

ПРОТОКОЛ ЛЕЧЕНИЯ КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ COVID-19

Разработано и обновлено Полом Мариком, доктором медицинских наук, заведующим отделением легочной и критической медицины Медицинского института Восточной Вирджинии, Норфолк, Вирджиния, 11 мая 2020 г.

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) литературе. Мы не должны заново изобретать колесо, а должны учиться на опыте других. Ситуация весьма динамичная, поэтому мы будем обновлять руководство по мере поступления информации. Пожалуйста, проверьте на веб-сайте EVMS обновленные версии этого протокола.

Веб-сайт EVMS (аппаратного ухода) при COVID: https://www.evms.edu/covid-19/medical_information_resources/ Short url: [evms.edu/covidcare](https://www.evms.edu/covidcare)

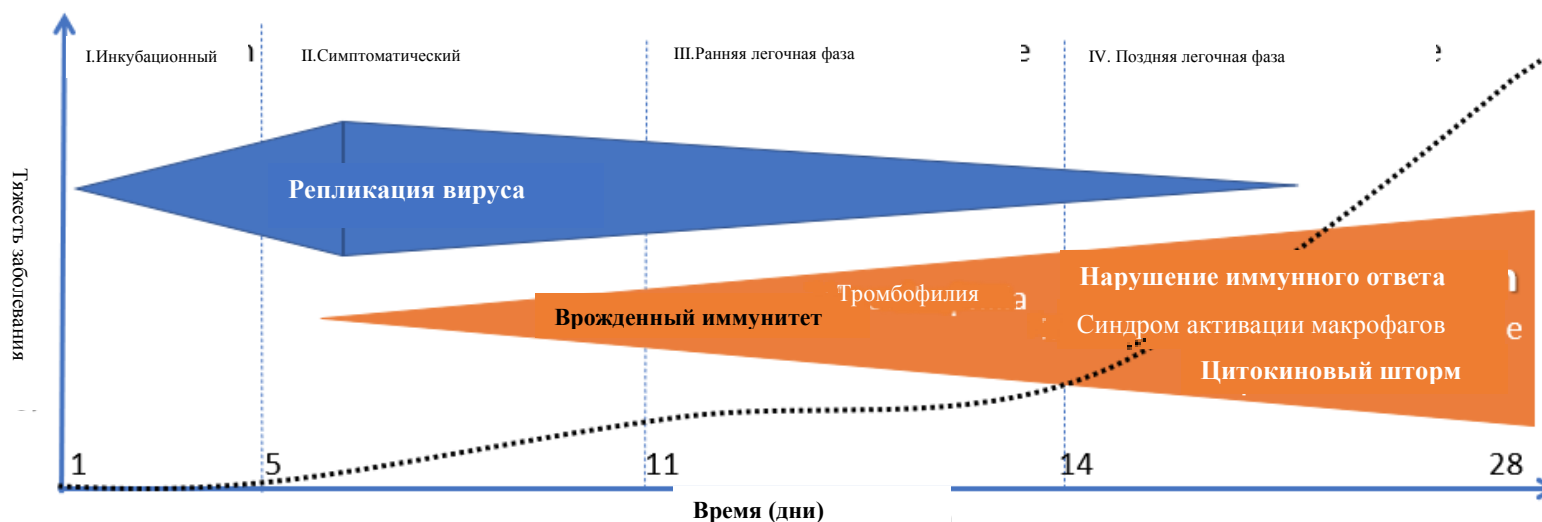
«Если то, что вы делаете, не работает, измените свои действия»



Доктор АБ (Нью-Йорк):

«У нас нулевой успех с интубированными пациентами. Наше подход меняется в сторону как можно более долгого отказа от интубации во избежание механических травм от вентилятора. Эти пациенты на удивление хорошо переносят артериальную гипоксию. Естественный курс видится наилучшим».

Рисунок 1. Течение COVID-19 и общий подход к нему



	+	++	+++	++++
Симптом матового стекла				
Клинические симптомы	Т, недомогание, кашель, головная боль, диарея	Одышка – легкая гипоксия $O_2 \leq 4$ л/мин наз. каниули и $aSat < 94\%$	Прогрессирующая гипоксия	
Подход к лечению	Противовирусная терапия	Противовоспалительное: Иммуносупрессивная терапия		
Возможное лечение	?? Ремдесивир	Метилпреднизолон 40 мг 2 р/сут. При необходимости повысить до 80 мг 2 р/сут		
	?? Ивермектин	Эноксапарин 60 мг/сут	Эноксапарин 1 мг/кг п/к 2 р/сут	
	?? ГХ* 400/ 200 5 дней			
	Витамины С 500 мг ПО, 2 р/сут	Витамины С 500 мг ПО, 4 р/сут	Витамины С 500 мг в/в, 4 р/сут	

Заболевание поддается лечению стероидами, однако важно начать терапию вовремя.

