

COVID - 19

Протокол за лечение V7

Болница Здравето

Последно обновяване: 13.04.2021

Линк към последна версия: [COVID-19 Протокол за лечение - Публична версия](#)



Съдържание

Симптоми на COVID-19	3
Типични симптоми	3
Съпътстващи симптоми:	3
Атипични симптоми	3
Типичен ход на заболяването	4
Патофизиология	6
Лабораторни показатели	8
При приемане е желателно на болните да се назначат минимум:	8
Интерпретацията на получените резултати:	8
Изследвания в хода на лечението:	9
Други тестове при пациенти в тежко състояние или клинична неяснота:	9
Тестове за доказване на COVID-19	10
PCR	10
Антигенен тест	11
Образна Диагностика	12
ЕКГ	14
Степен на заболяването	14
Лечение на пациенти с COVID-19	15
Леко заболяване (лечение в къщи)	15
Умерено заболяване (лечение в болница)	16
Кислородотерапия	18
Терапевтични подходи при цитокинова буря	20
Тежко заболяване (Лечение в интензивно отделение)	21
Антикоагулация на хоспитализирани пациенти с COVID-19	22
Други съображения при лечение на пациентите с COVID-19	22
Избор на антибиотик за лечение на пациенти с индикации за терапия	24
Антибиотици за лечение на пневмония придобита в общността	24
Антибиотици за лечение на пневмония придобита по време на болнично лечение	24
Лечение на пациентите след изписване от болница	25
Допълнителни хранителни добавки	25
Допълнителни материали за четене	25

Симптоми на COVID-19

Когато оценяваме симптомите, трябва да определим дали те са **нови, влошаващи се или различни от тези характерни за базовото състояние на пациента.**

Типични симптоми

- Температура - 37,8 и нагоре
- Кашлица - нова или влошаваща се, включително и круп
- Задух
- Липса на вкус и/или обоняние

Съпътстващи симптоми:

- Зачервено гърло
- Ринит, запушен нос
- Гадене и повръщане
- Диария
- Коремна болка
- Силна отпадналост

Може да има и нетипична изява на заболяването, особено при новородени, деца или възрастни пациенти.

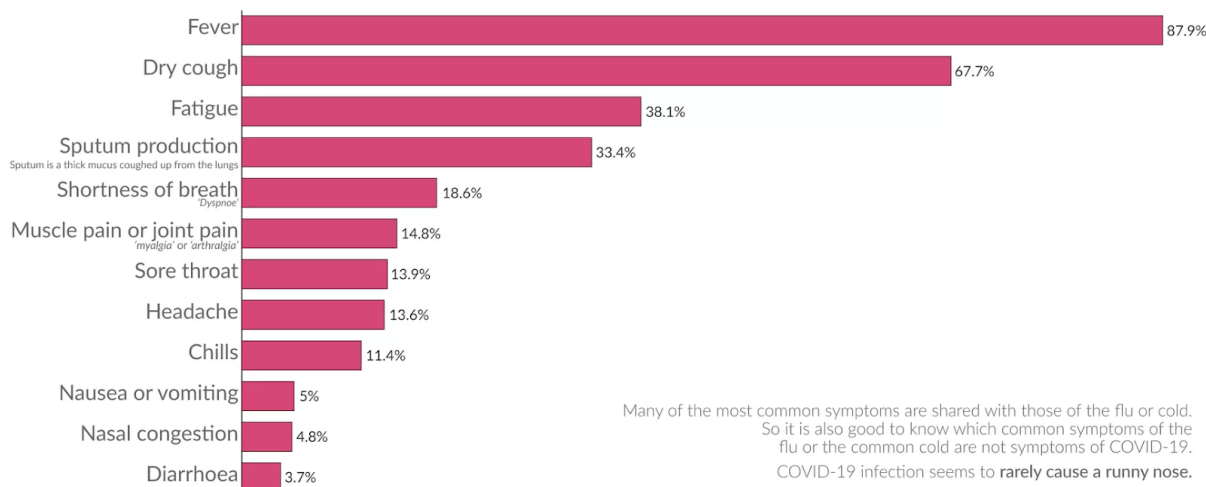
Атипични симптоми

- Втрисане
- Главоболие
- Конюнктивит
- Мускулна болка
- Кожни изяви - макулопапуларен обрив, уртикария, мехури, петехии, пурпура

The symptoms of coronavirus disease [COVID-19]

Our World
in Data

The most common signs and symptoms of 55,924 laboratory confirmed cases of COVID-19.
Reported from China in the period up to February 22, 2020



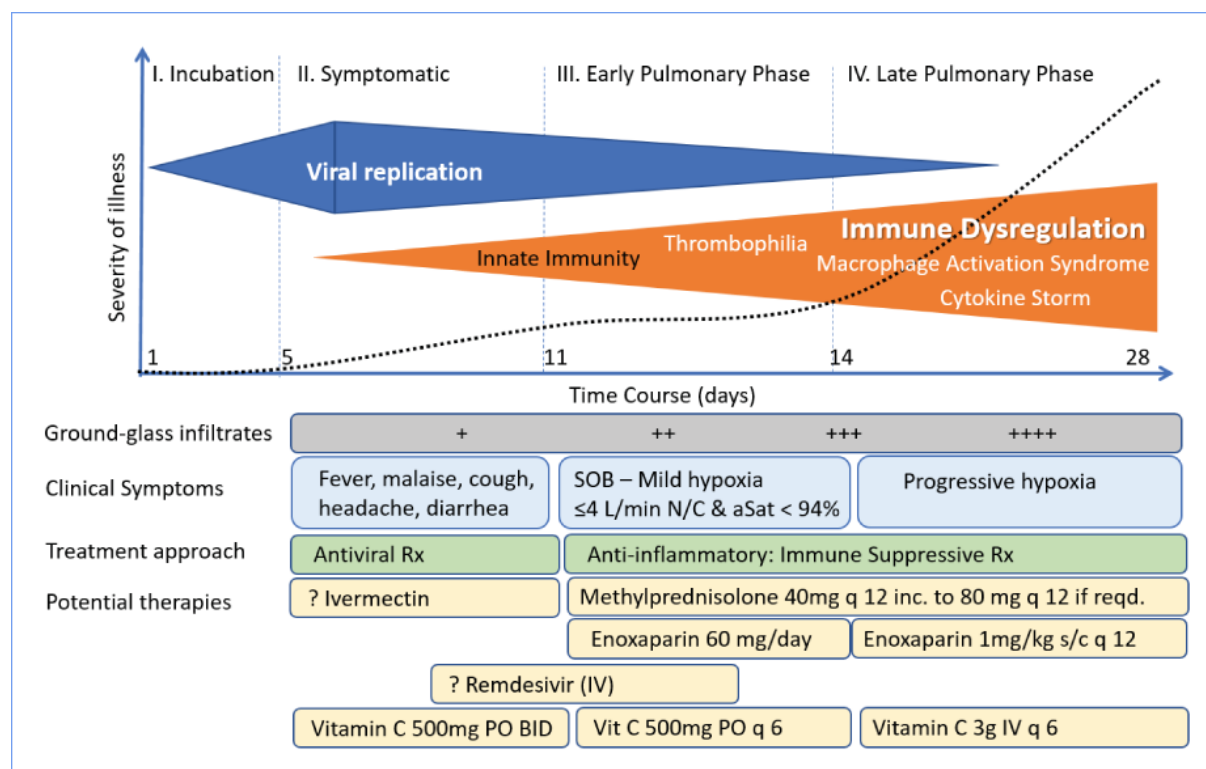
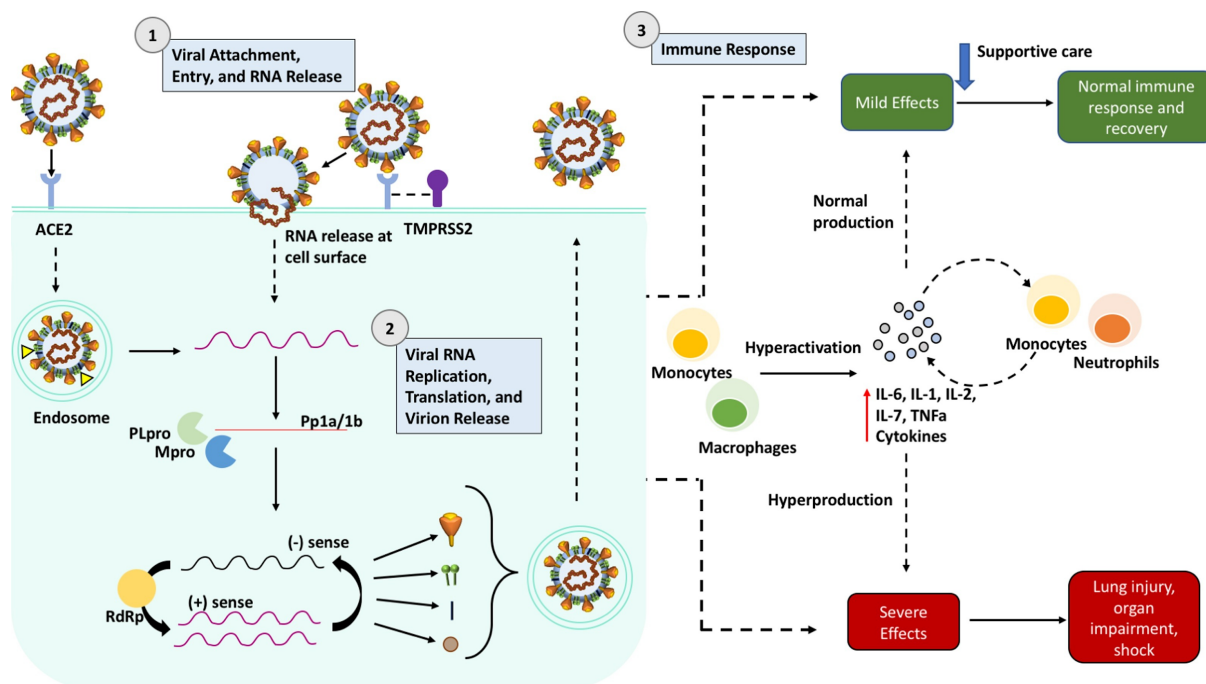
Data source: World Health Organization (2020). Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Symptoms in fewer than 1% are not shown.
OurWorldinData.org – Research and data to make progress against the world's largest problems. Licensed under CC-BY by the authors.

