная доза неизвестна). Вероятно, что те, кто имеет исходно низкий уровень 25-ОН витамина D и те, кто живет на 40 ° широты, получают наибольшую пользу.

Пациенты со слабой симптоматикой:

- Витамин С 500 мг два раза в день и кверцетин 250-500 мг два раза в день (если есть)
- Цинк 75-100 мг / сут
- Мелатонин 6-12 мг на ночь (оптимальная доза неизвестна)
- Витамин D3 1000-4000 ед / сут
- Эноксапарин 40-60 мг в день (если не противопоказан; доза корректируется с помощью CrCl <30 мл / мин)
- *Необязательный* (и при наличии): хлорохин 500 мг два раза в день в течение 5 дней или гидроксихлорохин 400 мг два раза в день, затем 200 мг два раза в день в течение 4 дней
- Соблюдайте внимательно.
- N / C 2 л / мин, если требуется (макс. 4 л / мин; рассмотрите возможность раннего приема t / f в отделении интенсивной терапии для повышения качества обслуживания).
- Избегайте распыления и дыхательных процедур. Используйте «Spinhaler» или MDI и проставку, если требуется.
- **Избегайте неинвазивной вентиляции**
- Как можно РАНЬШЕ в отделение интенсивной терапии при увеличении респираторных признаков / симптомов.

Респираторные симптомы (SOB; гипоксия, требующая N / C \geq 4 л, мин: госпитализация в реанимацию):

Основное лечение

1. Хлорохин 500 мг два раза в день в течение 5 дней или гидроксихлорохин 400 мг два дня в день, затем 200 мг два раза в день в течение 4 дней.
2. Аскорбиновая кислота (витамин С) 3 г в / в 6 раз в час до экстубации или в течение не менее 7 дней. Досрочное прекращение может привести к эффекту отскока (см. Рисунок ниже): также см. Корректировку дозировки и осторожность с тестом РОС на глюкозу (ниже).
3. Антикоагулянты. Если не противопоказано, мы предлагаем ПОЛНУЮ антикоагуляцию (при поступлении в ОИТ) с эноксапарином, то есть 1 мг / кг / час 12 часов (дозировка корректируется с помощью Cr Cl <30 мл / мин). Рекомендуется гепарин с CrCl <15 мл / мин.

Альтернативный подход: половина дозы rTPA: 25 мг tPA в течение 2 часов с последующей инфузией 25 мг tPA, вводимой в течение последующих 22 часов, с дозой, не превышающей 0,9 мг / кг, с последующей полной антикоагуляцией. При переводе на пол подумайте о снижении эноксапарина до 40-60 мг / день.

4. Кортикостероиды: гидрокортизон 50 мг q 6 в течение 7 дней или метилпреднизолон 60 мг IV ежедневно в течение 7 дней.

Дополнительные компоненты лечения

5. Тиамин 200 мг q 12 (ПО или IV).
6. Азитромицин 500 мг в день 1, затем 250 мг в течение 4 дней (обладает иммуномодулирующими свойствами, включая подавление IL-6; кроме того, Rх сопутствующей бактериальной пневмонии).
7. Мелатонин 6-12 мг на ночь (оптимальная доза неизвестна).
8. Цинк 75-100 мг ежедневно.
9. Магний: 2 г стат IV. Держите Mg от 2,0 до 2,4 ммоль / л. Предотвратить гипомagneмию (которая увеличивает шторм цитокинов и продлевает Qtc).
10. Антибиотики широкого спектра действия при подозрении на бактериальную пневмонию с избыточной активностью на основе уровней прокальцитонина и соотв. культура (без бронхоскопии).
Коинфекция с другими вирусами, по-видимому, является редкостью, однако все еще рекомендуется полная респираторная вирусная панель. Сообщается, что перенесенная бактериальная инфекция встречается редко (однако это может быть неправильно).
11. Поддерживать EUVOLEMIA (это не некардиогенный отек легких). Из-за продолжительной «репликативной фазы» с гриппоподобными симптомами (6-8 дней) у пациентов может быть истощенный объем. Может потребоваться осторожная регидратация с помощью 500 мл болюсов лактатных рингеров, в идеале руководствуясь неинвазивным гемодинамическим мониторингом. Следует избегать диуретиков, если только у пациента нет явной перегрузки внутрисосудистого объема.
12. Ранний норадреналин при гипотонии. В то время как агонист ангиотенина II Giapreza™ играет ограниченную роль в септическом шоке, этот препарат может быть исключительно полезным у пациентов с COVID-19 (подавляет ACE-2).
13. *Необязательный*: Аторвастатин 40-80 мг / сут. Из теоретической, но недоказанной выгоды. Было показано, что статины снижают смертность при фенотипе гипервоспалительного ОРДС. Статины оказывают плеотропное противовоспалительное, иммуномодулирующее, антибактериальное и противовирусное действие. Кроме того, статины снижают экспрессию PAI-1.
14. *Необязательный*: Тоцилизумаб (если имеется) может играть роль в цитокиновом шторме (специфический ингибитор IL-6).
15. Кортикостероиды:
 - a. Единственное исследование по применению кортикостероидов и COVID-19 (из Ухани) демонстрирует заметное снижение смертности с метилпреднизолоном (60 мг ежедневно в течение 7 дней). Похоже, что ОБА кортикостероиды И витамин С необходимы для подавления цитокиновой бури.
 - b. На ранней стадии репликации вируса следует избегать кортикостероидов.
 - c. Во время гипериммунной / гиперкоагулянтной фазы (6-8-й день и далее) у пациентов с гипоксией: рекомендуется гидрокортизон 50 мг IV q 6 или метилпреднизолон в течение 7 дней.
 - d. Пациенты могут развиваться в вихревую фазу HLH / цитокин, отмеченную повышением уровня феррина, CRP, IL-6 и ухудшением оксигенации. Эти пациенты могут извлечь выгоду из высокой дозы метилпреднизолона. (доза 200-500 мг, д.12).
16. Рассмотрим обмен плазмы для цитокиновой бури / HLH картины. Также следует рассмотреть использование фильтров CVVH, которые удаляют цитокины.