*ГХ - Гидроксихлорокин

Профилактика

В то время как данные сильно ограничены (и не являются специфическими для COVID-19), представленная «смесь» может оказаться значительной в профилактике / снижении заболеваемости COVID-19. В то время как отсутствуют убедительные доказательства того, что эта смесь эффективна - она дешевая, безопасная и общедоступная.

- 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 месяц дозу уменьшают до 30-50 мг / сут.
- Мелатонин (медленное высвобождение): начните с 0,3 мг и увеличьте до 2 мг на ночь
- Витамин D3 1000-4000 ед / сут

Пациенты с симптомами (на дому):

- Витамин С 500 мг два раза в день и кверцетин 250-500 мг два раза в день
- Цинк 75-100 мг / сут
- Мелатонин 6-12 мг на ночь (оптимальная доза не установлена)
- Витамин D3 1000-4000 ед / сут
- Дополнительно: АСК (кислота) 81 -325 мг / день
- Необязательно: Гидроксихлорохин 400 мг два раза в день, затем 200 мг два раза в день в течение 4 дней
- Дополнительно: Ивемектин 150-200 мкг/кг однократно
- Дополнительно: у пациентов с сильными симптомами рекомендуется проводить мониторинг с помощью домашней пульсоксиметрии

Пациенты с легкой симптоматикой (в стационаре):

- Витамин С 500 мг каждые 6 часов и кверцетин 250-500 мг два раза в день (при наличии)
- Цинк 75-100 мг / сут
- Мелатонин 6-12 мг на ночь (оптимальная доза не установлена)
- Витамин D3 1000-4000 ед / сут
- Эноксапарин 60 мг в день
- Метилпреднизолон 40 мг в день; увеличение до 40 мг каждые 12 часов у пациентов с прогрессирующими симптомами и увеличением СРБ
- Фамотидин 40 мг/сут (20 мг при почечной недостаточности)
- Необязательно: Гидроксихлорохин 400 мг два раза в день, затем 200 мг два раза в день в течение 4 дней
- Дополнительно: Ивемектин 150-200 мкг/кг однократно
- Необязательно: Ремдесивир, если имеется
- Назальная канюля 2 л / мин, если требуется (макс. 4 л / мин; рассмотрите возможность раннего пеевода в отделении интенсивной терапии для повышения качества обслуживания).
- Избегайте распылительных и дыхательных процедур. Используйте «Спинхалер» или дозированный ингалятор и спейсер, если потребуется.
- Избегайте от СРАР и ViРАР

- КАК МОЖНО РАНЬШЕ переводите в отделение интенсивной терапии при ухудшении респираторных признаков / симптомов и артериальной десатурации.

Респираторные симптомы (одышка; гипоксия, требующая применения наз. канюлей ≥ 4 л, мин: госпитализация в реанимацию):