Типичен ход на заболяването

Заразяването става най-често при директен контакт по въздушно капков път. В редки случаи е възможно заразяване чрез контактни повърхности. SARS-CoV-2 се залавя за ACE рецепторите разположени в горния респираторен тракт и ендотелните клетки. В гърлото и назофаринкса вирусът се репликира, достигайки висока репликация малко преди и след началото на симптомите (Най-висока заразност). Активната вирусна репликация продължава за около 5 дни след началото на симптомите. Повечето инфекции са безсимптомни.

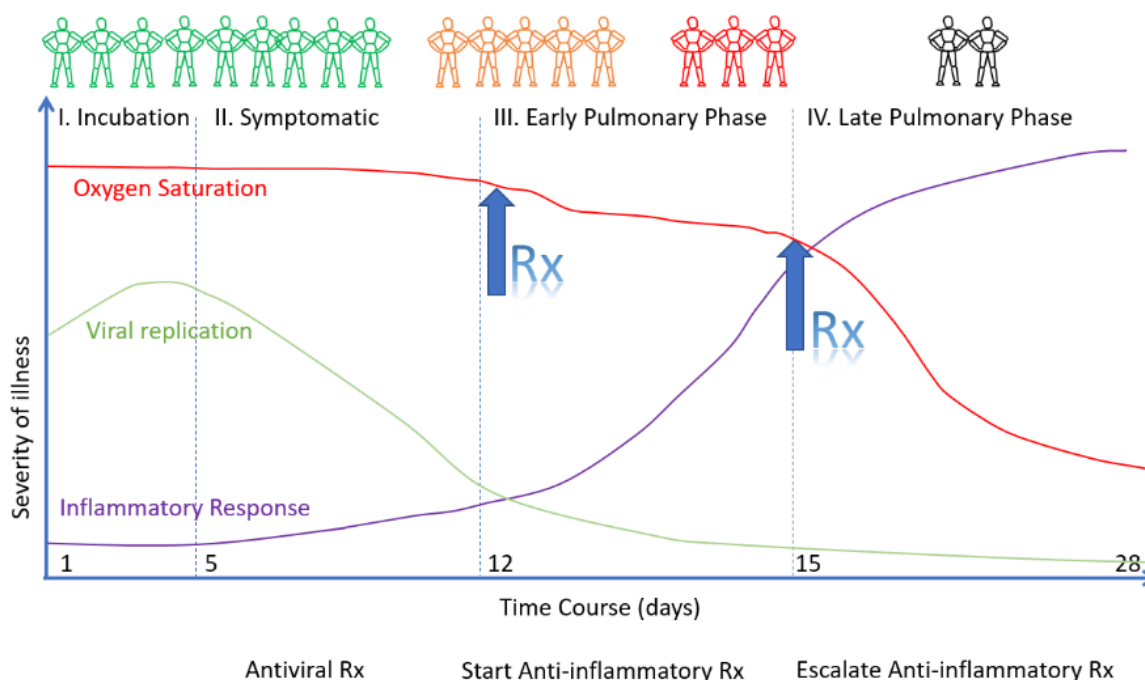
Пациентите със симптоми се оплакват от типичните за грип симптоми. Ходът на заболяването от началото на симптомите обикновено е лесно предвидим. Температурата трае около 12 дни, кашлицата около 19. Диспнеята започва около 5-7 ден от началото на симптомите, дихателната недостатъчност към 10 ден, механичната вентилация около 14 ден.

Около 20% от симптоматичните пациенти се нуждаят от болнично лечение. 20% от пациентите приети в болница, стигат до клиники по интензивно лечение.



Това е заболяване, влияещо се от лечение с кортикостероиди:

**ВАЖЕН Е ПРАВИЛНИЯТ МОМЕНТ ЗА
ЗАПОЧВАНЕ НА ТЕРАПИЯТА**



Правилният момент за започване на терапия с кортикостероиди е отбелязан със синя стрелка.

Патофизиология

През инкубационния и ранния симптоматичен период настъпва специфичен адаптивен имунен отговор, който води до елиминиране на вируса в назофаринкса. За жалост SARS-CoV2 има склонност лесно да се разпространява и в долните дихателни пътища и белия дроб, заради високата експресия на ACE-2 рецептори. При белодробната фаза вирусната репликация и товар намаляват, но настъпва увеличение на проинфламаторните цитокини.

Белодробната фаза се характеризира с началото на диспнея и хипоксия. Важно е да се помни, че пациентът може да има хипоксия с минимално дихателни симптоми. (happy hypoxia) Пневмонията при COVID се характеризира с възпаление на ендотела, водещо до тромбози и микроангиопатии на белодробните съдове. Наблюдава се инфилтрация с лимфоцити и макрофаги, които са свръхактивирани и са отговорни за "цитокиновата буря". Увреждането на ендотела и дисбаланса на вродената и адаптивната имунна система, с абератната активация на макрофагите има централна роля в патогенезата на усложнения COVID-19.

Ако пациентите, прогресират по белодробната каскада, заболяването по-трудно претърпява обратно развитие. Причините са:

1. Ранното лечение е ФУНДАМЕНТАЛНО за добрата прогноза.
2. Лечението в късната фаза на белодробната фаза може да налага използването на високи дози кортикостероиди и методи като плазмафереза. Пациенти в късната фаза може да имат необратими промени на белодробната тъкан с обширна фиброза.

Навременното лечение с кортикостероиди води до клинично, физиологично и радиологично подобрене при $\frac{2}{3}$ от пациентите. Те потискат отделянето на цитокини и намаляват свръх възпалението.

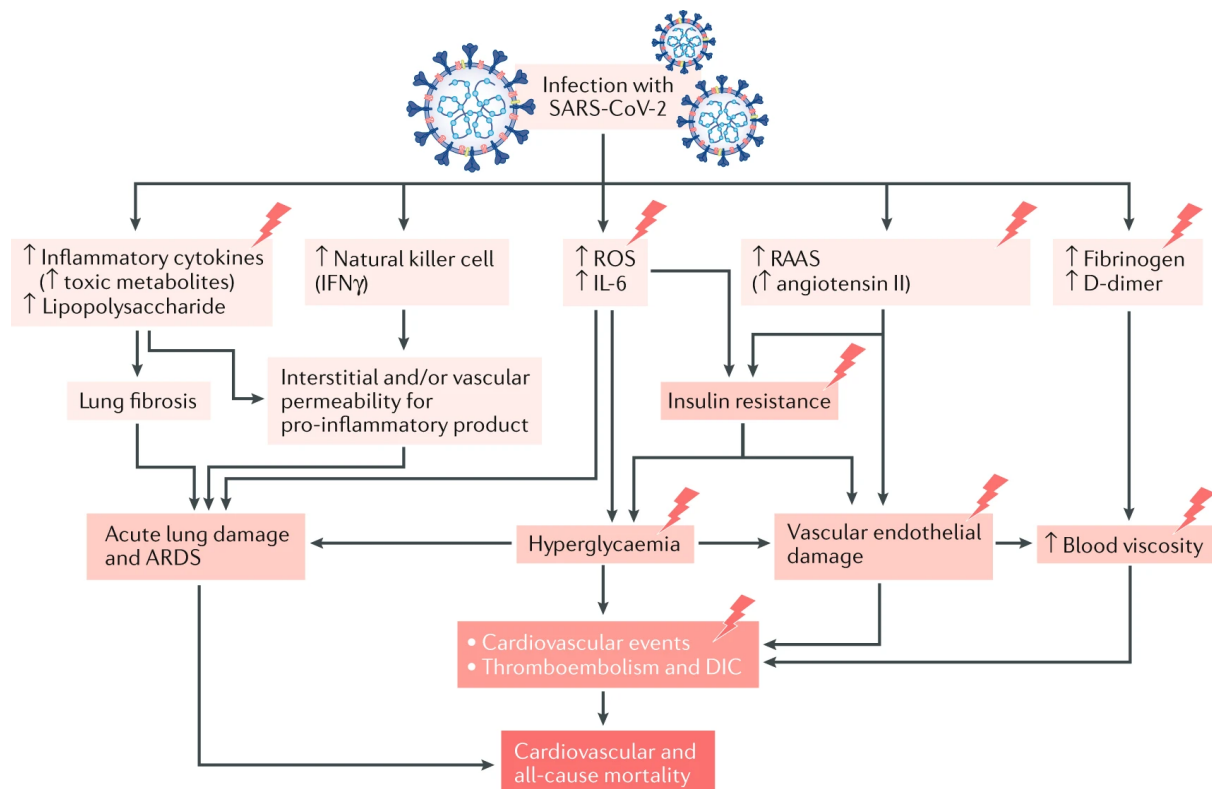
Освен, че вирусът води до свръх възпаление, се наблюдава и промяна на коагулацията и настъпва състояние на свръх съсирваемост. То се дължи на редица фактори, сред които увреждане на ендотела и свръхпроизводство на фактор Ха.

Разбирането за пулмоналната фаза на COVID-19 води до еднозначното и неоспоримо заключение, че три свързани патофизиологични процеса са водещи при заболяването и успешното лечение налага и трите да бъдат третирани, за да се намали смъртността и заболяемостта. Това включва:

1. Интерстициална пневмония, вследствие на инфилтрация с имунни клетки, свръх възпаление, вследствие на отделянето на проинфламаторни медиатори (кортикостероиди) и сериозно нарушение в микросъдовата циркулация (кортикостероиди, Витамин С, витамин В1)
 2. Състояние на свръх съсирваемост (Хепарин, стероиди и витамин С)
 3. Тези два процеса водят до несъответствие във вентилацията/перфузията.
- Резултатът е Хипоксия

Ангиопатията може да доведе до нарушение във функцията на редица органи и това обяснява част от атипичните презентации на COVID-19.

Проучванията установяват по-тежко протичане на COVID-19 при пациенти с диабет. COVID-19 може да доведе до хипогликемия и нужда от строг гликемичен контрол. Взаимодействайки си с други рискови фактори, хипергликемията може да модулира имунния отговор и възпалителния отговор, водейки до по-тежка протичане и възможен летален изход.



Отбелязаните с мълния механизми, които се стимулират при пациенти със захарен диабет тип 2 (T2DM).