17. Эскалация респираторной поддержки (ступени); *Старайтесь избежать интубации, если это возможно*

- Примите «разрешительную гипоксемию» (сохраняйте насыщение O₂ > 86%)
- N/C 1-6 л / мин
- Носовая канюля с высоким расходом (HFNC) до 60-80 л / мин
- Испытание ингаляционного «Flolan» (эпопростенол)
- Попытка прон-положения (кооперативное проговаривание; см. Рисунок)
- Интубация экспертным интубатором; Быстрая последовательность. Нет мешков; Полный СИЗ. Аварийных / аварийных интубаций следует избегать.
- Объемная защитная вентиляция; Самое низкое рабочее давление и минимально возможное РЕЕР. Держите давление вождения <15 смН₂О.
- Умеренный седативный эффект для предотвращения самовыражения
- Испытание ингаляционного Flolan (эпопростенол)
- Лёгкое позиционирование
- ?? ЭКМО <60 лет и нет серьезной нехватки товаров / органов.

Широко распространено опасение, что использование HFNC может повысить риск передачи вируса. Однако нет никаких доказательств в поддержку этого страха. HFNC является лучшим вариантом для пациента и системы здравоохранения, чем интубация и искусственная вентиляция легких. CPAP / BiPAP может использоваться у некоторых пациентов, особенно у пациентов с обострением ХОБЛ или сердечной недостаточностью.

Группа пациентов с COVID-19 ухудшается очень быстро (см. График ниже). Интубация и механическая вентиляция могут потребоваться у этих пациентов.

18. Мониторинг

- Ежедневно: PCT, CRP, IL-6, BNP, тропонины, соотношение ферритина, нейтрофил-лимфоцитов, D-димер, Mg, CRP и ферритин являются хорошими биомаркерами и отслеживают тяжесть заболевания. Тромбоэластограмма (ТЭГ) при поступлении и повторение, как указано.
- У пациентов, получающих витамин С внутривенно, монитор глюкозы Accu-Chek™ ROC приведет к чрезмерно высоким уровням глюкозы в крови. Поэтому для подтверждения уровня глюкозы в крови рекомендуется лабораторная глюкоза.
- Мониторинг интервала QTc при использовании хлорохина / гидрохлорохина и азитромицина и мониторинг Mg ++ (torsades редко встречается у пациентов с ОРВИ под наблюдением)
- Нет рутинных компьютерных томографов, следуйте CXR и УЗИ грудной клетки.
- Внимательно следите за ECHO; У пациентов развивается тяжелая кардиомиопатия.

Общая схема респираторной поддержки у пациентов с COVID-19
Старайтесь по возможности избежать интубации

Низкоточная носовая канюля

Обычно устанавливается на 1-6 литров в минуту

Высокоточная назальная канюля

Примите допустимую гипоксемию (о) насыщения > 86%)

Титр FiO2 на основе насыщения пациента

потока от 60 до 80 л / мин

ингаляция Flolan (eproprostenol)

Прон-позиция

Инвазивная механическая вентиляция легких

объемы -6 куб. см / кг.

Самое низкое приводное давление и писк

Седация, чтобы избежать самоэкстубации

ингаляция «Flolan»

Прон-позиция

Точная индикация для вентиляции пролежней неясна.

Рассмотреть у пациентов с соотношением PaO2/FiO2 <150.

ВВ-ЭКМО

Показания остаются неясными.

Возможно, будет целесообразно провести раннее обсуждение с центром

ЭКМО или его командой.