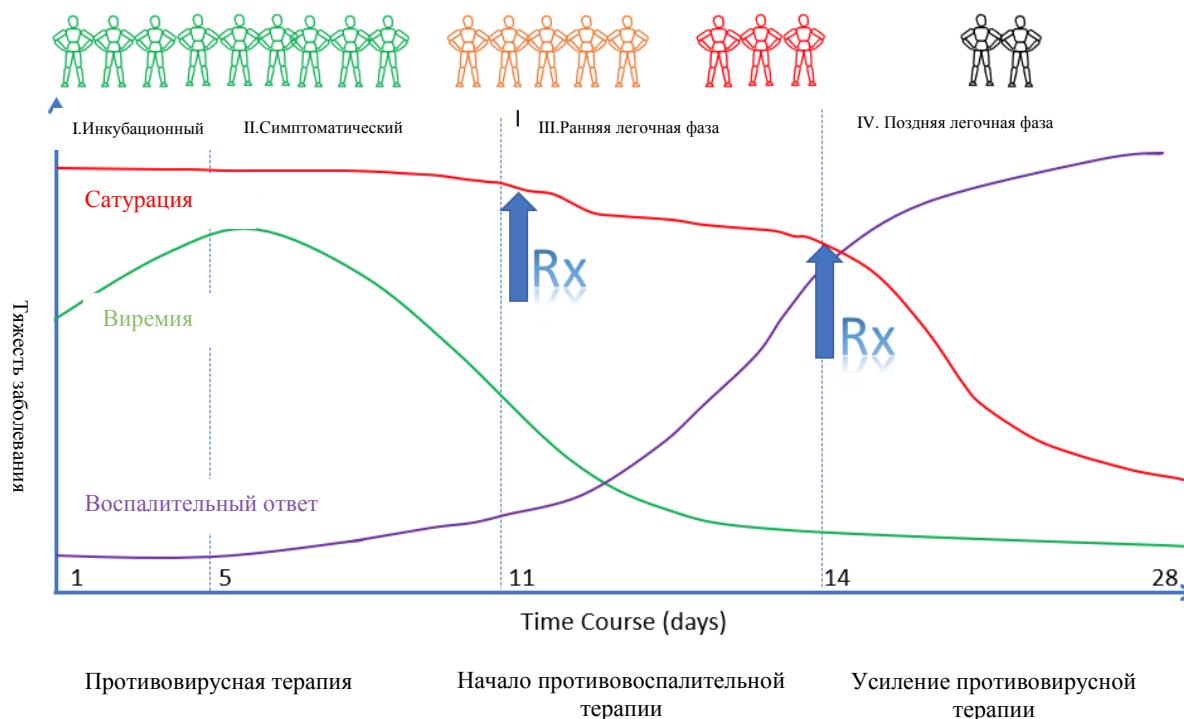
Основное лечение (подавление цитокинового шторма)

1. Нагрузочная доза метилпреднизолона 80 мг, затем 40 мг каждые 12 часов в течение не менее 7 дней и до выписки из реанимации. У пациентов с повышающимся СРБ или ухудшением клинического состояния увеличить дозу до 80 мг каждые 12 ч
2. Аскорбиновая кислота (витамин С) 3 г в / в 6 раз в час не менее 7 дней и / или до выведения из отделения интенсивной терапии.Примечание: будьте осторожны с тестом РОС на глюкозу (см. Ниже).
3. Рекомендуется полная антикоагуляция: если не противопоказано, мы предлагаем ПОЛНУЮ антикоагуляцию (при поступлении в ОИТ) с эноксапарином, т.е. 1 мг / кг / час каждые 12 часов (доза корректируется с помощью Cг Cl <30 мл / мин). Рекомендуется гепарин с CгCl <15 мл / мин. Альтернативный подход: половина дозы tРА: 25 мг tРА в течение 2 часов с последующей инфузией 25 мг tРА, вводимой в течение последующих 22 часов, с дозой, не превышающей 0,9 мг / кг, с последующей полной антикоагуляцией.

Примечание. Падение SaO₂, несмотря на респираторные симптомы, должно явиться стимулом к противовоспалительному лечению (Рис 2).

Примечание: раннее прекращение приема аскорбиновой кислоты и кортикостероидов, вероятно, приведет к эффекту рикошета с клиническим ухудшением (Рис 3).

Рисунок 2. Сроки начала противовоспалительной терапии



*Rx - лечение

Дополнительные компоненты лечения (все доступные средства)

4. Мелатонин 6-12 мг на ночь (оптимальная доза не установлена).
5. Фамотидин 40 мг/сут (20 мг при почечной недостаточности)
6. Витамин D3 1000-4000 ед / сут
7. Магний: 2 г стат в/в. Поддерживайте Mg от 2,0 до 2,4 ммоль / л. Предотвратить гипомagneмию (которая увеличивает цитокиновый шторм и продлевает Qtc).
8. Необязательно: азитромицин 500 мг в день 1, затем 250 мг в течение 4 дней (обладает иммуномодулирующими свойствами, включая подавление IL-6; лечение сопутствующей бактериальной пневмонии).
9. Необязательно: аторвастатин 40-80 мг / сут. Теоретический, но недоказанный эффект. Как показал опыт, статины снижают смертность при внеш. признаках гипервоспалительного ОРДС. Статины оказывают плеотропное противовоспалительное, иммуномодулирующее, антибактериальное и противовирусное действие. Кроме того, они снижают экспрессию ингибитора-1 активатора плазминогена
10. Антибиотики широкого спектра действия при подозрении на бактериальную пневмонию с избыточной активностью на основе уровней прокальцитонина и данных посевов (без бронхоскопии). В связи с контрастом гипервоспаления и подавления иммунитета (значительное снижение HLA-DR моноцитов CD14) вторичная бактериальная инфекция не является редкостью.

