

EVMS

MEDICAL GROUP

EVMS - ПРОТОКОЛ ЛЕЧЕНИЯ КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ COVID-19

Разработал и актуализировал [Пол Марик - Paul Marik, MD](#)

Зав. кафедрой пульмонологии и реаниматологии

Медицинского института Восточной Вирджинии, Норфолк, Вирджиния

6 апреля 2020 г.

СРОЧНО! Просьба распространить как можно шире. Немедленное предоставление данных материалов является критичным: они должны быть переданы каждому пульмонологу, каждому реаниматологу, каждой/каждому медсестре/медбрату, каждому главврачу/администратору лечебного учреждения, каждому должностному лицу в системе управления общественным здравоохранением.

Это рекомендуемый нами подход к COVID-19, основанный на лучших (и самых актуальных) доступных публикациях, включая Шанхайское руководство по лечению COVID. Нужно не изобретать велосипед, а учиться на опыте других во всем мире. Важно признать, что COVID-19 не вызывает «типичный ОРДС (острый респираторный дистресс-синдром)»... это заболевание нужно лечить иначе, и, скорее всего мы усугубляем ситуацию, вызывая ИВЛ-индуцированные повреждения легких. Ситуация меняется очень быстро; поэтому по мере появления новой информации мы будем обновлять данное руководство. Просьба использовать актуальные версии данного протокола, размещаемые на сайте EVMS.

Сайт EVMS по COVID: https://www.evms.edu/covid-19/medical_information_resources/

Короткий url: [evms.edu/covidcare](https://www.evms.edu/covidcare)

«Если ваш подход не работает, измените подход»

Доктор АВ (г. Нью-Йорк).

«Эффективность лечения пациентов, которые проходили ИВЛ, у нас нулевая. Мы переосмысливаем методику лечения, склоняясь к максимальной отсрочке ИВЛ для предупреждения механических травм от аппарата ИВЛ. Эти пациенты на удивление хорошо переносят артериальную гипоксию. Естественное течение болезни представляется наилучшим».

Это не «типичный ОРДС». Механическая вентиляция может наносить вред. Необходимо продумать альтернативные терапевтические стратегии.



Предлагаемый подход к профилактике и лечению COVID-19

Профилактика

Существующие данные очень ограничены (а данные непосредственно по COVID-19 отсутствуют), тем не менее предотвращению/смягчению инфекции COVID-19 может способствовать приведенная ниже «смесь» - особенно для наиболее уязвимой части населения, т.е. для лиц старше 60 лет и лиц с сопутствующими заболеваниями. Несмотря на отсутствие высококачественных доказательств эффективности, этот набор недорог, безопасен и, как правило, доступен. Что же здесь терять?

- Витамин С 500 мг два раза в день и Кверцетин 250-500 мг два раза в день
- Цинк 75-100 мг / день (ацетат, глюконат или пиколинат). Предпочтительны цинковые таблетки. Через 1-2 месяца дозу уменьшают до 30-50 мг / сут.
- Мелатонин (продолженного высвобождения): начальная доза 0,3мг, по мере возникновения хорошей переносимости, увеличивать до 1-2 мг на ночь
- Витамин D3 1000-4000 ед / сут (оптимальная доза неизвестна). Скорее всего наиболее эффективен для лиц с низким исходным уровнем 25-ОН витамина D и для проживающих на широтах выше 40°.

Пациенты со слабой симптоматикой (в палате):

- Витамин С 500 мг два раза в день и Кверцетин 250-500 мг два раза в день (при наличии)
- Цинк 75-100 мг / день
- Мелатонин 6-12 мг на ночь (оптимальная доза неизвестна)
- Витамин D3 1000-4000 ед / сут
- Эноксапарин 40-60 мг в день (при отсутствии противопоказаний; при клиренсе креатинина <30 мл / мин доза корректируется)
- *Опционально* (и при наличии): Хлорохин 500 мг перорально 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
- Внимательно наблюдать состояние пациента.
- При необходимости назальная канюля с потоком кислорода 2 л / мин (макс. 4 л / мин; рассмотрите целесообразность перевода пациента в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) на ранней стадии в целях эскалации лечения).
- Избегать небулайзерной и респираторной терапии. При необходимости используйте ингалятор «Спинхалер» или ДАИ (дозированный аэрозольный ингалятор) и распылку.
- **Не применять неинвазивную вентиляцию**
- При ухудшении респираторных проявлений сразу же организовать перевод в ОРИТ.