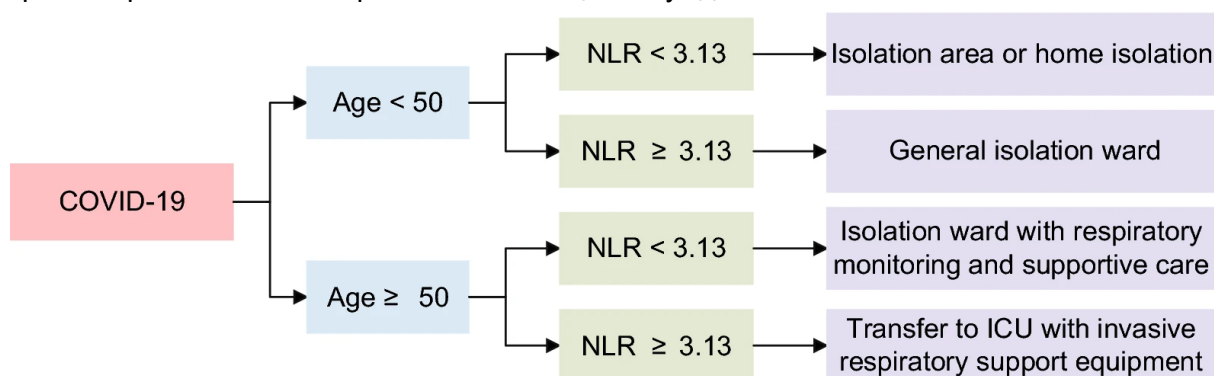
Лабораторни показатели

При приемане е желателно на болните да се назначат минимум:

- ПКК с ДКК
- CRP
- Феритин
- D-Димер
- aPTT
- LDH
- АКР при пациенти с дихателна недостатъчност

Интерпретацията на получените резултати:

- Наблюдава се слабо повишаване на левкоцитите, неутрофилия и лимфоцитопения при 80% от болните. Възможно е да има тромбоцитопения.
- Съотношението Неутрофили-лимфоцити е прогностично за протичането на заболяването. $NLR > 3.13$ самостоятелно е белег за по-тежко протичане на заболяването. Корелирайки NLR с възрастта на пациентите, може да прогнозираме нивото на грижа, от което ще се нуждаят.



[Neutrophil-Lymphocyte Ratio \(NLR\) Calculator](#)

- Високи стойности на CRP в началната фаза на заболяването са асоциирани със степента на белодробно засягане.
- CRP и феритин са тясно свързани с тежестта на заболяването. Феритинът има тенденцията да изостава спрямо CRP.
- Феритин над 400 ng/ml е индикация за започване на противовъзпалителна терапия. Стойности над 4400 ng/ml е диагностичен за MAS (Macrophage Activation Syndrome).
- Удължени стойности на aPTT, при липса на антикоагулантна терапия са прогностичен белег за тежко протичане на заболяването. Високите нива на aPTT не бива да са причина за въздържане от антикоагулантната терапия! На фона на силна възпалителна активност и високи нива на CRP, aPTT може да е удължено при наличие на свръх съсирваемост.
- LDH е един от най-важните прогностични маркери за белодробно ангажиране и по-тежко протичане на заболяването. Тежки инфекции и високи нива на цитокините водят до тъканна увреда и освобождаване на LDH.
- KAC

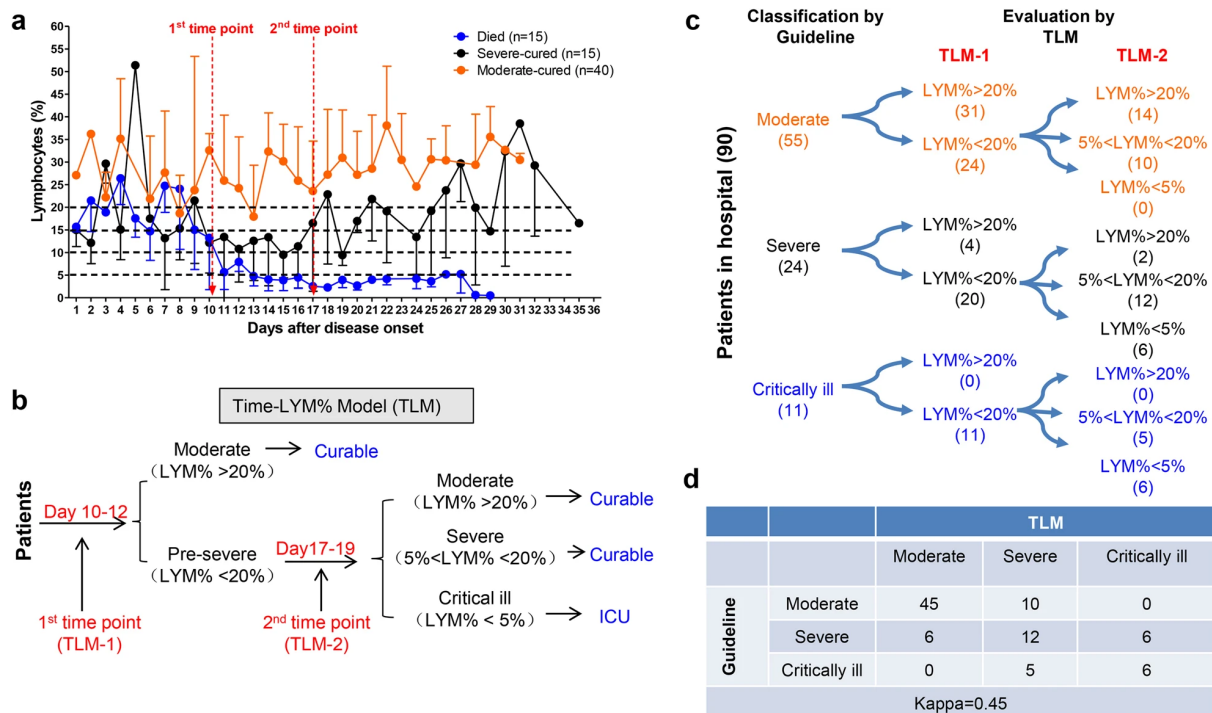
- Целим pO₂ между 60-80 mmHg, за млади пациенти между 80 и 100.

Изследвания в хода на лечението:

- ПКК и ДКК, прогресираща лимфоцитопения с неутрофилия е лош прогностичен белег
- CRP - растящ CRP е лош прогностичен белег. При рязко покачване е нужно е да се изключи бактериална инфекция. В комбинация с
- Феритин - поне 2 пъти седмично за вземане на навременни мерки при изразена цитокинова буря и следене на ефекта от приложената противовъзпалителна терапия. При нарастващи стойности е нужно тя да се усили.
- D-димер - Нужно е да се следи нивото поне веднъж седмично в хора на лечението или при рязко влошаване. Високи стойности са индикация за образуването на микротромбози и налагат интензифициране на антикоагулантната терапия.
- aPTT - за контрол на антикоагулантната терапия. Таргетното ниво е 0.2-0.4. Висока степен на възпаление, може да наложи увеличаване на дозата.
- LDH - Стойности над 500 са индикация за тежко протичане. Нормализирането на LDH е в тясна корелация с подобряването на находката при СТ.

Други тестове при пациенти в тежко състояние или клинична неяснота:

- Прокалцитонин - Стойности над 0.1 са индикация за наличие на бактериална инфекция и включване на антибиотик.
- ACAT, АЛАТ, ГГТ, билирубин - черният дроб може да бъде засегнат при по-тежко протичане
- Урея, креатинини - бъбреците може да бъдат засегнати при по-тежко протичане или продължителна хипоксия
- ИЛ-6 - при цитокинова буря стойностите се повишават. Може да се използва за прогнозиране хода на заболяването.
 - Желателно е изследването му при пациенти с високи кислородни нужди над 2/min. Стойности над 90 pg/ml са прогностични за бързо влошаване на дихателната функция и пренасочване към отделение с възможност за интензивна терапия.
 - Стойности над 25 pg/ml са прогностични с по-тежко протичане на заболяването
 - При стойности над 80 pg/ml, в комбинация с утежнено протичане на заболяването, е уместно да се обмисли приложението на Тоцилизумаб
 - Спадането на стойностите на IL-6 в немалка част от случаите е свързано с подобряване в клиничното състояние на пациентите
- Фибриноген - Повишен фибриноген е индикатор за възпаление на ендотела и по-лошо протичане на заболяването.
- Липиден профил - наблюдава се ниски нива на LDL и тотален холестерол. Хиполипидемията е асоциирана със сериозността на заболяването.
- [COVID-GRAM Critical Illness Risk Score](#)

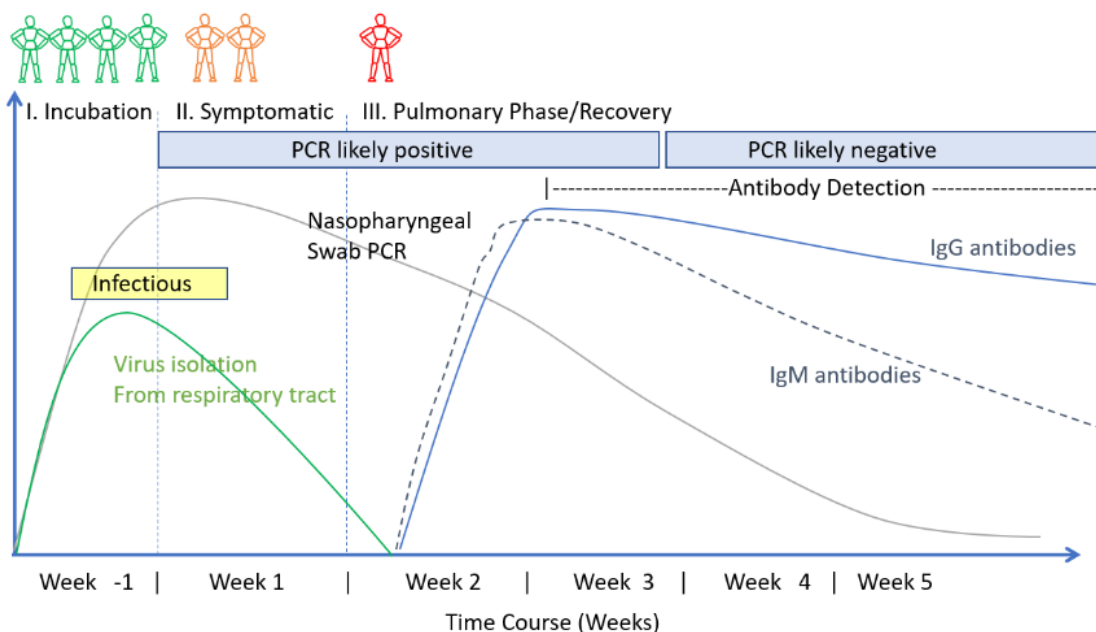


Лимфоцитопенията като прогностичен белег за протичането на заболяването.

Тестове за доказване на COVID-19

PCR

Заради специфики на ПСР теста, до 20% от пациентите стигащи до пулмонална фаза, ще са с негативен PCR. При начало на симптомите 60% от пациентите ще имат положителен PCR, Максималният процент позитивни тестове е 80% на 8 ден от началото на симптомите.