Deterioration

Recovery

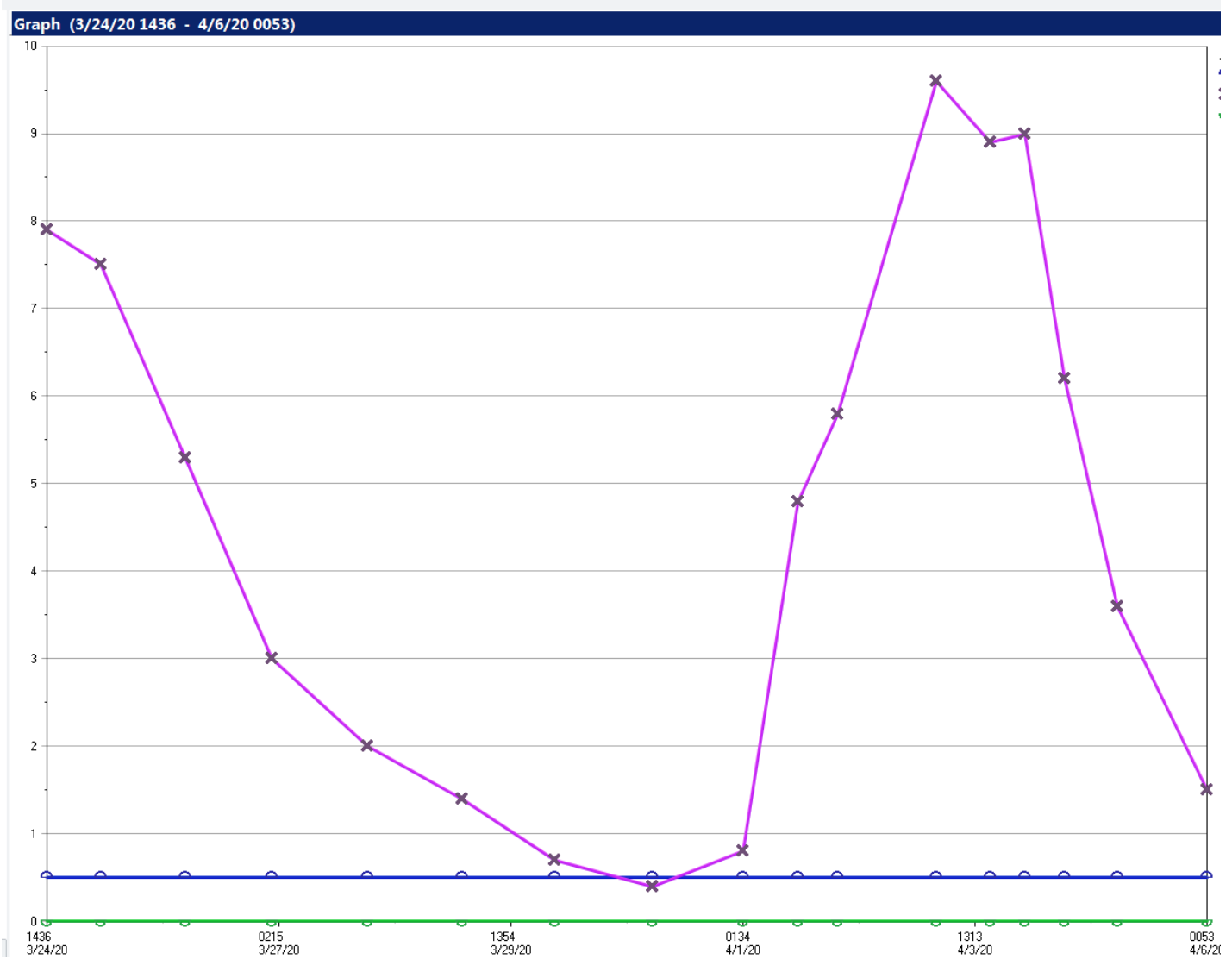
Несколько общих мыслей:

1. Мы сталкиваемся с глобальным кризисом в области здравоохранения невероятного масштаба. Мы все в этом вместе. Нам нужно сломать барьеры для разрешения этого кризиса. Нам нужно действовать решительно и немедленно; нет времени терять. Пациенты умирают без необходимости.
2. Степень атаки COVID-19 рассчитывается с использованием математических моделей; оценки основного числа размножения (R_0), равного 2–3, позволяют предположить, что 50–60% всего населения мира будут в конечном итоге инфицированы, поскольку большинство людей наивны для нового вируса; это отрезвляющая и пугающая статистика.
3. COVID-19 приводит к нарушенной и избыточной иммунной реакции. Пациенты, нуждающиеся в интенсивной терапии, имеют значительно более высокие уровни IL-6, IL-10 и TNF α и меньшее количество CD4 + и CD8 + Т-клеток. Снижение уровня цитокиновой бури является важным компонентом лечения тяжелой болезни COVID-19.
4. У пациентов с COVID-19 развилось тяжелое состояние гиперкоагуляции (см. Рисунки). Это, вероятно, приводит к легочным микро- и макрососудистым заболеваниям, которые могут привести к гипоксии / легочному шунтированию. Эти пациенты также имеют повышенный риск легочной и церебральной эмболии (см. Рисунок).
5. Течение заболевания вполне предсказуемо. Острая дыхательная недостаточность возникает на 6-8 день одновременно с цитокиновым штормом и состоянием гиперкоагуляции. У тех пациентов, которым необходим дополнительный кислород, мы должны быть очень агрессивными, чтобы предотвратить прогрессирование заболевания и искусственную вентиляцию легких. После интубации смертность высока.
6. Это не ваши «типичные» ОРДС... а что-то еще (странное). КТ грудной клетки показывает двусторонние, незаметные, нерегулярные, многолинейные инфильтраты «молотого стекла», а не типичную зависимую консолидацию воздушного пространства («губчатое легкое / детское легкое»), характерную для «типичных» ОРДС. Физиологически «КОВИД-19 ОРДС» отличается; наши предварительные данные свидетельствуют о том, что вода в легких (EVLWI) нормальная или только незначительно увеличенная (поэтому по определению это НЕ ОРДС). Кроме того, податливость легких довольно хорошая, но наблюдается тяжелая гипоксия (из-за шунтирования). Это предполагает микрососудистое и / или макрососудистое заболевание ... или какое-то другое альтернативное объяснение. Кроме того, легочная эмболия, по-видимому, очень часто встречается у этих пациентов и может быть причиной внезапной смерти (см. Рисунок).
7. Всемирная организация здравоохранения начала исследование SOLIDARITY, чтобы исследовать четыре возможных метода лечения: ремдесивир, хлорохин / гидроксихлорохин; лопинавир и ритонавир; и лопинавир и ритонавир плюс интерферон- β . Вероятно, пройдет много месяцев, прежде чем это исследование будет завершено и результаты станут доступны; за прошедшее время многие десятки тысяч пациентов умрут от осложнений, связанных с COVID-19.
8. Хорошая медицинская практика и наилучшие интересы пациента требуют, чтобы врачи использовали легально доступные лекарства в соответствии со своими знаниями и суждениями. Если врачи используют продукт по показаниям, которые в настоящее время не утверждены, они обязаны быть хорошо информированными о продукте, основываясь его использование на твердом научном обосновании и надежных медицинских данных и вести учет использования и эффектов продукта.
9. Важно подчеркнуть, что не существует известных лекарств / методов лечения, которые