11. Поддерживать нормоволемию (это не некардиогенный отек легких). Из-за продолжительной «симптоматической фазы» с гиппоподобными симптомами (6-8 дней) у пациентов может быть снижение объема. Осторожная регидратация с помощью 500 мл болюсов Рингер лактатного раствора может быть оправдана, в идеале руководствуйтесь неинвазивным гемодинамическим мониторингом. Следует избегать диуретиков, если у пациента нет явной перегрузки внутрисосудистого объема. Избегайте гиповолемии.
12. Ранний норадреналин при гипотонии.
13. Эскалация респираторной поддержки (пошаговая); Старайтесь, по возможности, избегать интубации, (см. Рис 4)
 - Предпримите «разрешительную гипоксемию» (сохраняйте насыщение O₂ > 84%); следите за показателями лактата венозной крови и ScvO₂ у пациентов с низкой артериальной насыщенностью кислородом
 - Назальные канюли 1-6 л / мин
 - Высокопоточные назальные канюли до 60-80 л / мин
 - Пробно ингаляционно флолан (эпопростенол)
 - Пробная пронация (совместная репозиционирование-пронация)
 - Интубация ... экспертом в этой области; Быстрая последовательные действия. Без принудительной вентиляции мешком; Полный СИЗ. Экстренных / аварийных интубаций следует избегать.
 - Защитная вентиляция легких с контролем по объему; Самое низкое рабочее давление и минимально возможное положительное давление в конце выдоха. Поддерживайте минимальное давление вдоха <15 см H₂O.
 - Умеренная седация для предотвращения самоэкстубации
 - Поворот пациента в прон-позицию.

Широко распространено опасение, что использование высокопоточных назальных канюль (HFNC) может увеличить риск передачи вируса. Однако в пользу этого нет никаких доказательств . HFNC является лучшим вариантом для пациента и системы здравоохранения, нежели интубация и искусственная вентиляция легких. CPAP/BiPAP могут использоваться у некоторых пациентов, особенно у пациентов с обострением ХНЗЛ или сердечной недостаточностью.

Часть пациентов с COVID-19 стремительно идёт на ухудшение. Данным пациентам могут потребоваться интубация и механическая вентиляция.

14. Терапия отчаяния

- Переливание плазмы
- Высокие дозы кортикостероидов; 120 мг метилпреднизолона каждые 6-8 ч
- Силтуксимаб и тоцилизумаб (ингибиторы IL-6)
- ?? Продолжительная вено-венозная гемофильтрация с фильтрами поглощения / фильтрации цитокинов
- ?? ЭКМО <60 лет и нет серьезных перегрузок / отказов внутр. органов.

15. Лечение синдрома активации макрофагов (САМ)

- У части пациентов разовьется САМ. Это, по-видимому, обусловлено SARS-CoV-2-индуцированной активацией воспаления и повышенной продукцией IL-1. (см. Рис 5).
- Ферритин > 4400 нг / мл считается диагностическим критерием САМ. Другие диагностические функции включают увеличение АСТ / АЛТ и увеличение СРБ.
- «Высокие дозы кортикостероидов». Метилпреднизолон 120 мг каждые 6-8 часов в течение не менее 3 дней, затем отлучать в соответствии с уровнем ферритина, СРБ ААТ / ААЛТ (см. Рис 6). Ферритин должен снизиться по крайней мере на 15% до отъема кортикостероидов.
- Рассмотрите переливание плазмы.
- Анакинра (конкурентно ингибирует связывание IL-1 с рецептором интерлейкина-1 типа I) может рассматриваться при неудачном лечении.