Респираторные симптомы (одышка (диспноэ); гипоксия, требующая применения назальной канюли с потоком ≥ 4 л / мин: помещение в ОРИТ):

Основное лечение

1. Хлорохин 500 мг перорально два раза в день в течение 5 дней или Гидроксихлорохин 400 мг два раза в день первые сутки, затем 200 мг два раза в день в течение 4 дней.
2. Аскорбиновая кислота (витамин С) 3 г внутривенно каждые 6 часов до экстубации или не менее 7 дней. Досрочное прекращение может вызвать синдром отмены (см. рисунок ниже): см. также информацию по корректировке дозировки и мерах предосторожности при измерениях уровня глюкозы (ниже).
3. Антикоагуляция. При отсутствии противопоказаний мы предлагаем ПОЛНУЮ антикоагуляцию (при поступлении в ОРИТ) Эноксапарином, т.е. 1 мг / кг подкожно каждые 12 часов (при клиренсе креатинина <30 мл / мин доза корректируется). При клиренсе креатинина <15 мл / мин рекомендуется Гепарин. Альтернативный подход: половина дозы рТАП (рекомбинантного тканевого активатора плазминогена): 25 мг ТАП в течение 2 часов с последующей инфузией 25 мг ТАП в течение последующих 22 часов, при этом доза не должна превышать 0,9 мг / кг, с последующей полной антикоагуляцией. При переводе в палату рассмотрите целесообразность уменьшения эноксапарина до 40-60 мг / день.
4. Кортикостероиды: гидрокортизон 50 мг каждые 6 часов в течение 7 дней или метилпреднизолон 60 мг внутривенно ежедневно в течение 7 дней.

Дополнительные компоненты лечения (полный комплект)

5. Тиамин 200 мг каждые 12 часов (перорально или внутривенно).
6. Азитромицин 500 мг в первый день, затем 250 мг в течение 4 дней (обладает иммуномодулирующими свойствами, включая подавление интерлейкина 6; в добавок к препаратам для сопутствующей бактериальной пневмонии).
7. Мелатонин 6-12 мг на ночь (оптимальная доза неизвестна).
8. Цинк 75-100 мг в день.
9. Магний: немедленно 2 г внутривенно. Поддерживайте уровень магния в пределах 2,0-2,4 ммоль/л. Не допускать гипомагниемии (которая увеличивает гиперцитокинемию и продлевает интервал QT).
10. Если на основе уровней прокальцитонина и посева из дыхательных путей (без бронхоскопии) возникло подозрение на суперинфекционную бактериальную пневмонию - антибиотики широкого спектра действия.
Коинфекция другими вирусами, по всей видимости, происходит нечасто, тем не менее рекомендуется все же провести полную лабораторную панель на респираторные вирусы. По имеющимся на текущий момент данным, бактериальная суперинфекция встречается редко (однако это может не соответствовать действительности).
11. Поддерживайте нормоволемическое состояние (это не некардиогенный отек легких). Из-за продолжительной «репликативной фазы» с гриппоподобными симптомами (6-8 дней) у пациентов может наблюдаться гиповолемия. Можно предусмотреть консервативную регидратацию лактатом Рингера (болюс 500 мл), в идеале на основе данных неинвазивного мониторинга гемодинамики. Стоит избегать диуретиков во всех случаях, кроме как у пациентов, у которых наблюдаются явные признаки перегрузки внутрисосудистого объема.
12. При гипотонии применяйте норадреналин на ранней стадии. В то время как при септическом шоке эффект агониста ангиотензина II Giarpreza™ ограничен, эффективность этого препарата для пациентов с COVID-19 может быть уникальной (он подавляет ангиотензинпревращающий фермент 2, АПФ-2).
13. *Опционально*: аторвастатин 40-80 мг / сут. Теоретическая, но недоказанная эффективность. Наблюдается снижение летальности у пациентов с гипервоспалительным фенотипом ОРДС на фоне применения статинов. Статины оказывают плеотропное противовоспалительное, иммуномодулирующее, антибактериальное и противовирусное действие. Кроме того, статины снижают экспрессию ингибитора активатора плазминогена 1 (PAI-1).
14. *Опционально*: при гиперцитокинемии может быть назначен Тоцилизумаб (при наличии) (специфический ингибитор интерлейкина 6)
15. Кортикостероиды:
 - a. Единственное исследование по применению кортикостероидов и COVID-19 (из г. Ухань) демонстрирует заметное снижение смертности при применении метилпреднизолона (60 мг ежедневно в течение 7 дней). По всей видимости, для подавления цитокинового шторма (гиперцитокинемии) необходимы КАК кортикостероиды, ТАК И витамин С.
 - b. На ранней стадии репликации вируса стоит избегать применения кортикостероидов.
 - c. Во время гипериммунной / гиперкоагулянтной фазы (6-8 день и далее) у пациентов с гипоксией: рекомендуется Гидрокортизон 50 мг внутривенно каждые 6 часов или Метилпреднизолон в течение 7 дней.
 - d. У пациентов может развиваться острая фаза гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза (ГЛГ), проявляющаяся повышением уровня ферритина, С-реактивного белка, интерлейкина 6 и ухудшением оксигенации. Таким пациентам может помочь Метилпреднизолон в высокой дозировке. (доза ?? 200-500 мг каждые 12 часов).
16. При клинической картине гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза (ГЛГ) рассмотрите целесообразность переливания плазмы. Следует также рассмотреть целесообразность использования фильтров непрерывной вено-венозной гемофильтрации (CVVH), которые удаляют цитокины.