однозначно доказали бы улучшение исхода COVID-19. Это, однако, не означает, что мы должны принять нигилистический подход и ограничить лечение «поддерживающим лечением». Кроме того, вполне вероятно, что не будет ни одной «волшебной пули» для лечения COVID-19. Скорее, мы должны использовать несколько лекарств / вмешательств, которые имеют синергетический и совпадающий биологический эффект, которые являются безопасными, дешевыми и «легко» доступными. Воздействие COVID-19 на страны со средним и низким уровнем дохода будет огромным; эти страны не смогут позволить себе дорогие дизайнерские молекулы.

10. Предварительные данные свидетельствуют о том, что хлорохин и гидроксихлорохин уменьшают продолжительность выделения вируса. Кроме того, хлорохин обладает благоприятными иммуномодулирующими свойствами, включая ингибирование экспрессии PAI-1. Эти агенты в настоящее время одобрены FDA для лечения COVID-19. Эти агенты (если таковые имеются) могут быть использованы для смягчения / ограничения распространения этого вируса и могут быть использованы у пожилых пациентов с сопутствующими заболеваниями с риском прогрессирования и смерти.
11. Цинк (Zn ++) ингибирует вирусную РНК-зависимую РНК-полимеразу (репликазу). Хлорохин и гидроксихлорохин являются мощными ионофорами Zn, которые увеличивают внутриклеточные концентрации Zn.
12. Аскорбиновая кислота обладает многочисленными доказанными биологическими свойствами (противовоспалительные, антиоксидантные, иммуностимулирующие, противовирусные), которые могут быть полезны у пациентов с болезнью COVID-19. Кроме того, важно подчеркнуть, что аскорбиновая кислота обладает доказанным синергетическим эффектом в сочетании с кортикостероидами. Поэтому стероиды рекомендуются пациентам с COVID-19 и дыхательной недостаточностью. Польза аскорбиновой кислоты (без кортикостероидов) у пациентов с тяжелой дыхательной недостаточностью ограничена. Хотя оптимальная доза аскорбиновой кислоты неизвестна, мы предлагаем 3 г / в 6 часов в час. Следует отметить, что в присутствии свободного железа (выделяемого из ферритина) аскорбиновая кислота может потенциально оказывать прооксидантное действие. Следовательно, тенденции в отношении СРБ и ферритина необходимо тщательно отслеживать;
13. Самые последние данные свидетельствуют о том, что помимо того, что мелатонин является мощным антиоксидантом, он может оказывать прямое противовирусное действие против COVID-19. У здоровых людей уровень мелатонина резко падает после 40 лет. Это может частично объяснить повышенный риск смерти у пациентов с COVID-19, которые старше 40 лет. Следовательно, мелатонин может играть роль как в профилактике, так и в лечении COVID-19.
14. Витамин D оказывает важное иммуностимулирующее действие. Большая часть населения, особенно пожилые, имеют неоптимальный уровень витамина D, особенно в зимние месяцы. Было показано, что низкий уровень витамина D повышает риск развития вирусных инфекций верхних дыхательных путей. Поэтому профилактический витамин D следует рассматривать особенно у пожилых людей.
15. Кверцетин - фитохимическое растение. Экспериментальные и ранние клинические данные свидетельствуют о том, что это соединение обладает широкими противовирусными свойствами (в том числе против коронавируса) и действует на различных этапах жизненного цикла вируса. Кверцетин является мощным ингибитором белков теплового шока (HSP 40 и 70), которые необходимы для сборки вируса. Это легкодоступное и дешевое соединение растительного происхождения может играть роль в профилактике COVID-19 в группах высокого риска.

Преждевременное прекращение кортикостероидов и витамина С (через 4 дня), и эффект от этого **Vital Combination** на СРБ. Клинический курс соответствовал профилю СРБ.