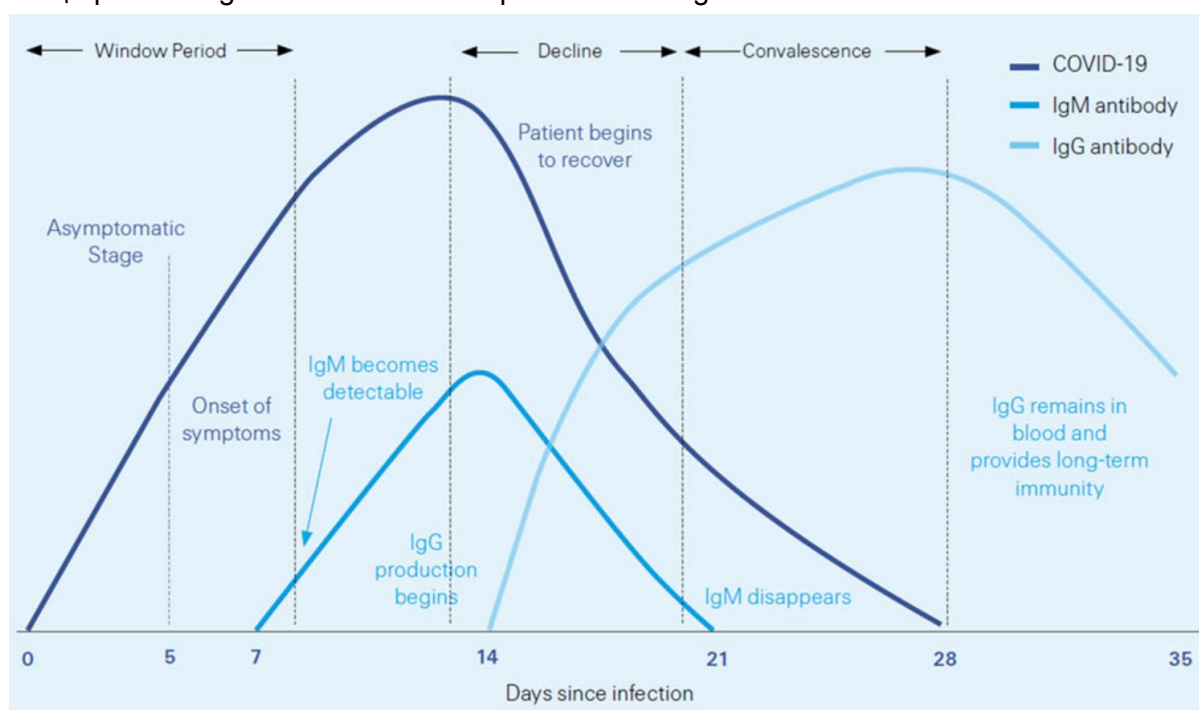
Антигенен тест

IgM са първата линия на защита на тялото. Те разполагат с 10 места за свързване към антигени, но се произвеждат в ограничено количество и се откриват само в кръвта и лимфата. Обикновено IgM се появява след 3-7 дни от началото на инфекцията.

IgG е с малък размер и разполага само с 2 места за свързване на антигени. Може да се произвежда в много по-големи количества и осигурява имунологична памет срещу бъдещи инфекции. Обикновено IgG се появява между 7-14 ден.

При наличието единствено на IgM най-вероятно заболяването е активно. При наличието на IgG и IgM има данни за начален имунитет. Наличието само на IgG не гарантира имунитет, но е знак за експозиция.

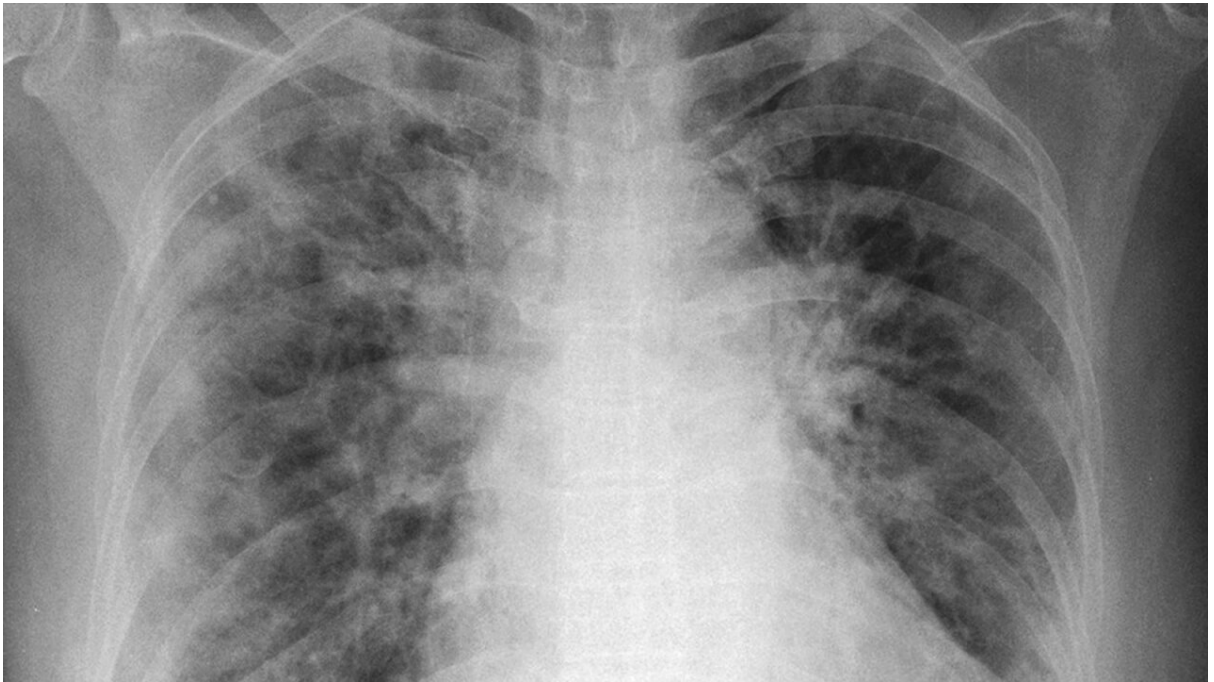
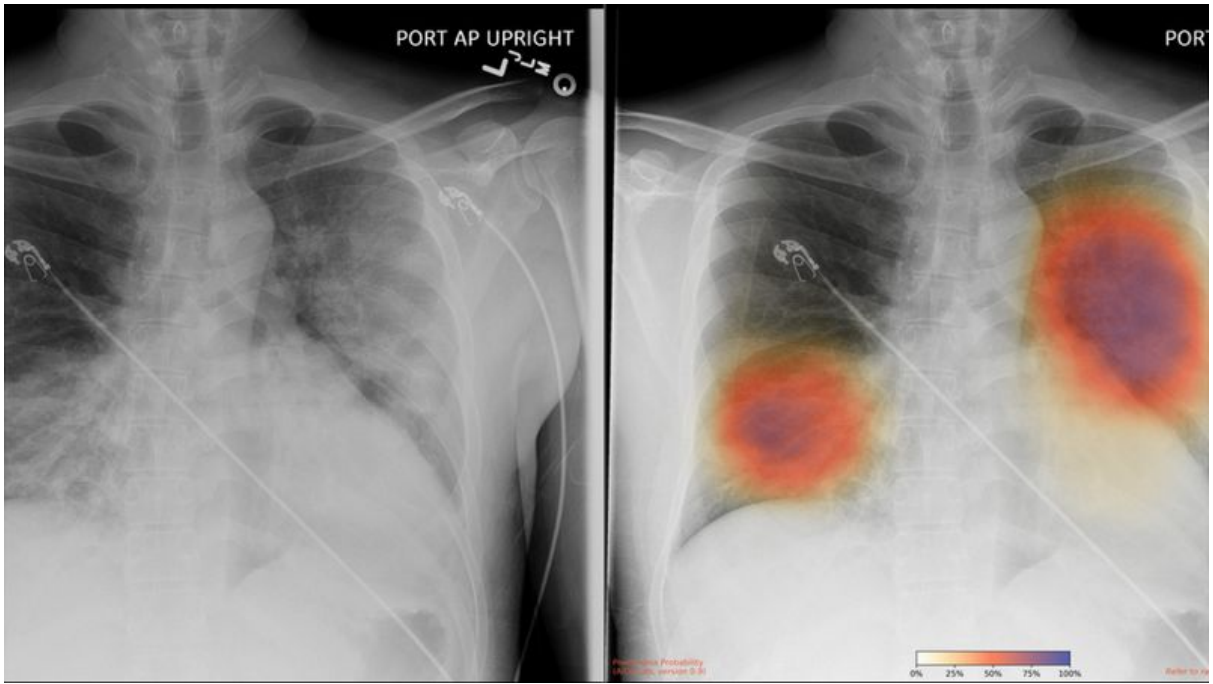
При първична SARS-CoV-2 инфекция IgM се открива 3-7 дни след началото на симптомите. Вторична SARS-CoV-2 инфекция се характеризира с повишаване на специфичните IgG антитела и повторна поява на IgM.



Образна Диагностика

Рентгенография на гръден кош

Типичната находка е двустранна интерстициална пневмония/огнища тип матово стъкло. Изолирани фокални инфилтрации правят диагнозата по-малко вероятна. Рентгенографията може да е нормална в началните фази и липсата на патогномични находки не изключва диагнозата.





Белодробна ехография (POCUS)

Ултразвуковата находка има отлична корелация с СТ при COVID-19. Има данни, че ултразвуковото изследване може да помогне при пациенти с високо клинично съмнение за диагнозата, но с негативен PCR, ако имат типична ултразвукова находка за COVID-19. При умения за работа с ултразвук и труден достъп до СТ, е възможно да се използва POCUS, за да се направи диагнозата и да се изключат други белодробни заболявания. Но на този етап препоръката е POCUS да не се използва за скрининг на пациенти за COVID-19.

[Lung Ultrasound in COVID-19 - English](#)

[Lung Ultrasound for Pulmonary COVID-19](#)

ЕКГ

Всеки пациент при приемане се нуждае от ЕКГ, с цел скрининг за съпътстващи заболявания и като изходно изследване. Нарастват сведенията за миокардно ангажиране при пациенти с COVID-19.

Степен на заболяването

Степен	Симптоми
Леко заболяване	Симптоматични пациенти, без данни за вирусна пневмония или хипоксия. Без находка при образна диагностика.