17. Эскалационная терапия – респираторная поддержка (шаги); **Старайтесь избежать интубации любыми путями**

- Допускается «пермиссивная гипоксемия» (поддерживайте сатурацию O₂ > 86%)
- Назальная канюля с потоком 1-6 л / мин
- Высокопоточная назальная канюля (HFNC) с потоком до 60-80 л / мин
- Пробная ингаляционная терапия Флоланом (эпопростенолом)
- Попробуйте перевернуть пациента в положение лежа на животе (переворачивание при содействии пациента; см. рисунок)
- Интубация ... силами специалиста по интубации; быстрая последовательная интубация, Амбу мешки не использовать; полная экипировка СИЗ (средствами индивидуальной защиты). Аварийная / экстренная интубация применяться не должна.
- Объемная протективная вентиляция; самое низкое рабочее давление и минимально возможное положительное давление в конце выдоха (PEEP). Удерживайте рабочее давление на уровне < 15 см H₂O.
- Умеренная седация для предупреждения самоэкстубации (удаления интубационной трубки пациентом)
- Пробная ингаляционная терапия Флоланом (эпопростенолом)
- Помещение пациента в положение лежа на животе
- ?? ЭКМО (экстракорпоральная мембранная оксигенация) для пациентов младше 60 лет и для пациентов без серьезных сопутствующих заболеваний / органной недостаточности.

Широко распространено опасение, что использование высокопоточных назальных канюль (HFNC) может повысить риск передачи вируса. Однако доказательств этого нет. По сравнению с интубацией и искусственной вентиляцией легких HFNC является более предпочтительным вариантом как для пациента, так и для системы здравоохранения. Для отдельных пациентов может использоваться СИПАП-терапия (непрерывное положительное давление на вдохе и выдохе) / БИПАП (двухфазная вентиляция с положительным давлением), особенно для пациентов с обострением ХОБЛ (хронической обструктивной болезни легких) или сердечной недостаточностью.

Существует группа пациентов с COVID-19, состояние которых очень быстро ухудшается (см. график ниже). Для этих пациентов могут потребоваться интубация и механическая вентиляция.

18. Мониторинг

- Ежедневно: ПКТ (прокальцитонин), СРБ (С-реактивный белок), интерлейкин 6, BNP (мозговой натрийуретический пептид), тропонины, ферритин, соотношение нейтрофилов к лимфоцитам, D-димер, магний, СРБ и ферритин являются хорошими биомаркерами, которые позволяют оценивать тяжесть течения заболевания. Тромбоэластограмма (ТЭГ) при поступлении и повторно по показаниям.
- У пациентов, получающих внутривенно витамин С, глюкометр Accu-Chek™ при ИМЛ-измерениях будет показывать ложно высокий уровень глюкозы в крови. Поэтому для подтверждения уровня глюкозы в крови рекомендуются лабораторные исследования концентрации глюкозы в крови.
- При применении хлорохина / гидрохлорохина и азитромицина контролируйте скорректированный интервал QT (QTc), контролируйте также Mg⁺⁺ (у наблюдаемых пациентов ОРПТ желудочковая тахикардия встречается редко)
- Исключите стандартные КТ, для исследований используйте рентгенографию и УЗИ грудной клетки.
- Тщательно контролируйте данные эхокардиографии; у пациентов развивается тяжелая кардиомиопатия.

Общая схема респираторной поддержки пациентов с COVID-19
Старайтесь избежать интубации насколько это возможно