16. Наблюдение

- Ежедневно: прокальцитонин, СРБ, IL-6, МНП-пептид, тропонины, ферритин, соотношение нейтрофилов и лимфоцитов, D-димер и Mg. СРБ, ИЛ-6 и ферритин непосредственно показывают тяжесть заболевания (хотя ферритин имеет тенденцию отставать от СРБ). Тромбоэластограмму (ТЭГ) при поступлении и повторять вышеуказанное.
- У пациентов, получающих витамин С внутривенно, монитор глюкозы Accu-Chek™ РОС показывает чрезмерно высокий уровень глюкозы в крови. В связи с этим рекомендуется лабораторный анализ для подтверждения результата.
- Мониторинг интервала QTc при использовании хлорохина / гидрхлорохина и азитромицина и контроль Mg ++ (пируэтная желудочковая-тахикардия редко встречается у пациентов с ОРВИ под наблюдением)
- Никаких рутинных КТ, следите за Рентгеном и УЗИ грудной клетки.
- Внимательно следите за ЭхоКГ; У пациентов развивается тяжелая кардиомиопатия.

17. Ведение после реанимации

- a. Эноксапарин 40-60 мг с / к ежедневно
- b. Метилпреднизон 40 мг в день, отлучают медленно
- c. Витамин С 500 мг в день.
- d. Мелатонин 3-6 мг на ночь

Рисунок 3. Преждевременное прекращение приема кортикостероидов и витамина С внутривенно (через 4 дня) и влияние возобновления приема этой комбинации препаратов на СРБ на уровень СРБ. Клиническая картина соответствует профилю СРБ.