Shanghai Hospital Management For Covid-19

Управление Шанхайской Больницей Для Covid-19

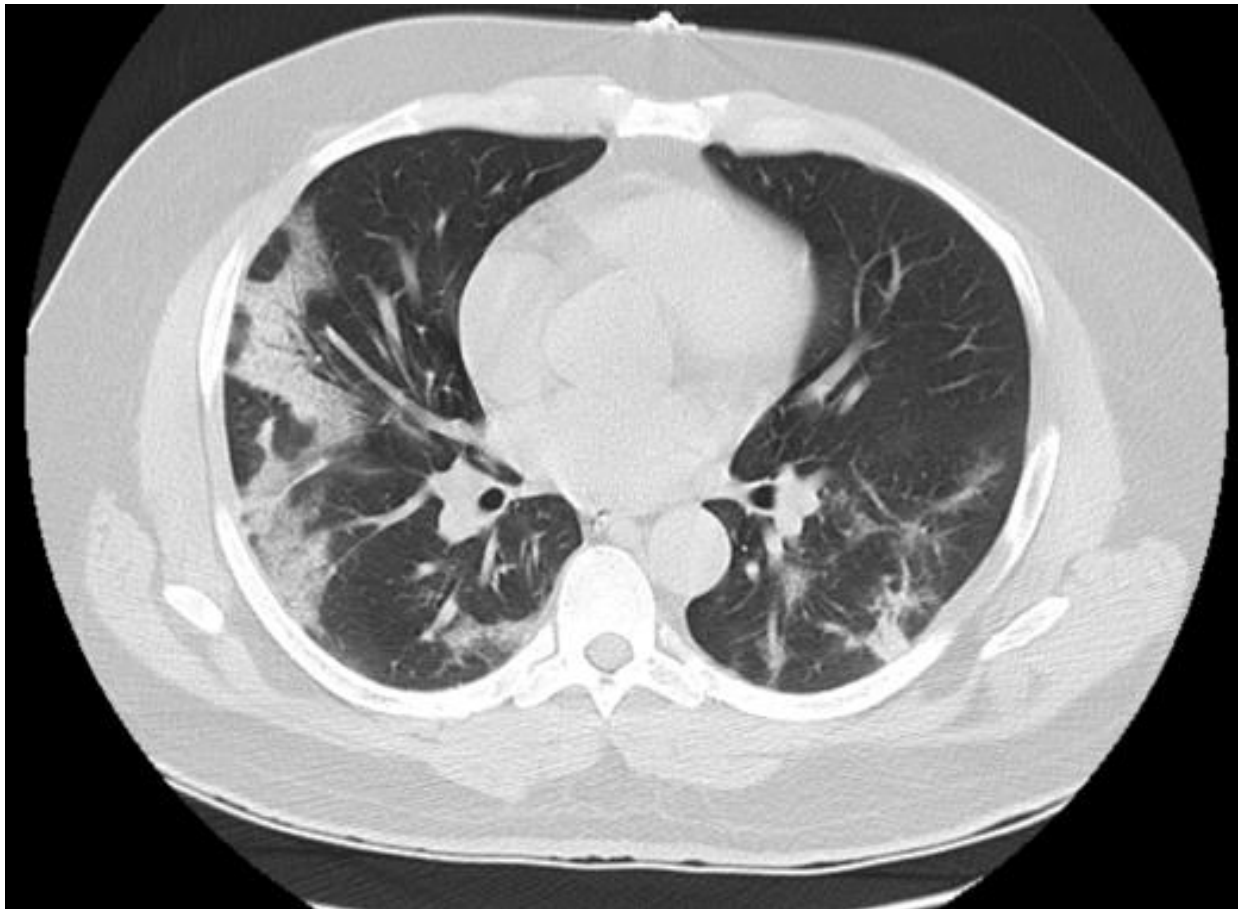
Рекомендуется гепариновая антикоагуляция и лечение высокими дозами витамина С [9,10].

Низко-молекулярно-массовый гепарин от 1 до 2 мг / кг в сутки, продолжающийся до тех пор, пока уровень D-димера пациента не вернется к норме.

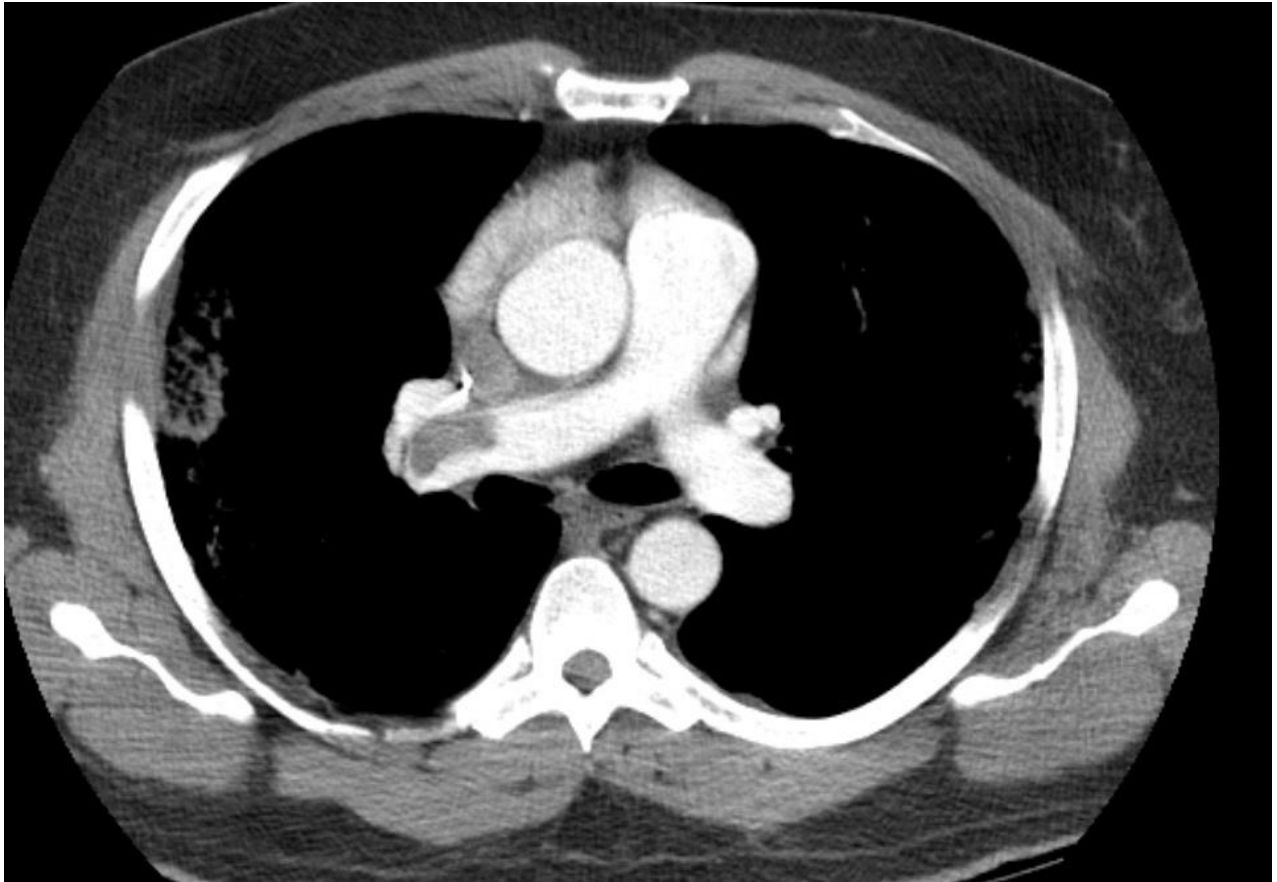
После того, как продукт деградации фибриногена (FDP) 210 мкг / мл и / или D-димер 25 мкг/ мл, переключитесь на нефракционированный гепарин.