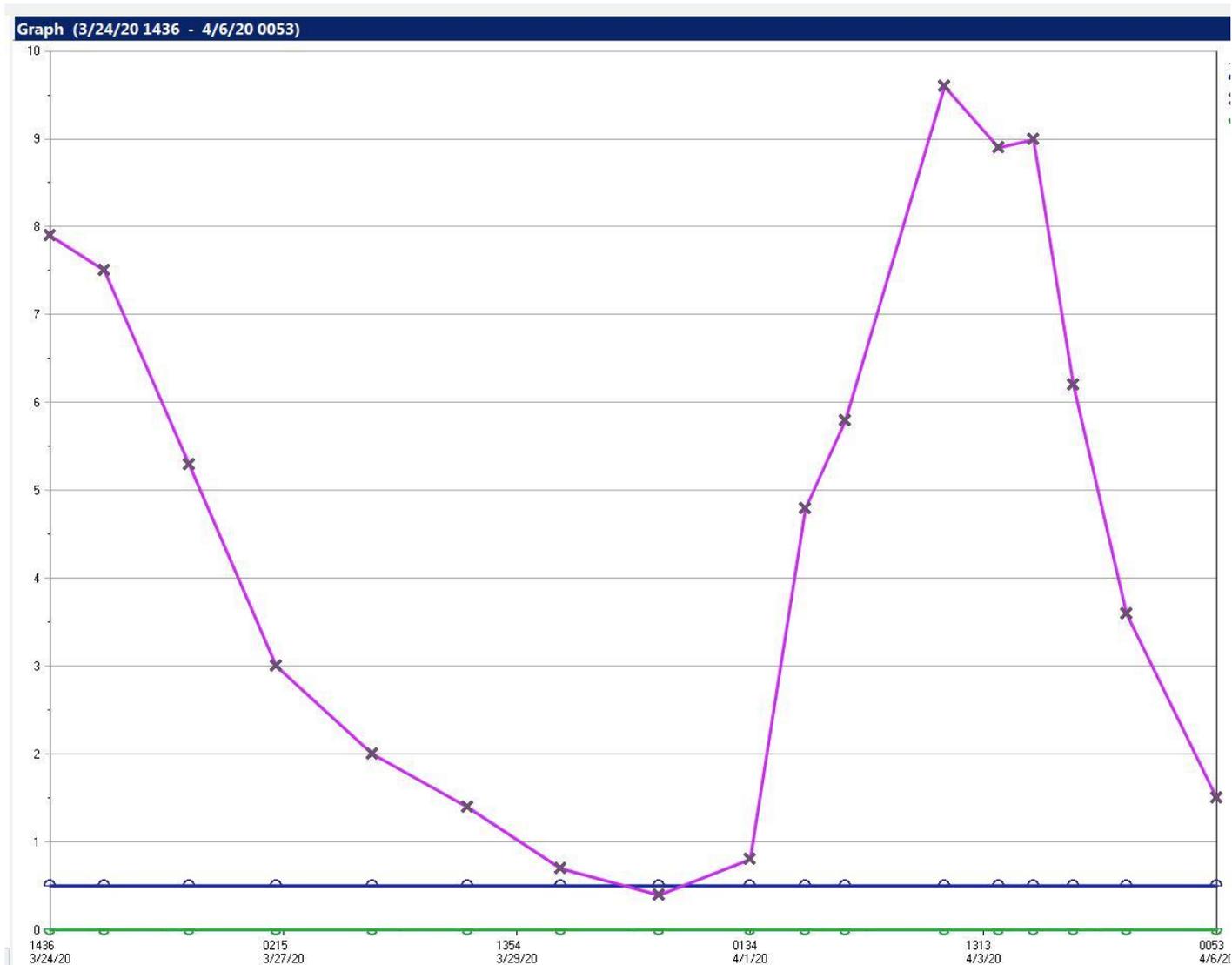


Некоторые общие соображения:

1. Мы столкнулись с глобальным кризисом здравоохранения беспрецедентного масштаба. В этом плане все мы в одинаковом положении. Для разрешения этого кризиса необходимо устранить барьеры. Мы должны действовать решительно и без промедления; мы не можем позволить себе терять время. Пациенты бессмысленно умирают.
2. Частота заражений COVID-19 рассчитывается с использованием математических моделей; базовый показатель репродукции (R_0), оцениваемый на уровне 2–3, позволяет предположить, что в конечном итоге будет инфицировано 50–60% населения по всему миру, так как большинство людей уязвимы к новому вирусу; это неутешительная оценка, которая не оставляет иллюзий.
3. COVID-19 вызывает разрегулированный и избыточный иммунный ответ. У пациентов, нуждающихся в интенсивной терапии, отмечаются существенно повышенные уровни интерлейкина 6, интерлейкина 10 и ФНО-альфа, а также пониженное количество Т-лимфоцитов CD4+ и CD8+. Важнейшей составляющей лечения тяжелой формы инфекции COVID-19 является нейтрализация **цитокинового шторма (гиперцитокинемии)**.
4. У пациентов с COVID-19 развилось тяжелое состояние гиперкоагуляции (см. рисунки). Это скорее всего вызывает легочную микро- и макрососудистую инфекцию, которая может привести к гипоксии / легочному шунтированию. У этих пациентов также существует повышенный риск легочной и церебральной эмболий (см. рисунок).
5. Течение заболевания весьма предсказуемо. На 6–8 день одновременно с цитокиновым штормом (гиперцитокинемией) и состоянием гиперкоагуляции возникает острая дыхательная недостаточность. В случаях с пациентами, которым требуется дополнительный кислород, необходимо применять очень агрессивную тактику для предупреждения прогрессирования болезни и искусственной вентиляции легких. Смертность повышается после интубации.
6. Это не «типичный» ОРДС... а нечто иное (неизвестное). КТ грудной клетки показывает не типичное зависимое снижение пневматизации легких («мокрую губку (sponge lung)» / «легкое новорожденного (baby lung)»), характерное для «типичного» ОРДС, а билатеральные, невыраженные, очаговые, многодолевые инфильтраты «матового стекла». Физиологически «ОРДС COVID-19» отличается; имеющиеся у нас предварительные данные свидетельствуют о том, что показатель содержания воды в легких (ИВСВЛ - индекс внесосудистой воды легких) находится в пределах нормы или увеличен незначительно (следовательно, это НЕ ОРДС по определению). Более того, податливость легочной ткани довольно хорошая, тем не менее наблюдается тяжелая гипоксия (из-за шунтирования). Это предполагает микрососудистое и / или макрососудистое заболевание ... либо какое-то альтернативное объяснение. Кроме того, у этих пациентов, по всей видимости, очень часто наблюдается легочная эмболия, которая может вызывать внезапную смерть (см. рисунок). Типичная ОРДС, которая развивается со временем (см. рисунки), вызывается механическим повреждением легких, происходящим в результате применения аппарата ИВЛ, и / или бактериальной пневмонией в результате суперинфекции.
7. Всемирная организация здравоохранения недавно начала программу клинических исследований SOLIDARITY для изучения четырех возможных методов лечения: ремдесивир, хлорохин / гидроксихлорохин; лопинавир и ритонавир; а также лопинавир и ритонавир плюс интерферон-бета. До завершения этой программы и обнародования результатов исследований скорее всего пройдет не один месяц; за это время от осложнений, связанных с COVID-19, умрут десятки тысяч пациентов.
8. Медицинская этика и интересы пациентов диктуют необходимость использования врачами легальных препаратов на основе знаний и мнения врачей. В случае использования по показаниям не утвержденного в настоящее время препарата, врачи обязаны быть хорошо проинформированы о таком препарате, применять его на основе убедительных научных выводов и достоверных медицинских данных, а также вести учет его использования и эффективности.
9. Важно подчеркнуть, что не существует известного препарата / терапии, которые доказанно приводят к излечению от COVID-19. Это, однако, не означает, что нужно ограничиться нигилистическим подходом и «поддерживающей терапией» при лечении. Кроме того, весьма вероятно, что «волшебная пилюля» для излечения COVID-19 не появится. Скорее следует использовать множественные безопасные, недорогие и «легко» доступные препараты / вмешательства с синергетическим эффектом и сходным биологическим воздействием. COVID-19 окажет колоссальное влияние на государства со средним и низким уровнем дохода населения; эти страны не смогут позволить себе дорогие новосконструированные средства.

10. Предварительные данные свидетельствуют о том, что хлорохин и гидроксихлорохин уменьшают продолжительность выделения вируса. Кроме того, хлорохин обладает благоприятными иммуномодулирующими свойствами, включая ингибирование экспрессии ингибитора активатора плазминогена 1 (PAI-1). Эти препараты в настоящее время одобрены Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США для лечения COVID-19. Данные препараты (при наличии) могут быть использованы для смягчения / ограничения распространения этого вируса и могут быть использованы для 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 цинка, которые увеличивают его внутриклеточные концентрации.
12. Аскорбиновая кислота обладает многочисленными доказанными биологическими свойствами (противовоспалительными, антиоксидантными, иммуностимулирующими, противовирусными), которые могут быть эффективны для пациентов с инфекцией COVID-19. Кроме того, важно подчеркнуть, что при сочетании с кортикостероидами аскорбиновая кислота обладает доказанным синергетическим эффектом. Поэтому пациентам с COVID-19 и дыхательной недостаточностью рекомендуются стероиды. Эффективность аскорбиновой кислоты (без кортикостероидов) у пациентов с тяжелой дыхательной недостаточностью, судя по всему, ограничена. Хотя оптимальная доза аскорбиновой кислоты неизвестна, мы предлагаем 3 г в/в каждые 6 часов. Следует отметить, что в присутствии свободного железа (выделяемого из ферритина) аскорбиновая кислота может потенциально оказывать прооксидантное действие. Следовательно, необходимо тщательно контролировать динамику СРБ и ферритина; у пациентов, у которых повышается содержание ферритина и СРБ, нужно рассмотреть целесообразность снижения дозы до 1,5 г каждые 6 часов.
13. Самые последние данные свидетельствуют о том, что мелатонин не только является сильным антиоксидантом, но и может оказывать прямое противовирусное действие на COVID-19. У здоровых людей уровень мелатонина после 40 лет резко падает. Возможно, это до некоторой степени объясняет повышенный риск смерти у пациентов старше 40 лет с COVID-19. Следовательно, мелатонин может играть роль как в профилактике, так и в лечении COVID-19.
14. Витамин D оказывает важное иммуностимулирующее действие. У значительной части населения, особенно у пожилых людей, уровень витамина D не оптимален, особенно в зимние месяцы. Известно, что низкий уровень витамина D повышает риск развития вирусных инфекций верхних дыхательных путей. Поэтому нужно учитывать целесообразность приема витамина D в профилактических целях, особенно для пожилых.
15. Кверцетин – природное биохимическое вещество. Экспериментальные данные и предварительные результаты клинических исследований свидетельствуют о том, что это вещество обладает противовирусными свойствами широкого действия (в том числе против коронавируса) и действует на различных этапах жизненного цикла вируса. Кверцетин является мощным ингибитором белков теплового шока (HSP 40 и 70), необходимых для сборки вируса. Этот доступный и недорогой препарат растительного происхождения может способствовать профилактике COVID-19 среди населения с высокими рисками.