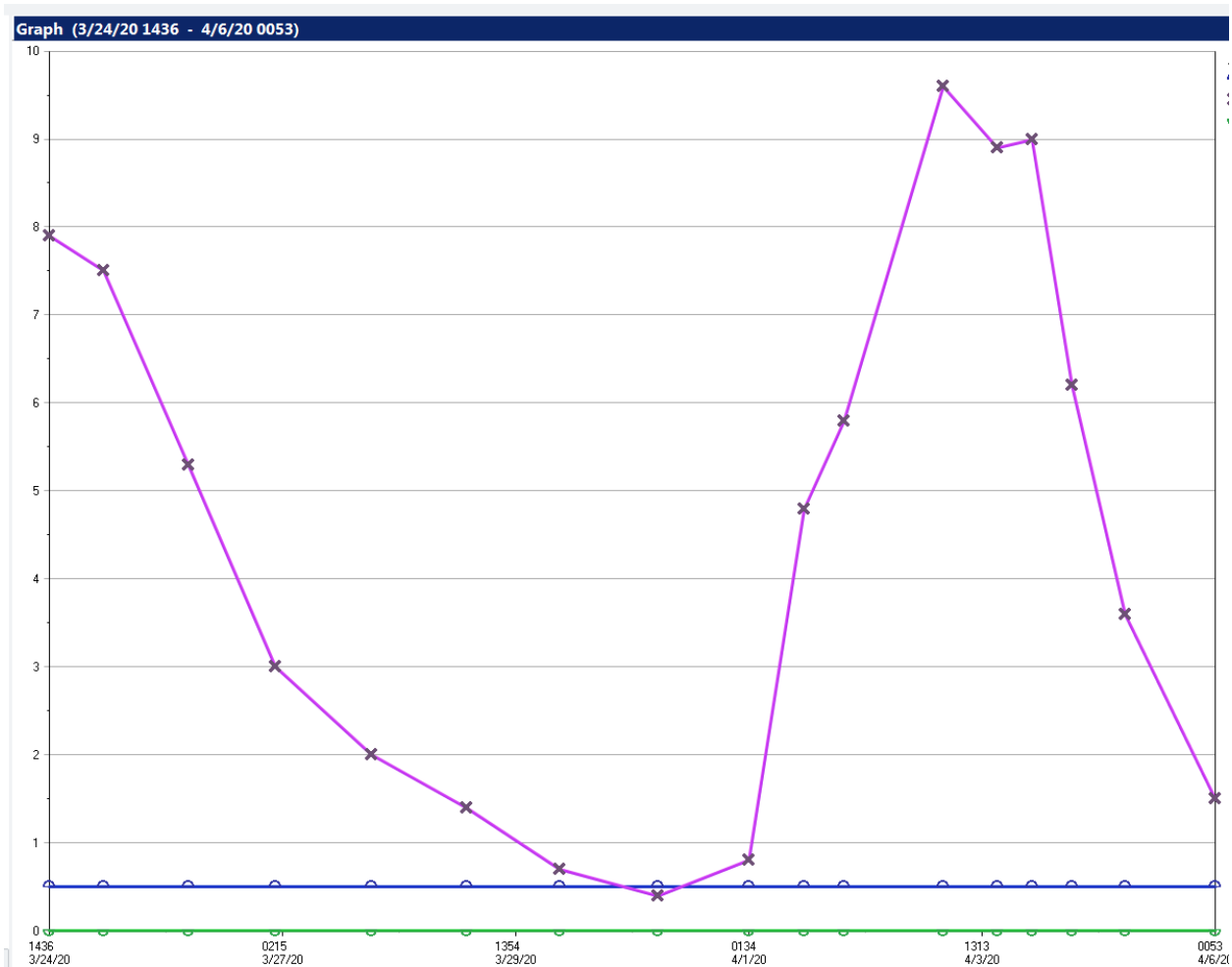


Рисунок 4.

Общая схема респираторной поддержки пациентов с COVID-19

Старайтесь избегать интубации если это возможно

Try to avoid intubation if possible



Рисунок 5. COVID-19 Подтипы Инфекций (Фенотипы)

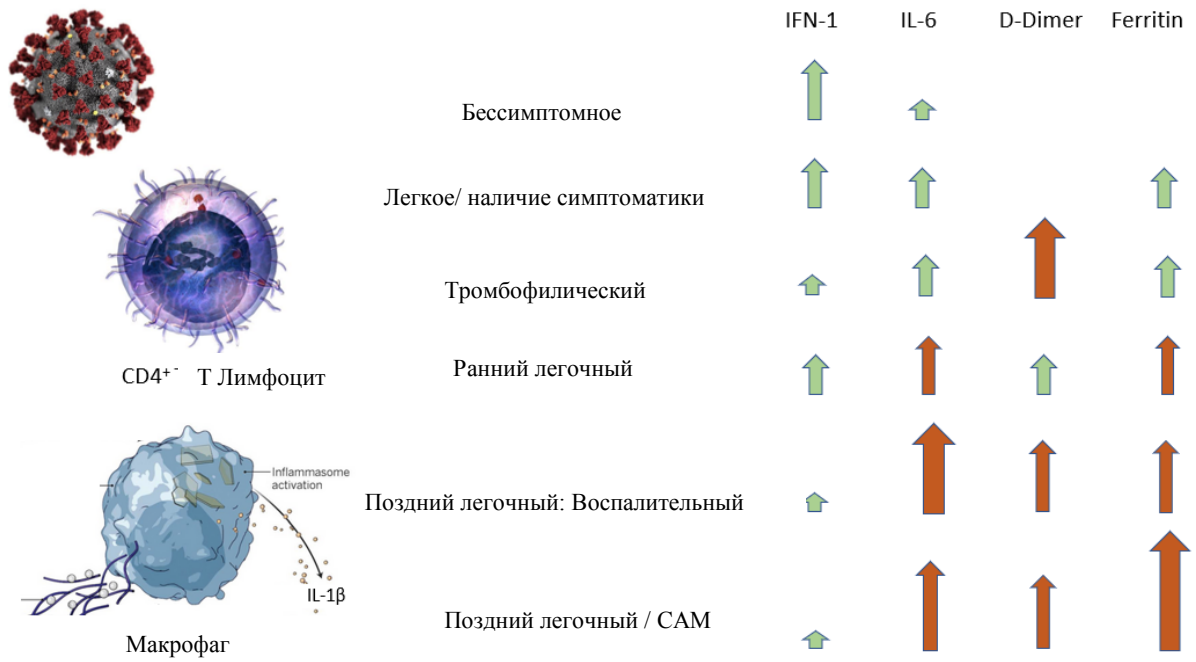
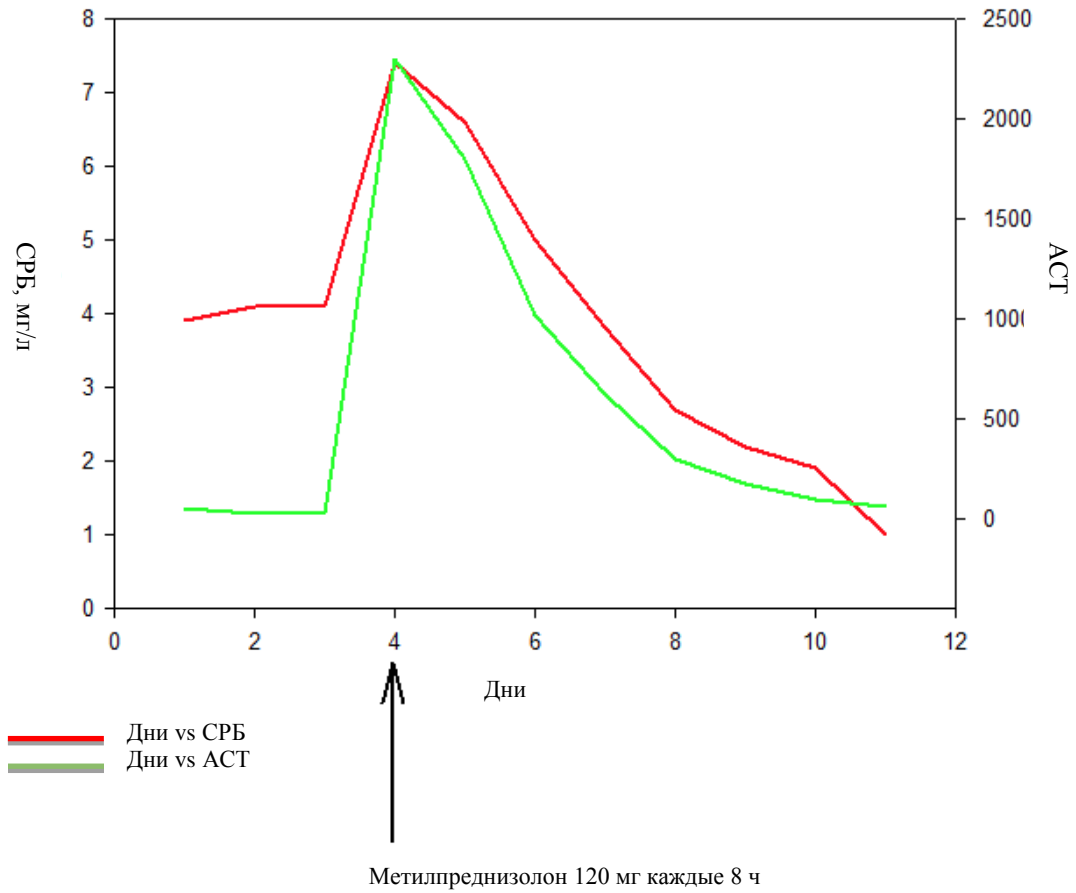