Витамин С вводят в дозе от 50 до 100 мг / кг в сутки, а также продолжалось до тех пор, пока не наступило значительное улучшение индекса оксигенации.

Компьютерная томография типичного пациента COVID-19

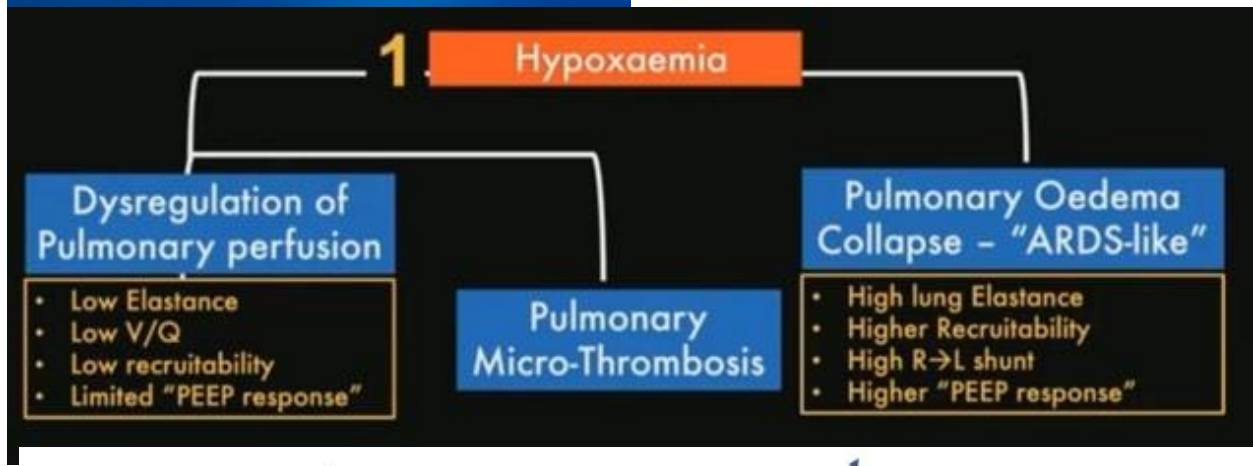


М, 44 лет. пациент с COVID + (без фактора риска для ТГВ / ПЭ) с тяжелой тахикардией



«Кооперативная» пронация неинтубированного пациента

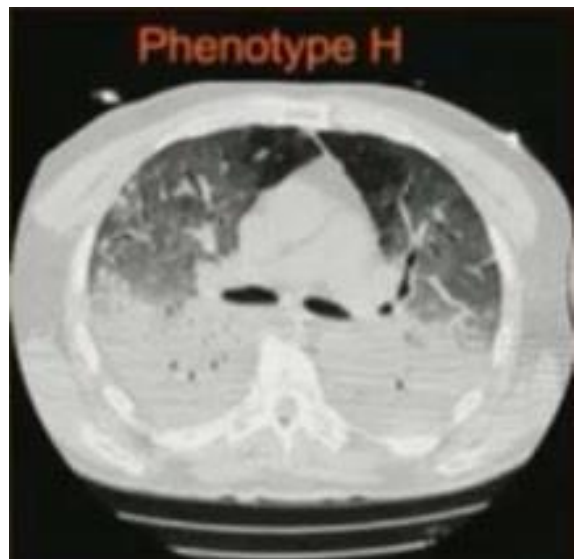




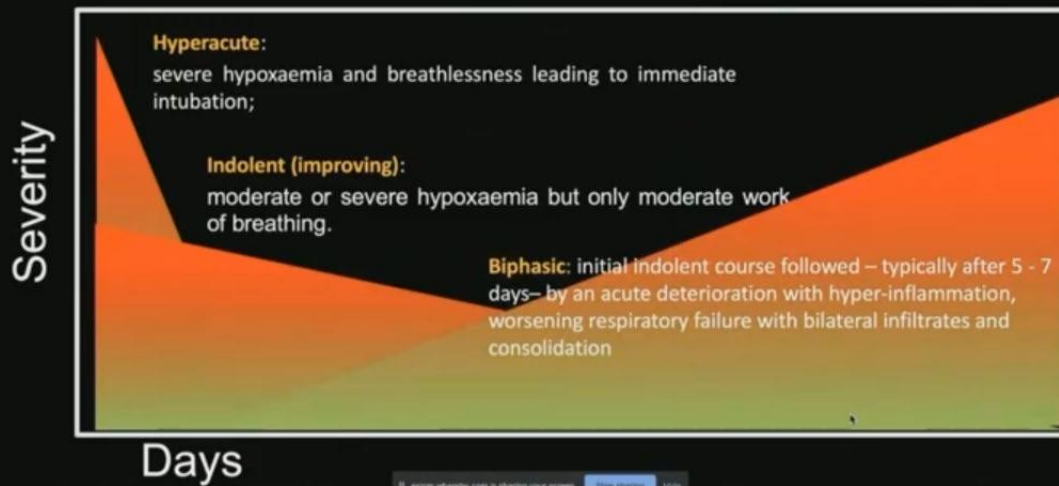
Ventilator induced lung injury/
bacterial pneumonia