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

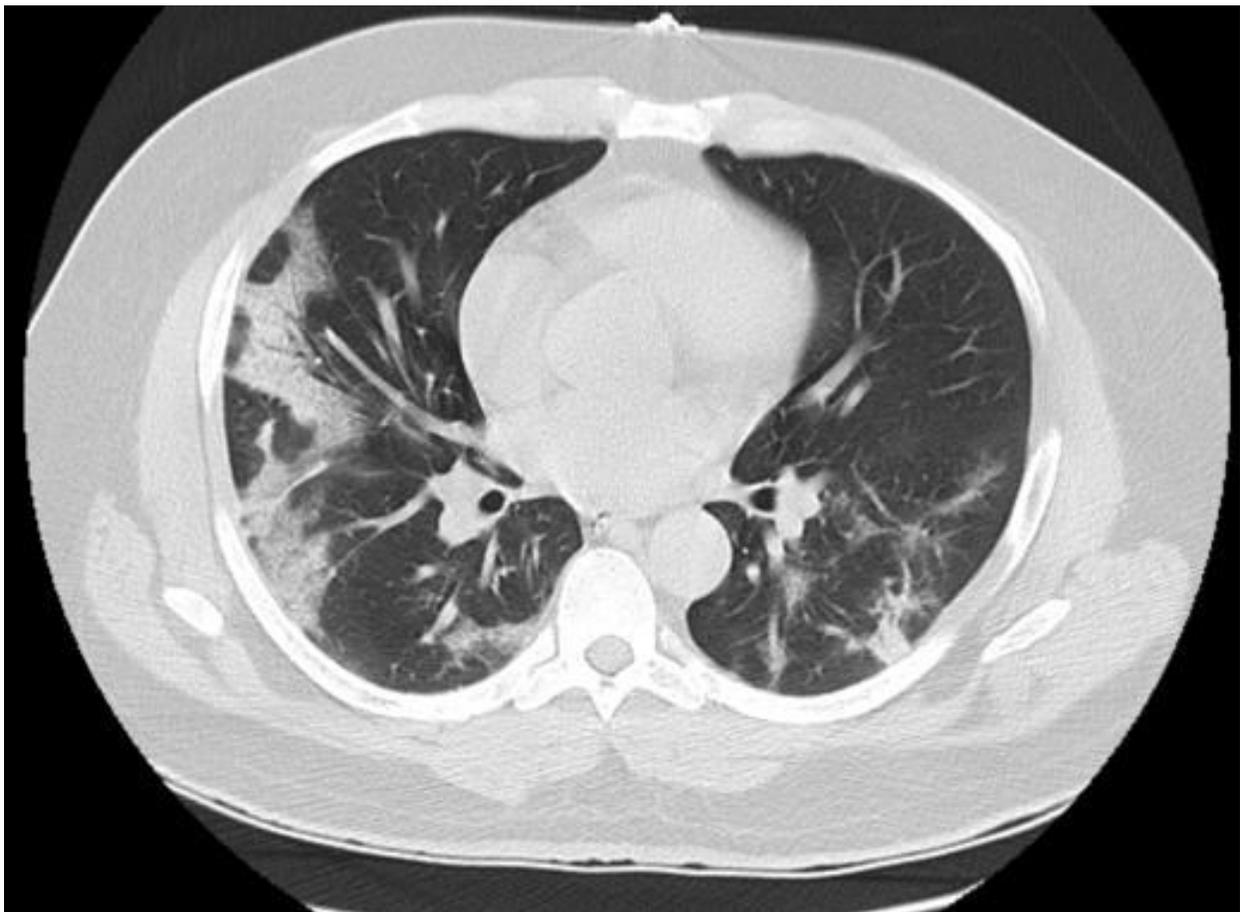


Лечение COVID-19 в условиях стационара в Шанхае

Рекомендуется антикоагулянтная терапия гепарином и лечение высокими дозами витамина С [9, 10].