Рисунок 6. SARS-CoV-2-индуцированный синдром активации макрофагов, с применением витамина С 3g IV q 6 и повышением метилпреднизолона (125 мг каждые 8 часов)



Научное обоснование для протокола лечения МАТГ

Три основных патологических процесса приводят к полиорганной недостаточности и смерти в COVID-19:

- 1) **Гипер-воспаление («цитокиновый шторм»)** – нарушение регуляции иммунной системы, клетки которой проникают и повреждают множество органов, а именно легкие, почки и сердце. В настоящее время широко распространено мнение, что SARS-CoV-2 вызывает патологическую активацию Т-лимфоцитов и макрофагов, что приводит к «цитокиновому шторму».
- 2) **Гиперкоагуляция (повышенная свертываемость)** – нарушение регуляции иммунной системы повреждает эндотелий и активирует свертывание крови, вызывая образование микро- и макро-тромбов. Эти сгустки крови ухудшают кровоток.
- 3) **Тяжелая гипоксемия (низкий уровень кислорода в крови)** –воспаление легких, вызванное цитокиновым штормом, вместе с микротромбозом в малом круге кровообращения серьезно ухудшает поглощение кислорода, что приводит к нарушению оксигенации.

Вышеуказанные патологии не являются новыми, хотя общая тяжесть заболевания COVID-19 - значительна. Наш опыт показывает неизменно успешное лечение, если достигнуты традиционные терапевтические принципы: раннее и агрессивное вмешательство, до наступления прогрессирующей органной недостаточности. По нашему общему мнению, исторически высокий уровень заболеваемости и смертности от COVID-19 обусловлен одним фактором: широко распространенным и неуместным нежеланием реаниматологов использовать противовоспалительное и антикоагулянтное лечение, включая терапию кортикостероидами *в начале курса лечения при госпитализации пациента*. Необходимо признать, что не вирус убивает пациента, а сверхактивная иммунная система. Пламя «цитокинового огня» вышло из-под контроля и должно быть погашено. Оказание поддерживающей помощи (с помощью вентиляторов, которые сами разжигают огонь) и ожидание того, что цитокиновый пожар сгорит сам, просто не сработает ... этот подход ПОТЕРПЕЛ НЕУДАЧУ и привел к смерти десятков тысяч пациентов.