L - phenotype

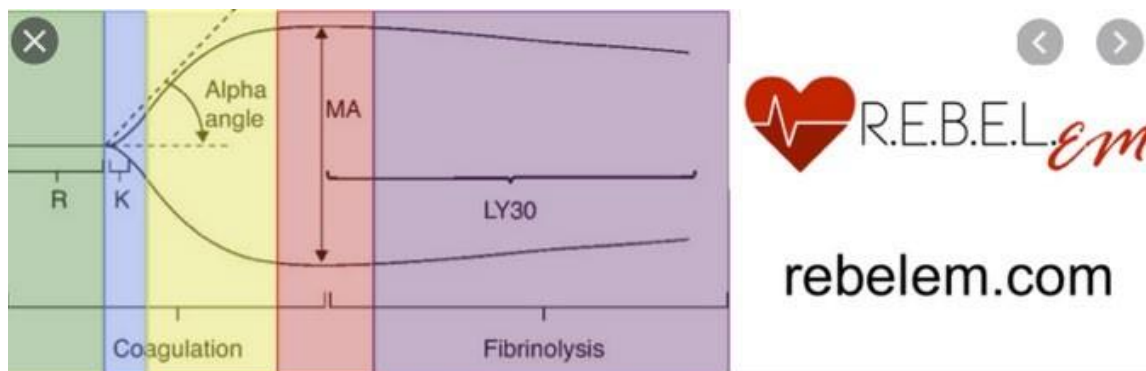
**H - phenotype
("typical ARDS")**



Disease Course and late “failures”



Тромбоэластограмма (ТЭГ) пациента КОВИД-19 при поступлении в ОИТ. Демонстрирует выраженное состояние гиперкоагуляции.



rebelem.com

Thromboelastogram (TEG)

Components	Definition	Normal Values	Problem with...	Treatment
R Time	Time to start forming clot	5 – 10 minutes	Coagulation Factors	FFP
K Time	Time until clot reaches a fixed strength	1 – 3 minutes	Fibrinogen	Cryoprecipitate
Alpha angle	Speed of fibrin accumulation	53 – 72 degrees	Fibrinogen	Cryoprecipitate
Maximum Amplitude (MA)	Highest vertical amplitude of the TEG	50 – 70 mm	Platelets	Platelets and/or DDAVP
Lysis at 30 Minutes (LY30)	Percentage of amplitude reduction 30 minutes after maximum amplitude	0 – 8%	Excess Fibrinolysis	Tranexemic Acid and/or Aminocaproic Acid

Covid-19 shedding

No. of samples positive for SARS-CoV-2 by RT-PCR/ total no. of samples in aggregated studies (%)



**Nasopharyngeal swabs: 31/35
(88.6%)**

*Zou L et al, NEJM, 2020
Kujawski et al, medRxiv, 2020
Chan JF et al, Lancet*



**Conjunctival swabs: 2/188
(1.1%)**

*Xu L et al, medRxiv, 2020
Zhang X et al, medRxiv, 2020
Sun X et al, medRxiv, 2020*



**Sputum: 48/49
(97.9%)**

*Pan Y et al, Lancet Infect Dis, 2020
Kujawski et al, medRxiv, 2020
Chen L et al, Am J Gastroenterol, 2020
Lin C et al, medRxiv, 2020
Chan JF et al, Lancet, 2020*



**Throat swabs: 45/75 (60%)
Post. throat saliva: 31/35 (88.6%)
Oral swabs: 7/15 (46.7%)**

*Pan Y et al, Lancet Infect Dis, 2020
Zou L et al, NEJM, 2020
Kujawski et al, medRxiv, 2020
Chen L et al, Am J Gastroenterol, 2020
Lin C et al, medRxiv, 2020
To KKW et al, Lancet Infect Dis, 2020
To KKW et al, Clin Infect Dis, 2020
Chan JF et al, Lancet, 2020*



**Stool: 34/48 (70.8%)
Anal swabs: 16/78 (20.5%)
Rectal swabs: 4/23 (17.4%)**

*Cui P et al, medRxiv, 2020
Chen W et al, Emerg Microbes Infect
Pan Y et al, Lancet Infect Dis, 2020
To KKW et al, Lancet Infect Dis, 2020
Kujawski et al, medRxiv, 2020
Xie C et al, UID, 2020
Young BE et al, JAMA, 2020
Young BE et al, JAMA, 2020
Zhou L et al, JAMA, 2020*



Urine: 0/76 (0%)

*Pan Y et al, Lancet Infect Dis, 2020
To KKW et al, Lancet Infect Dis, 2020
Kujawski et al, medRxiv, 2020
Xie C et al, UID, 2020
Young BE et al, JAMA, 2020
Wajfel R et al, medRxiv, 2020*



Blood: 20/162 (12.3%)

*Chen W et al, Emerg Microbes Infect, 2020
To KKW et al, Lancet Infect Dis, 2020
Kujawski et al, medRxiv, 2020
Xie C et al, UID, 2020
Young BE et al, JAMA, 2020
Chan JF et al, Lancet, 2020
Wajfel R et al, medRxiv, 2020*



Vaginal swabs: 0/35 (0%)