Низкомолекулярный гепарин от 1 до 2 мг / кг в день, продолжительность до нормализации у пациента уровня D-димера. Когда показатель продукта деградации фибриногена (ПДФ) достигает значения ≥ 10 мкг / мл и / или D-димер ≥ 5 мкг / мл, перевести пациента на нефракционированный гепарин. **Витамин С вводится в дозе от 50 до 100 мг / кг в день – терапия продолжается до значительного улучшения индекса оксигенации.**

КТ исследование типичного пациента COVID-19

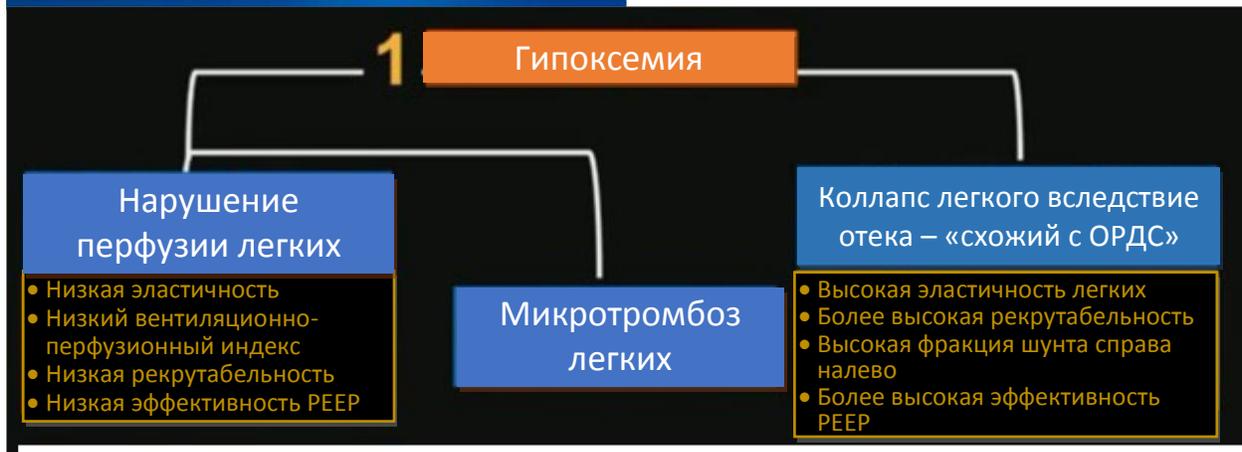


КТ ангиография 44-летнего COVID-положительного пациента (без факторов риска для ТГВ / ТЭЛА) с тяжелой тахикардией



Переворачивание неинтубированного пациента в положение лежа на животе при содействии пациента

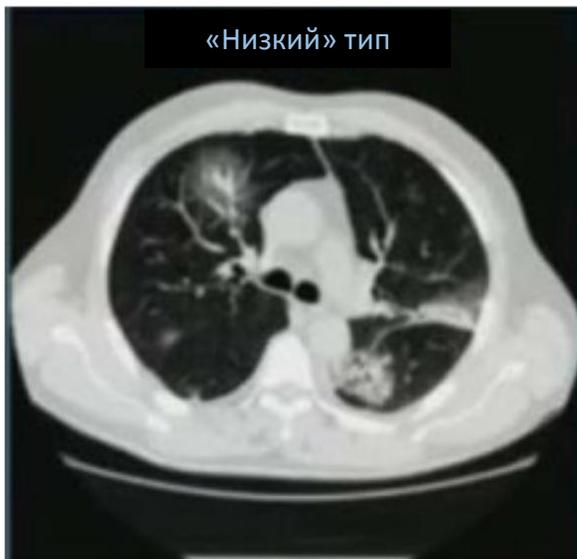




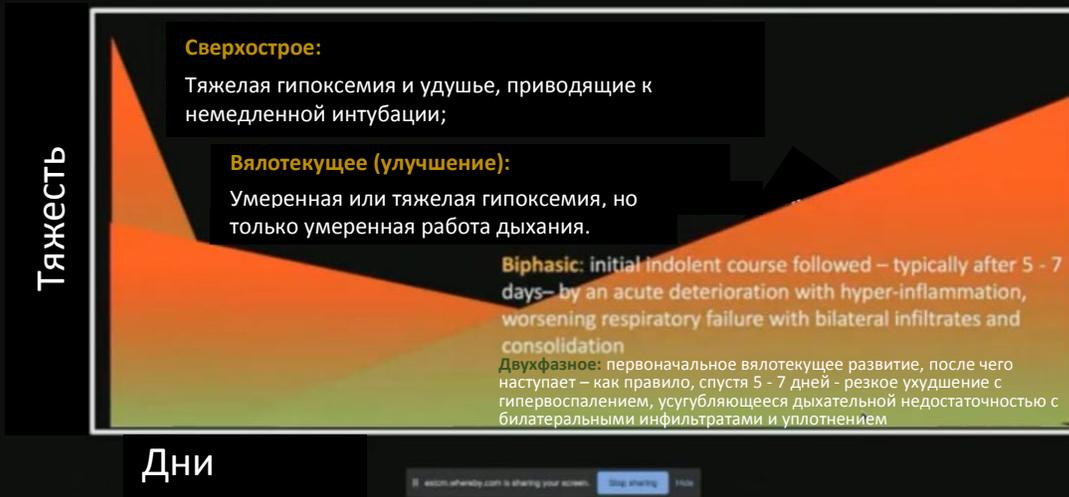
Повреждение легких в результате применения аппарата ИВЛ / бактериальной пневмонии