Умерено заболяване	Пациент с клинични данни за пневмония (температура, диспнея, тахипнея), но без данни за тежка пневмония, включително SpO ₂ >90%.
Тежко заболяване	Пациент с клинични данни за пневмония (температура, диспнея, тахипнея) плюс един от следните показатели: • ДЧ>30/минута • тежък дихателен дистрес • SpO₂ < 90%. Някои пациенти могат да нямат симптоми или клинични знаци, но находката на образна диагностика разкрива тежко засягане на белия дроб и типични лезии.
Критично болен	Пациент с: • Дихателна недостатъчност • Шок • Мултиорганна недостатъчност

Мултисистемен възпалителен синдром

Подозираме при:

- Температура от над 38 градуса за повече от 24 часа
- Лабораторни данни за възпаление

Увеличени	Намалени
CRP, LDH, Procalcitonin, D-Dimer, IL-6, ESR, Neutrophils, Ferritin	Лимфоцити, Тромбоцити, Албумин, Серумен Натрий

- Данни за тежко клинично засягане, изискващо хоспитализация със засягане на повече органи - CCC, отделителна, дихателна, гастроинтестинална, нервна система, хематологични и кожни промени.

Лечение на пациенти с COVID-19

Леко заболяване (лечение в къщи)

1. Витамин С 500 mg BID
2. Цинк 75-100 mg/ден
3. Мелатонин 10 mg вечер при нужда
4. Витамин D3 2000-4000 iu/ден
5. Ivermectin 0.2 mg/kg - на 1 и 3 ден
6. Аспирин - 75-325 mg/day (освен при контраиндикации) - Има противовъзпалителни, антитромботични и противовирусни действия.
7. Витамини от група В
8. Препоръчително е мониторирането на пациентите с домашен пулсоксиметър, независимо от техните ограничения. Препоръчително е да се правят няколко измервания на ден. SpO₂<94 е индикация за консултация.

- Уредът се поставя на средният пръст или показалецът
- Само стойности, получени заедно със силен пулс са валидни.
- Уредът се използва между 30-60 секунди
- Не трябва да се използва лак за нокти
- Крайниците трябва да са топли
- Хипоксията е белег за напреднала белодробна фаза. Целта е да започнем противовъзпалителна терапия преди това!

Умерено заболяване (лечение в болница)

1. Витамин С 500 mg 12h - IV или PO

Комбинацията на стероиди с витамин С е ключова. И двете съставки имат синергичен противовъзпалителен ефект. Витамин С предпазва ендотела от оксидативен стрес. Освен това увеличава отделянето на интерферон.

Кортикостероидите потискат отделянето на интерферон, основен антивирусен протеин в тялото.

2. Thiamine 160 mg IV, 12h за първите 2 дни - Високи дози оказват ефект върху имунната система.
3. Pyridoxine hydrochloride 100 mg IV, 12h за първите 2 дни - Високи дози оказват ефект върху имунната система.
4. Цинк 75-100 mg/ден
5. Мелатонин 10 mg вечер при нужда
6. Витамин D3 2000-4000 iu/ден
7. Ivermectin 0.2 mg/kg - на 1 и 3 ден
8. Витамини от група В
9. Nadroхарарin/Епохарарin 60mg sc OD. При високи стойности на D-Dimer и увеличаващ се D-димер увеличават дозата на 60 mg sc 12h.

Нискомолекулярните хепарини имат допълнителни ефекти освен антикоагулаианта, които имат позитивен ефект при пациентите с COVID-19.

- i. Противовъзпалителен ефект
- ii. Инхибиция на хистоните
- iii. Инхибиция на навлизането на вируса в клетките
- iv. Въздействат върху цитокините
- v. Въздейства върху миграцията на левкоцити

Поради острия недостиг на нискомолекулярни хепарини е възможна употребата на нефракциониран хепарин.

- vi. Профилактична доза
 1. 5000 UI SC TDS
 2. >100kg: 7500 UI SC TDS
- vii. Терапевтична доза
 1. 80 UI/kg IV болус, след това продължителна инфузия от 18 UI/kg/Час **ИЛИ**
 2. 5000 UI IV болус, след това продължителна инфузия от 13 00 UI/Час
- viii. **Следете aPTT** и коригирайте дозата

- ix. Тромбоцитопения под 100 е индикация за прекратяване на терапията
- x. Може да настъпи кървене навсякъде при пациенти на хепарин. Всяко необяснимо спадане на хематокрита, кръвното или друг симптом, който няма връзка с основното заболяване, налага изключване на хеморагия.

10. Кортикостероиди

Methylprednisolone - Това е предпочитаният кортикостероид. По фармакокинетични данни има по-добра белодробна пенетрация.

- i. 40 mg PO в схема - 5 сутрин, 3 на обед, 2 вечер при засягане на дроба под 5 процента и CRP < 30
- ii. 40 mg IV BD
- iii. 80-125 mg - При влошаващо се състояние на пациенти и растящ CRP. Със спадането на CRP намаляваме дозата постепенно.

Dexamethasone - избягвайте приложението му при пациенти с диабет. Има по-силен хипергликемичен ефект.

- iv. 4 mg IV BD за 5-10 дни.
- v. 8-12 mg BD - При влошаващо се състояние на пациенти и растящ CRP. Със спадането на CRP намаляваме дозата постепенно.

[Steroid Conversion Calculator](#)

При пациенти без данни за мултисистемно засягане (D-димер, чернодробни, бъбречни, панкреатични и сърдечни биохимични маркери в норма) и предимно белодробно засягане, е възможно приложението на инхалаторни КС. Това позволява редуциране на дозата на системните КС и техните странични ефекти.

- vi. Pulmicort 0.5mg/2ml BD
 - 1. След инхалация проветрявайте помещението, поради образуването на голям брой аерозоли.

11. Remdesevir

- a. Препаратът е индициран при пациенти с влошаващо се клинично състояние, при които е изключено наличието на цитокинова буря или вторична бактериална инфекция чрез лабораторни изследвания и съпоставка с клиничното състояние - афебрилни пациенти с растяща кислородна консумация на фона на адекватна антикоагулация, кортикостероидна терапия (120 mg метилпреднизолон 12 mg дексаметазон за 24 часа) и антибиотично покритие.
- b. Подходящо е приложението на препарата във възможно най-ранната фаза на заболяването. При пациенти на механична вентилация няма особена полза.
- c. Схема на приложение
 - i. Първи ден - 200 mg
 - ii. Следващите 4 дни - 100 mg
- d. Странични ефекти - Ремдесевир може да доведе до гастроинтестинални симптоми, покачване на трансаминазите и увеличено протромбиново време (с нормален INR), както и реакции на свръхчувствителност. Чернодробните показатели и протромбиновото време трябва да бъдат проверени при всеки пациент преди започване на терапията. Покачват

на ALT 10 пъти е индикация за спиране на терапията, както и симптоми за чернодробно възпаление.

Степен на заболяването	Препоръка
Хоспитализиран пациент, нуждаещ се от кислород	Remdesevir и кортикостероид
Хоспитализиран пациент, нуждаещ се от кислород чрез HFNC или NIV	Remdesevir и кортикостероид
Хоспитализиран пациент на механична вентилация	Кортикостероид

12. Реконвалесцента плазма - Не се препоръчва!!!

Плазмената терапия е най-ефективна, ако се приложи до 14 ден от началото на заболяването. Според най-новите проучвания РП има смисъл да се прилага до 14 ден, когато вирусът все още е в организма, но във втората фаза, когато доминират нарушенията в кръвосъсирването, е по-добре да се прилага обикновена, прясно замразена плазма. **Противопоказно е приложението на плазма при пациенти с данни за цитокинова буря! Наличието на големи количества антитела срещу SARS-CoV2 може да влоши състоянието на пациента, чрез активация на имунни клетки и отделяне на допълнителни проинфламаторни цитокини.**

Индикации за приложение

- i. Лабораторни изследвания преди приложението
 1. Титър на антитела срещу SARS-CoV2
 - a. Висок титър на антителата показва напреднало заболяване и е контраиндикация за приложение на плазма.
 2. IL-6 > 80 pg/ml е индикация за цитокинова буря и **абсолютна контраиндикация за приложение**
- ii. Данни за тежка пневмония плюс един от следните фактори:
 1. Възраст над 60
 2. Имунодефицит
 3. Диабет
 4. Високо КН
 5. Коронарно сърдечно заболяване
 6. ХОББ
 7. Лимфоцити <0.8 × 10⁹/L
 8. LDH > 250 U/L
 9. D-dimer >1 µg/mL
 10. Ferritin > 300 µg/L

Схема на приложение

- iii. Премедикация – кортикостероид и противоалергичен медикамент – 30 мин. преди трансфузията – ½ амп. алергозан и 40 мг метилпреднизолон, разтворени в 100 мл физиологичен разтвор.

- iv. Първи сак 200 мл
- v. Втори сак 200 мл 24-48 часа след първия сак:
 1. При тежка пневмония и липса на подобрение
 - a. Постоянно висока температура
 - b. Висока кислородна консумация
 - c. Затруднено дишане
 2. Пациентът е в критично състояние
- vi. Трети сак 200 мл, при нужда, минимум 48 часа след втория

Възможни усложнения

- vii. Алергични реакции
- viii. TRALI – transfusion associated acute lung injury
- ix. TACO – Transfusion-associated circulatory overload
- x. Риск от вирусни инфекции, предавани по кръвен път
- xi. ADE – Antibody dependent Enhancement of infection
- xii. HLA – имунизация и късни автоимунни реакции

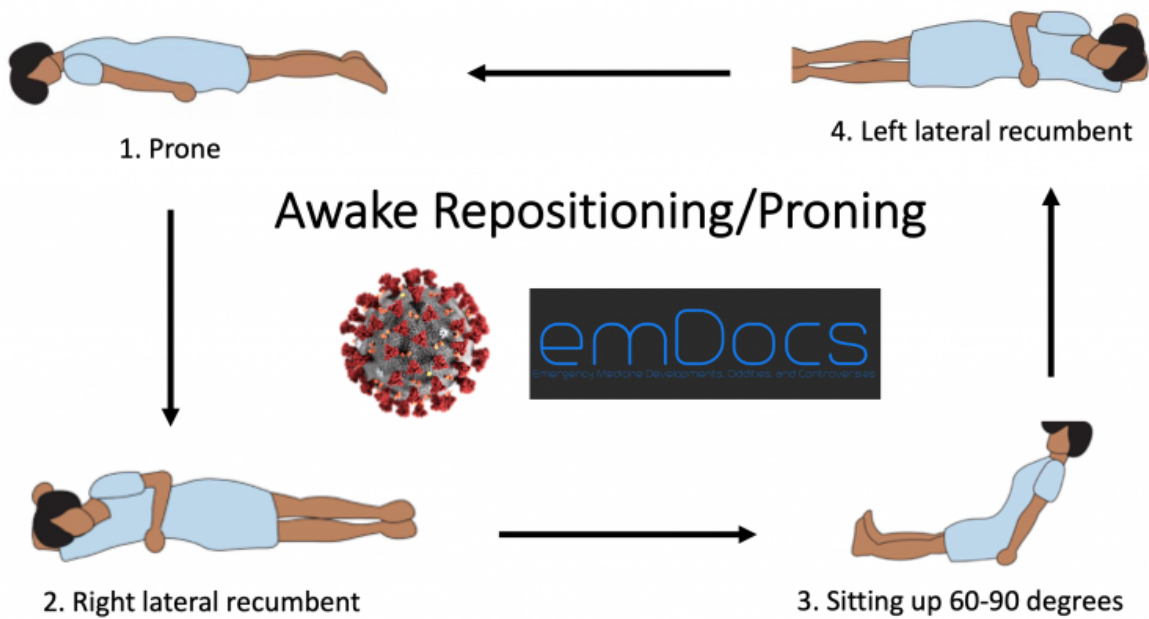
Кислородотерапия

Цел - сатурация 94-96% при влошени пациенти, 88-92% при хронична белодробна болест

Алгоритъм за действие - Ескалирайте терапията ако сатурацията, ДЧ или дихателното усилие не се подобряват.