Cui P et al, medRxiv, 2020

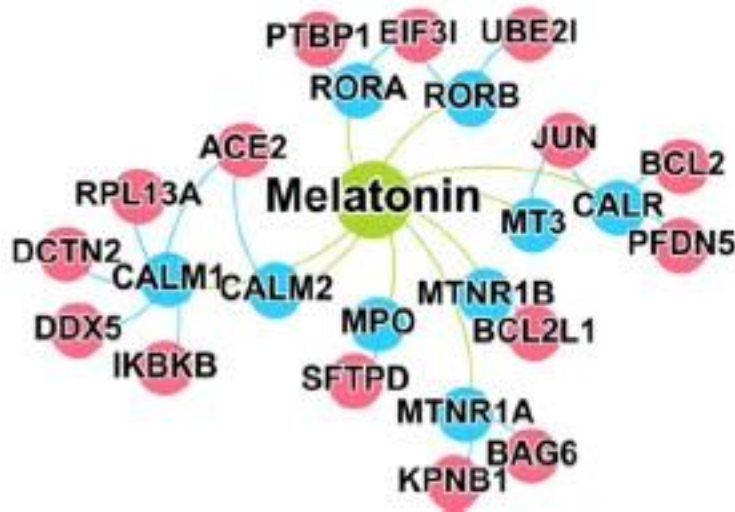
В интернете, источник неизвестен (спасибо автору)

ARTICLE

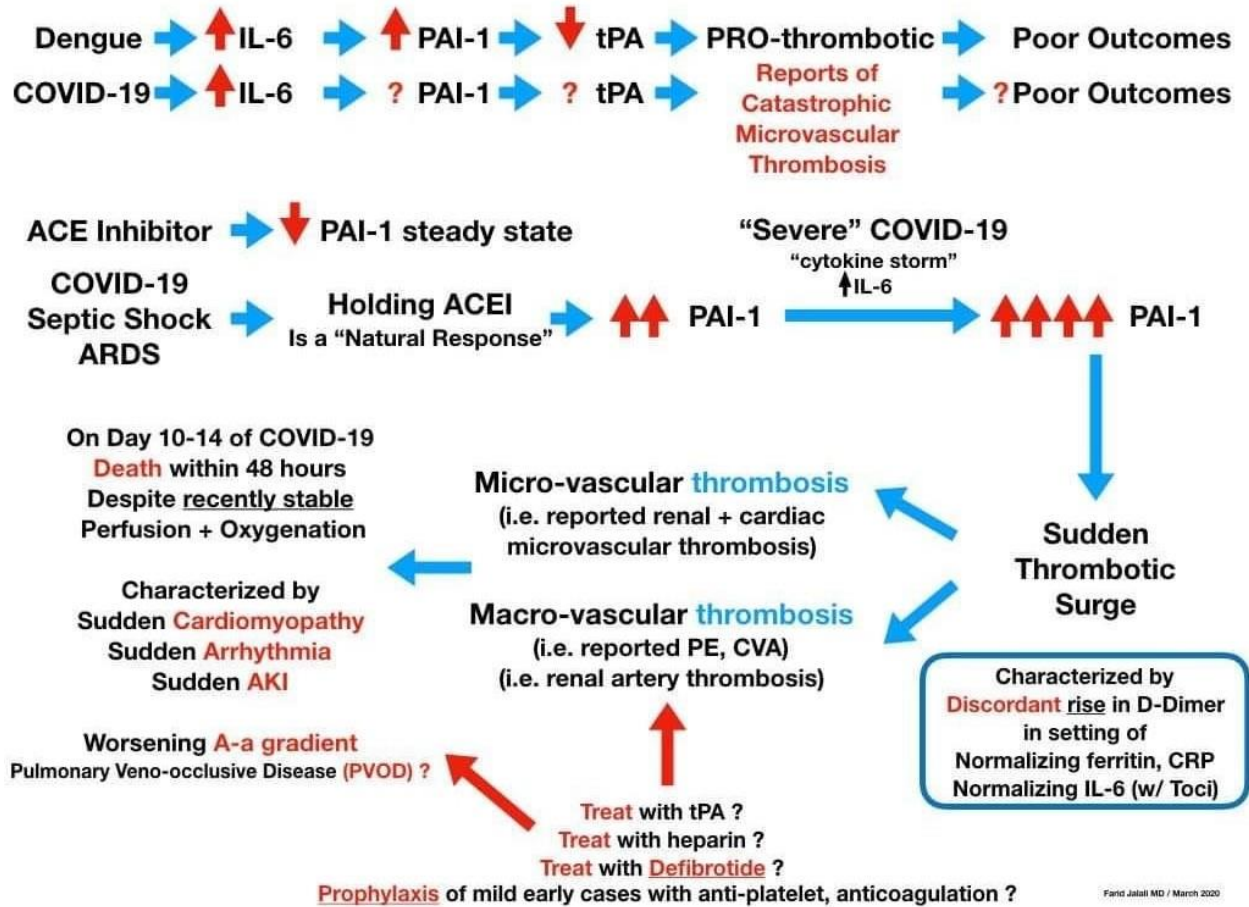
Open Access

Network-based drug repurposing for novel coronavirus 2019-nCoV/SARS-CoV-2

Yadi Zhou¹, Yuan Hou¹, Jiayu Shen¹, Yin Huang¹, William Martin¹ ¹ and Feixiong Cheng^{1,2,3}



Предложенный механизм гиперкоагуляции.



Предоставлено Фаридом Джалали, врачом гастроэнтерологом, Калифорния

Не забывайте, что это наши братья и сестры