Систематическая отказ отделений интенсивной терапии принять лечение кортикостероидами стала следствием рекомендаций против использования кортикостероидов, опубликованных Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ), Центрами по контролю и профилактике заболеваний (CDC) и Американским торакальным обществом (ATS). В недавней публикации Общества интенсивной терапии, автором которой является один из членов группы (UM) Front Line COVID-19 Critical Care (UM), были выявлены ошибки, допущенные этими организациями в анализе исследований кортикостероидов на основе результатах пандемий атипичной пневмонии SARS и гриппа H1N1. Их ошибочная рекомендация избегать применения кортикостероидов при лечении COVID-19 привела к нарушению работы отделений интенсивной терапии во всем мире.

Наш протокол лечения, нацеленный на эти ключевые патологии, имеет постоянный успех, при старте в течение 6 часов с пациента с COVID19, у которого наблюдается одышка или потребность в ≥ 4 л / мин кислорода. Раннее начало такой терапии позволит значительно снизить занятость коек ОРИТ и потребность в ИВЛ.

Важно признать, что «пневмония COVID-19» не вызывает ОРДС. Начальная фаза «нарушения оксигенации» характеризуется нормальной эластичностью легких, низкой способностью к расправлению и почти нормальной содержанием воды в легких (по данным транспульмональной термодилуции). Это «фенотип L», о котором сообщают Гаттонини и его коллеги. Лечение этих пациентов с ранней интубацией по протоколу лечения ARDNSnet вызовет заболевание, которое вы пытаетесь предотвратить, т.е. ОРДС. Эти пациенты хорошо переносят гипоксию, без увеличения концентрации лактата в крови или снижения центральной венозной сатурации вене. Поэтому мы предлагаем свободное использование высокопоточных назальных канюль (HFNC) с частым изменением положения пациента (пронацией) и принятием «пермиссивной гипоксемии».

Пациенты, у которых цитокиновый шторм не «затухает», переходят в «фенотип H», характеризующийся низкой податливостью легких, тяжелыми нарушениями оксигенацией и необходимостью ПДКВ. Прогрессирование к этой фазе усугубляется повреждением легких, вентилятор-индуцированное повреждение легких (VILI). Гистологическая картина «H-фенотипа» характеризуется крупозной организуемой пневмонией (AFOP) с обширным внутриальвеолярным отложением фибрина, называемым фибриновыми «шариками», с отсутствием гиалиновых мембран. Кортикостероиды, по-видимому, мало эффективны при уже установленном AFOP. Применение высоких доз метилпреднизолона эффективно на ранней стадии AFOP, однако у многих пациентов развивается необратимый фиброз легких с длительной зависимостью от ИВЛ и, в конечном итоге, смертью.

Важно признать, что пациенты с COVID-19 имеют различные фенотипы, которые, вероятно, зависят от генетической гетерогенности, возраста, вирусной нагрузки, иммунологического и пищевого статуса и сопутствующих заболеваний (см. Рисунок 5). У пациентов с COVID-19 может развиваться «тромбофильный фенотип» с тяжелой тромбоэмболической болезнью с незначительным поражением паренхимы легкого. Это говорит об эффективности применения антикоагулянтов в лечении пациентов с легкой симптоматикой. Кроме того, недостаточность витамина D усиливает цитокиновый шторм и, вероятно, увеличивает риск смерти.

Наконец, важно признать, что не существует доказанного лечения, которое однозначно улучшало бы исход COVID-19. Это, однако, не означает, что мы должны принять нигилистический подход и ограничить «симптоматическую терапию». Кроме того, вполне вероятно, что не будет панацеи в лечении COVID-19. Мы должны использовать несколько препаратов / вмешательств, имеющие синергетический и дублирующий эффекты, также являющихся безопасными, дешевыми и доступными. Воздействие COVID-19 на страны со средним и низким уровнем дохода будет огромным; эти страны не смогут позволить себе дорогостоящих препаратов.

Рисунок 7. Последствия «стероидного избегания». КТ после 23 дней «поддерживающей терапии», демонстрирующая позднюю фибропролиферативную (необратимую) фазу заболевания легких COVID-19 (Фото предоставлено Dr. Pierre Kory, from NYC).