Позиция по корем - Ако е възможно, поставяйте пациентите по корем във всяка една стъпка от алгоритъма. Поставянето по корем води до временно подобрение на сатурацията. Трябва да се приема като процедура за “печелене на време”, а не като терапевтична манипулация.



		PTP	Blood flow
Supine position			
Ventral lung Dorsal lung	Ventral alveolus (overdistended) Dorsal alveolus (collapsed)	+ + + - - -	
Prone position			
Dorsal lung Ventral lung	Dorsal alveolus (decreased collapse) Ventral alveolus (decreased overdistention)	+ -	

Помисли за интубация при пациенти

- С максимална неинвазивна вентилация, SpO₂<85-88% и данни за респираторен дистрес - тахипнея и неспокойствие
- С максимална неинвазивна вентилация SpO₂<80%
- Неспособност за поддръжка на SpO₂/FiO₂ над 150, без спад на ДЧ, с употребата на допълнителна мускулатура, покачваща се FiO₂, FiO₂>80% по време на терапията с CPAP
- PaCO₂>45
- Загуба на защитния рефлекс на дихателните пътища
- Кардиак арест
- Кървене от дихателните пътища, повръщане, обилна секреция

Употреба на CPAP/BiPAP

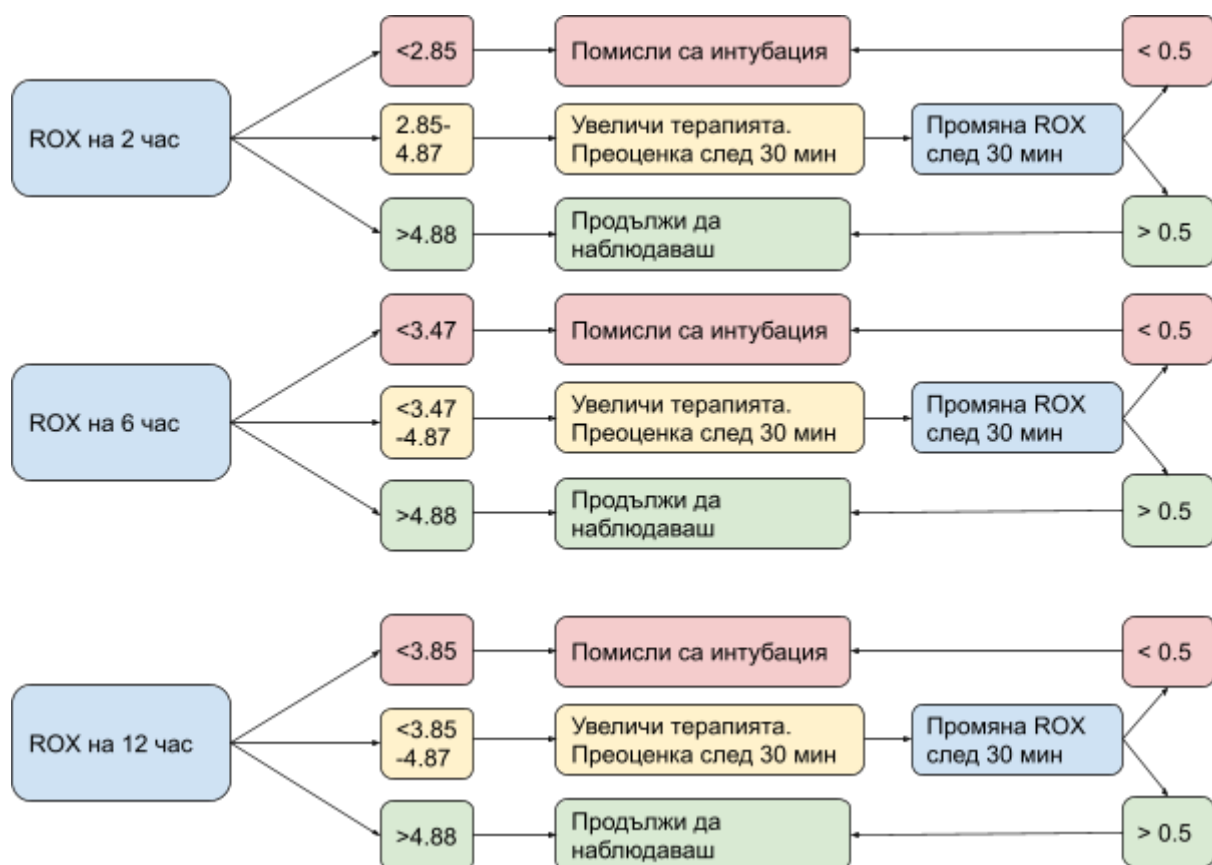
1. Започни терапия с налягане 7-8 cm H₂O и FiO₂ - 60%
2. Ако след 1 час ДЧ>20 и SpO₂<94% - увеличи с 2 cm H₂O до 15 cm H₂O и FiO₂ 100%
3. Когато пациентът се стабилизира намали FiO₂, за да поддържаш SpO₂ > 92%
4. Премини към по-прост метод за кислородна терапия когато ДЧ<20, FiO₂<40%, Налягане < 8 cm H₂O и SpO₂>94%

ROX индекс

Употребата на HFNC или CPAP/BiPAP може да доведе до ненужно отлагане на интубацията и по-лош изход за пациента, поради дихателна умора. ROX е първият проспективно валидиран и приет критерии за остра дихателна недостатъчност.

ROX е отношението на SpO₂/FiO₂ към RR - (SpO₂/FiO₂)/RR

$$\text{ROX Index} = \frac{\text{SPO}_2/\text{FIO}_2}{\text{Respiratory Rate}}$$



Груба представа за **PaO₂** може да получим от стойностите на сатурацията:

SpO ₂ (on monitor)	Calculation for PaO ₂	Resultant PaO ₂ range
100%-90%	Decrease PaO ₂ by 4 mmHg for every single percent reduction in SpO ₂	100-60 mmHg
90%-80%	Decrease PaO ₂ by 1.5 mmHg for every single percent reduction in SpO ₂	60-45 mmHg
<80%	Divide SpO ₂ by 2 to reach to a PaO ₂ level	40 mmHg and downward

Стойността на **FiO₂** според типа устройство е:

Устройство	Поток	FiO ₂
Назална канюла	1 L/Min	21-24%
	2 L/Min	25-28%
	3 L/Min	29-32%
	4 L/Min	33-36%
	5 L/Min	37-40%
	6 L/Min	41-44%
Маска	6-10 L	35-60%
Non-rebreathing Маска	6 L/Min	60%

	7 L/Min 8 L/Min 9 L/Min 10-15 L/Min	70% 80% 90% 95-100%
Вентури маска	4-8 L/Min 10-12 L/Min	24-40% 40-50%

Терапевтични подходи при цитокинова буря

Клинична картина

- Фебрилитет над 38.5, който трудно се повлиява от антипиретици - прилагат се големи дози венозен Paracetamol без особен ефект. Възможно е фебрилните периоди, да се редуват с периоди с нормална температура
- Фебрилно-интоксикационен синдром със силна отпадналост, гадене, ставно-мускулни болки

Поведение

При съмнение за започваща цитокинова буря (рязко клинично влошаване, покачващи се кислородни нужди, налагащи интензивно лечение, трудно повлияваща се температура, промяна в кръвните показатели - покачващ се феритин, IL-6) е възможно да се приложат следните терапии за модулация на имунния отговор:

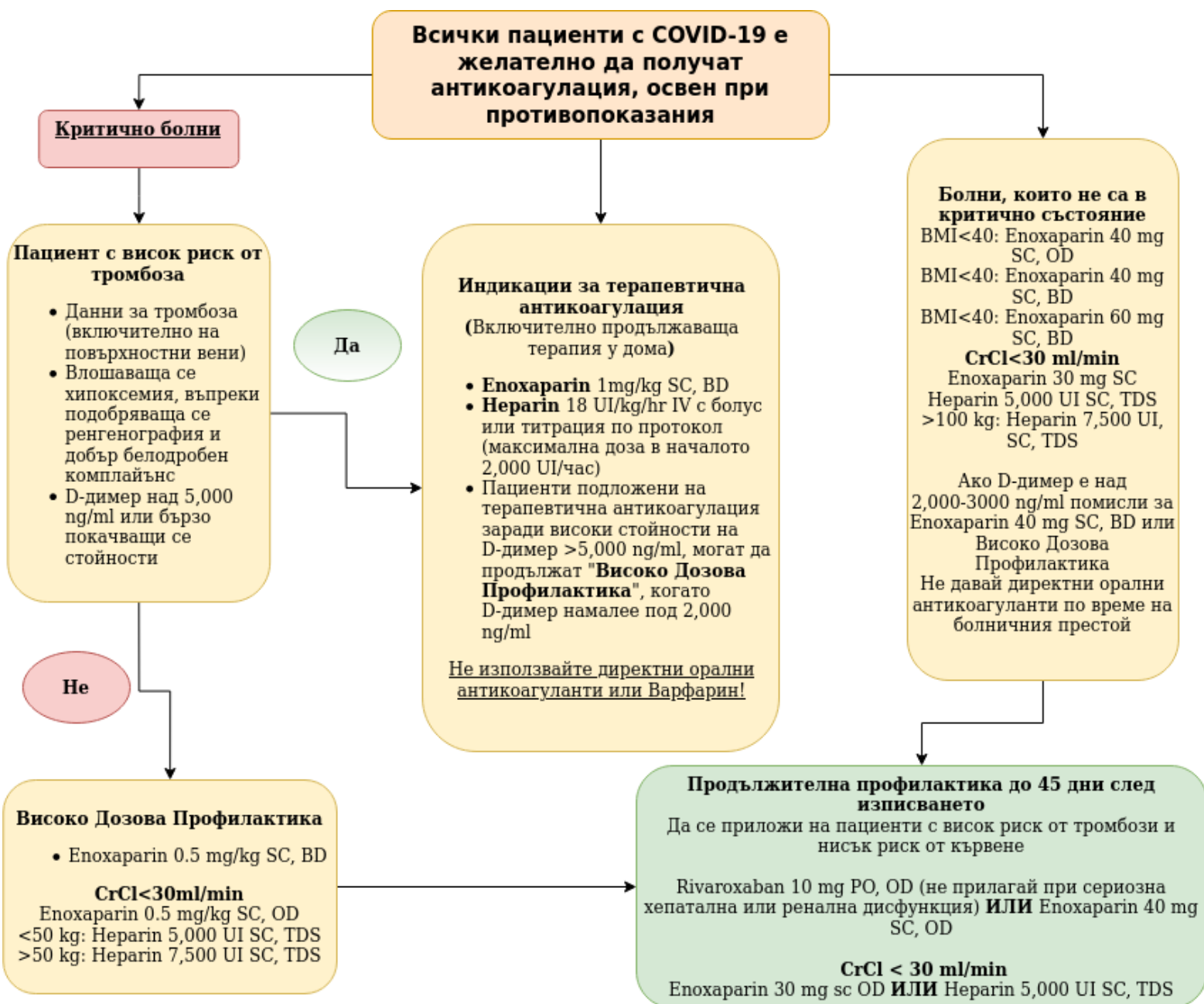
1. Vitamin B1 - Thiamine 160 mg IV, 12h. Високи дози оказват ефект върху имунната система.
2. Vitamin B6 - Pyridoxine hydrochloride 100 mg, 12 h - Високи дози оказват ефект върху имунната система.
3. Vitamin C 1g 8h - Високи дози оказват ефект върху имунната система. Оралната абсорбция е ограничена, заради транспортен механизъм, който се насища.
4. Високи дози Methylprednisolone - 250 - 500 mg / ден
5. Ivermectin 0.2 mg/kg - два приема през 48 часа разстояние
6. **Tocilizumab 4-8 mg/kg - Анти IL-6 рецепторно антитяло**
 - a. Подходящи кандидати за този тип терапия са пациенти със [SOFA](#)<3
 - b. Клинични критерии за започване на терапията
 - i. Хоспитализирани пациенти с бързо повишаваща се кислородна консумация
 - ii. Данни за обширно засягане на дробар на СТ, УЗ или рентген
 - iii. SpO2 < 93% и/или PaO2/FiO2 < 300 mgH
 - c. Лабораторни критерии за започване на терапията
 - i. CRP > 75 mg/L
 - ii. Феритин > 300 µg/L, удвояващ се в рамките на 24 часа
 - iii. Феритин > 600 µg/L и LDH >250 U/L
 - iv. D-Dimer > 1 µg/mL
 - v. IL-6 > 80 pg/mL
 - d. Препаратът е относително безопасен, но води до силна имуносупресия и е нужно включването на профилактичен антибиотик:
 - i. Meropenem 1g IV - 3 пъти на ден за 10 дни

- е. По време на приложението могат да настъпят типичните за биологични продукти странични ефекти.
- 7. Високи дози IVIG - Високи дози IVIG имат имуномодулиращ ефект. Страничните ефекти са редки, но могат да бъдат сериозни! Нужно е да се събере повече информация. -
 - а. Immunovenin 5% - Имуновенин не е специфичен имуноглобулин и няма специфична антивирусна активност спрямо SARS-CoV2. Мястото му в лечението е при фазата на системна инфламаторна реакция. Ползват се имуномодулаторните му ефекти. В тази фаза пациентите са отговорили с високи нива на антитела, които формират комплекси с вирусните частици, с различно ниво на сатурация. Част от тези комплекси навлизат в клетките с имуноглобулинови рецептори и по този начин промотират вирусната репликация и вирусния товар. Прилагането на имуновенин води до конкурентно ангажиране на имуноглобулиновите рецептори и редуция в гореописаните нежелани събития. Ангажирането на имуноглобулиновите рецептори на макрофагите от друга страна, редуцира тяхната активност свързана с продукция на цитокини. Така неспецифичния хиперимунен серум влиза в ролята на имуномодулатор. Вероятно най-изразен ефект това лечение би имало при пациенти с косвени данни за MAS(синдром на макрофагеална активация).

Тежко заболяване (Лечение в интензивно отделение)

Трансфер в болница с възможност за интензивно лечение на пациенти. При липса на легла в интензивните отделения, може да се наложи терапия на тежко болни пациенти да се случва в рамките на отделението. При наличие на нужната апаратура първо средство на избор е високо поточната кислородна терапия. При неуспех, може да се опита с CPAP/BiPAP, преди да се пристъпи към интубация.

Антикоагулация на хоспитализирани пациенти с COVID-19

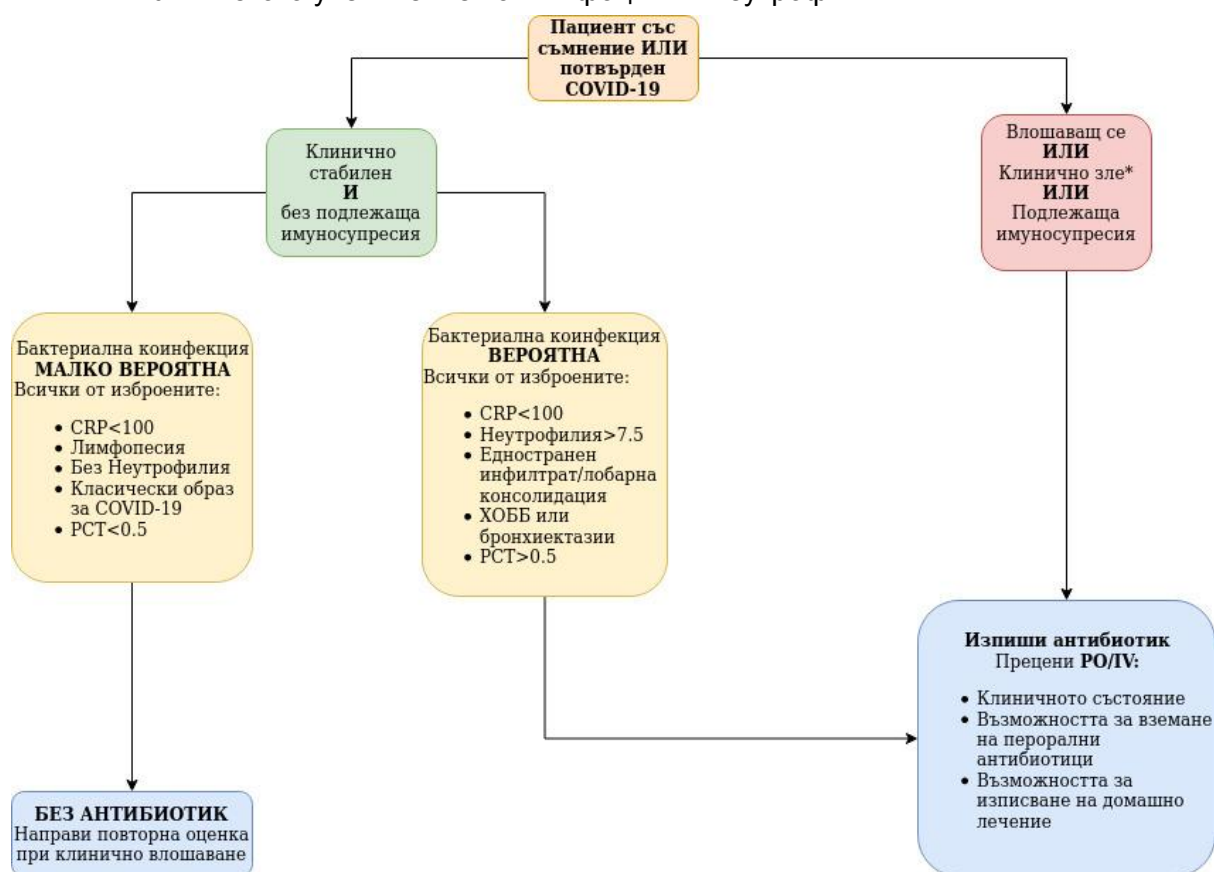


Други съображения при лечение на пациентите с COVID-19

- Поддържайте ЕУВОЛЕМИЯ. Това не е кардиогенен пулмонален оток. Заради дългата симптоматична фаза с грипозни симптоми (6-8 дни), пациентите може да са дехидратирани. Препоръчителна е внимателна рехидратация с балансиран разтвор, водена от неинвазивен мониторинг на хемодинамичните показатели. Диуретиците са противопоказни, освен при явни симптоми на обемно претоварване.

2. Широкоспектърен антибиотик при съмнение за бактериална инфекция. Препоръчително е изследването на прокалцитонин и вземането на култура за микробиология. Моля използвайте антибиотиците разумно. Има недостиг на този тип медикаменти, а неразумната им употреба ги направи безполезна. **72% от пациентите с COVID получават широкоспектърен антибиотик, въпреки че доказана бактериална коинфекция има само при 7% от тях.** Комбинацията от широкоспектърни антибиотици и потисната имунна система е предпоставка за развитие на микози! Използвайте маркерите на възпаление, клиничните данни и прокалцитонин за вземане на решение. Данни за съпътстваща инфекция са:

- Множество белодробни лезии
- Обилна жълтеникава бронхиална секреция
- Повишаване на температурата, поради причина различна от изостряне на вирусната инфекция
- Рязкото увеличение на лимфоцити и неутрофили



* Характеристика на клинично влошаване:

- Покачващ се FiO2 или FiO2>40%
- RR>30
- Влошаваща се хипоксия
- Умора или объркване
- Хипотензия
- ОБН

Използвайте клинична преценка. Списъкът дава само насоки!!!

Изолирана промяна в PCT или CRP, без промяна в клиниката не налага непременно включване на антибиотик или промяна в терапията!

Избор на антибиотик за лечение на пациенти с индикации за терапия

Антибиотици за лечение на пневмония придобита в общността

- Орални антибиотици при леко протичаща пневмония, при която няма голям риск от резистентност
 - Unasyn: 375 mg x3
- Интравенозни антибиотици при умерено протичаща пневмония
 - Unasyn: 1 g IV x3
 - Clarithromycin: 500 mg IV x3
 - Cefuroxime: 750 mg IV x3 (увеличи до 750 mg x4 или 1.5 g x3 или x4 **СЪС**)
 - Clarithromycin: 500 mg IV x2
- При тежка пневмония или несъвместимост с другите опции
 - Meropenem 1g x3
 - Levofloxacin: 500 mg IV x1 или x2 (Отчитайте опасността от приложението на флуорхинолоните)

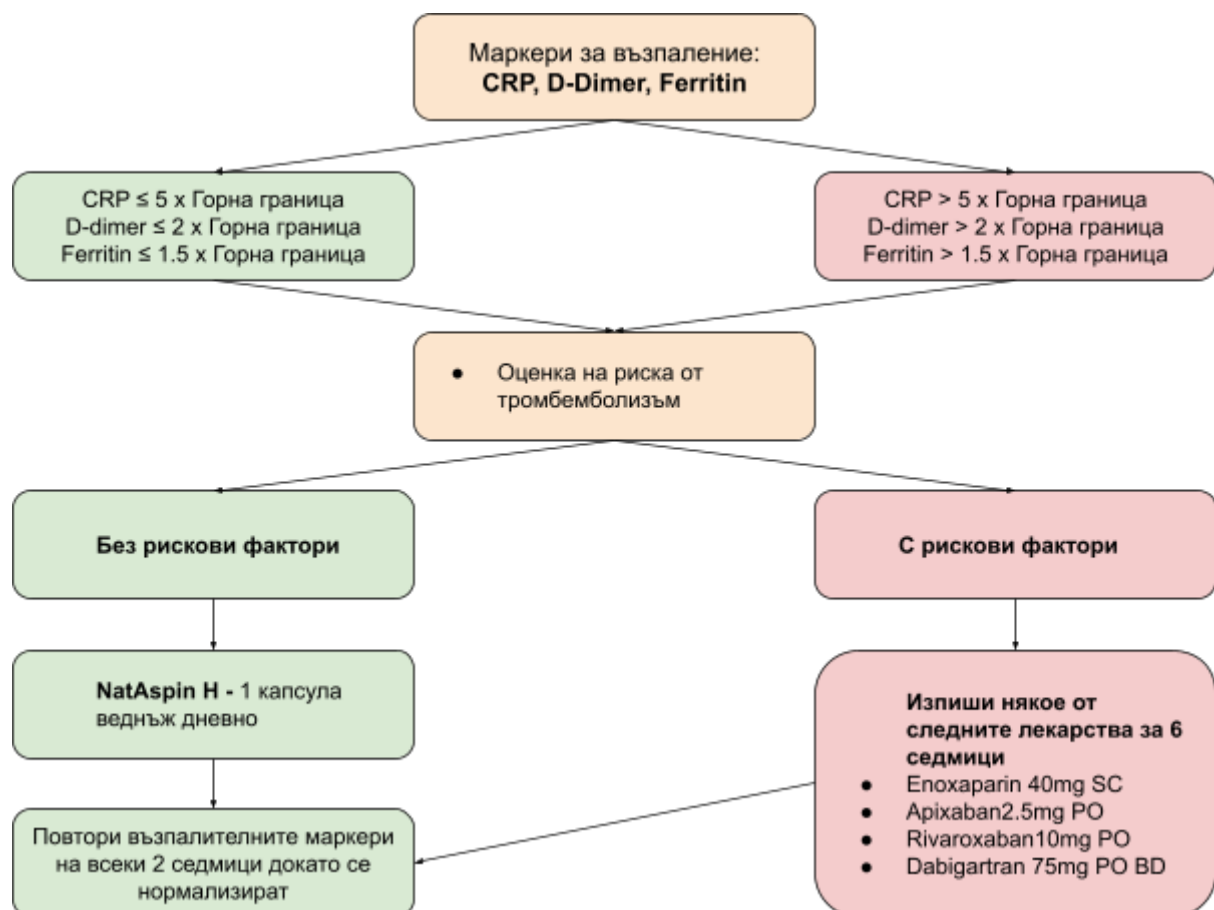
Антибиотици за лечение на пневмония придобита по време на болнично лечение

- Орални антибиотици при леко протичаща пневмония, при която няма голям риск от резистентност
 - Doxycycline 200 mg PO на първия ден, след това 100 mg веднъж дневно. Doxycycline е предпочитан поради допълнителния антивирусен и противовъзпалителен ефект.
- Интравенозни антибиотици при умерено протичаща пневмония
 - Ceftriaxone 2g 24h
- Интравенозни антибиотици при тежко протичаща пневмония
 - Meropenem 1g x3
 - Piperacillin with tazobactam: 4.5 g three times a day, increased to 4.5 g four times a day if infection is severe
 - Ceftazidime: 2 g three times a day
 - Levofloxacin: 500 mg IV x1 или x2 (Отчитайте опасността от приложението на флуорхинолоните)
- Антибиотици за добавяне към терапията е ако се подозира или е доказана инфекция от MRSA (Приложение заедно с някой от горните интравенозни антибиотици)
 - **Vancomycin**: 15 mg/kg до 20 mg/kg IV x2 или x3, дозирана според серумните нива на ванкомицин.
 - **Teicoplanin**: Първоначално 6 mg/kg IV на всеки 12 часа за първите 3 дози, след това 6 mg/kg x1
 - **Linezolid**: 600 mg PO/IV x2

Лечение на пациентите след изписване от болница

1. Критерии за изписване на болния

- a. 3 последователни дни с температура под 37.5
 - b. Подобрене в дихателната симптоматика
 - c. Видимо подобрене в лезиите на рентгенография
 - d. SpO2 > 93% без кислород
2. Пациентите имат повишен риск от тромбоемболизъм. Помислете за по-продължителна профилактика. Рискови фактори са:
- a. D-димер - 2 пъти над нормата
 - b. CRP - 2 пъти над нормата
 - c. Възраст > 60
 - d. Продължителна имобилизация
 - e. Виж "Антикоагулация на хоспитализирани пациенти с COVID-19"
3. Спирането на кортикостероидите трябва да става постепенно. Белодробната фаза на COVID-19 се характеризира с **ПРОДЪЛЖИТЕЛНА** имунна дисрегулация, която може да продължи седмици и дори месеци. Ранното спиране на терапията може да доведе до повторно възпаление. Препоръчително е пациентите със силно засягане на белодробната тъкан, да останат на ниска доза кортикостероид за предотвратяване на образуването на фибрози. Контролирането на биохимичните маркери на възпалението, дава индикация за навременното спиране на терапията.
4. Първият контролен преглед трябва да бъде между 7 и 14 дни след изписването на пациента. Прегледът включва:
- a. Анамнеза относно протичането на възстановителния период. Информация за температура, задух и други клинични симптоми. Търсят се симптоми на възпаление или тромбози.
 - b. Проверка на витални показатели - КН, Пулс, Сатурация, Температура
 - c. При нужда ЕКГ
 - d. Лабораторни изследвания - ПКК, CRP, D-Dimer, глюкозаш, Бъбречни и чернодробни показатели



- е. Белодробна Рентгенография - при съмнение за белодробна фиброза или пневмония при изписването. При стационарна или напредваща находка е желателно извършването на компютърна томография.

Допълнителни хранителни добавки

- Resveratrol-TR - До 6 таблетки на ден - за смучене през първите 3 дни. След това по 2 на ден.
 - [New intriguing possibility for prevention of coronavirus pneumonitis: Natural purified polyphenols](#)
- ViralProtect - 2 сутрин - 2 вечер за първите 3 дни. След това по 2 на ден.
- Se-Methionine - 1 Таблетка
 - [Selenium and RNA Virus Interactions: Potential Implications for SARS-CoV-2 Infection \(COVID-19\)](#)
- NatoZyme - по 1-2 таблетки. Да се дозира според aPTT и D-димер. При високи дози на D-димер да се увеличи дозата.
 - [Breaking the vicious loop between inflammation, oxidative stress and coagulation, a novel anti-thrombus insight of nattokinase by inhibiting LPS-induced inflammation and oxidative stress](#)
- Масло от Черен Кимион

IVIG при лечение на COVID

[Intravenous immunoglobulin immunotherapy for coronavirus disease-19 \(COVID-19\) - Galeotti - 2020 - Clinical & Translational Immunology](#)

[High-Dose Intravenous Immunoglobulins in the Treatment of Severe Acute Viral Pneumonia: The Known Mechanisms and Clinical Effects](#)

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0042682220300933?via%3Dihub>

Реконвалесцентна плазма

<https://covid19plasma.eu/%d0%b8%d0%bd%d1%84%d0%be%d1%80%d0%bc%d0%b0%d1%86%d0%b8%d1%8f/%d0%b7%d0%b0-%d0%bb%d0%b5%d0%ba%d0%b0%d1%80%d0%b8/>

Tocilizumab

[Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 \(RECOVERY\): preliminary results of a randomised, controlled, open-label, platform trial](#)

Remdesevir

[Remdesivir | COVID-19 Treatment Guidelines](#)

Лаборатория

[C-reactive protein, procalcitonin, D-dimer, and ferritin in severe coronavirus disease-2019: a meta-analysis](#)

[Serum interleukin-6 is an indicator for severity in 901 patients with SARS-CoV-2 infection: a cohort study](#)

[Lactate dehydrogenase levels predict coronavirus disease 2019 \(COVID-19\) severity and mortality: A pooled analysis](#)

[Serum lipid profile changes and their clinical diagnostic significance in COVID-19 Mexican Patients](#)

[Lupus Anticoagulant and Abnormal Coagulation Tests in Patients with Covid-19](#)

Имунология

[Emerging evidence of a COVID-19 thrombotic syndrome has treatment implications](#)

[A metabolic handbook for the COVID-19 pandemic](#)

[Cytokine Storm in COVID-19: The Current Evidence and Treatment Strategies](#)

<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/22221751.2020.1773324>

Антибиотично лечение на бактериална пневмония при COVID

[3 Initial approach to antibiotic treatment choices | COVID-19 rapid guideline: antibiotics for pneumonia in adults in hospital | Guidance](#)

[ANTIBIOTIC THERAPY FOR PNEUMONIA WHERE COVID-19 INFECTION IS SUSPECTED Figure 1: Management of COVID-19 Respiratory Infection](#)

Поставяне на пациента по корем при спадане на сатурацията

[Prone ventilation for adult patients with acute respiratory distress syndrome](#)

HFNC

[COVID-19 Hypoxemia: A Better and Still Safe Way - REBEL EM - Emergency Medicine Blog](#)

BiPAP/CPAP

[Role of CPAP in COVID inpatients](#)

[Use of Helmet CPAP in COVID-19 – A practical review](#)

Post-COVID терапия

[POST COVID FOLLOW UP GUIDELINES](#)