«Низкий» тип

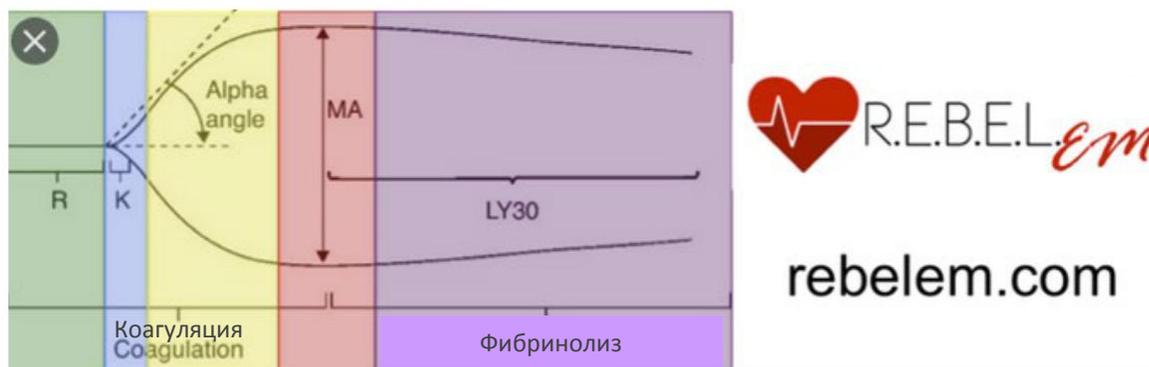
«Высокий» тип («типичный ОРДС»)



Развитие болезни и осложнения на более поздних этапах



Тромбоэластограмма (ТЭГ) пациента COVID-19 при поступлении в ОРИТ, показывающая выраженное гиперкоагулятивное состояние



Тромбоэластограмма (ТЭГ)

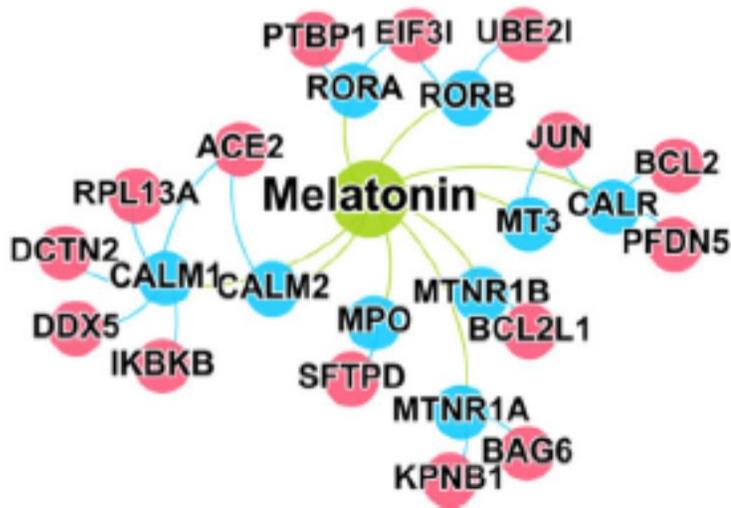
Показатели	Определение	Референсные значения	В коррекции нуждаются...	Терапия
Время реакции (R)	Время, требуемое для начала формирования сгустка	5 - 10 мин.	Факторы свертывания	Свежезамороженная плазма
Время образования сгустка (K)	Время до достижения фиксированного уровня прочности сгустка	1 - 3 мин.	Фибриноген	Криопреципитат
Альфа угол (Alpha angle)	Скорость роста фибриновой сети и ее структурообразование	53 - 72 град.	Фибриноген	Криопреципитат
Максимальная амплитуда (МА)	Максимальная вертикальная амплитуда ТЭГ	50 - 70 мм	Тромбоциты	Тромбоциты и/или десмопрессина ацетат (DDAVP)
Процент лизиса через 30 мин после МА (LY30)	Процент уменьшения амплитуды через 30 минут после достижения максимальной амплитуды	0 - 8%	Избыточный фибринолиз	Транексамовая кислота и/или аминокaproновая кислота

СТАТЬЯ

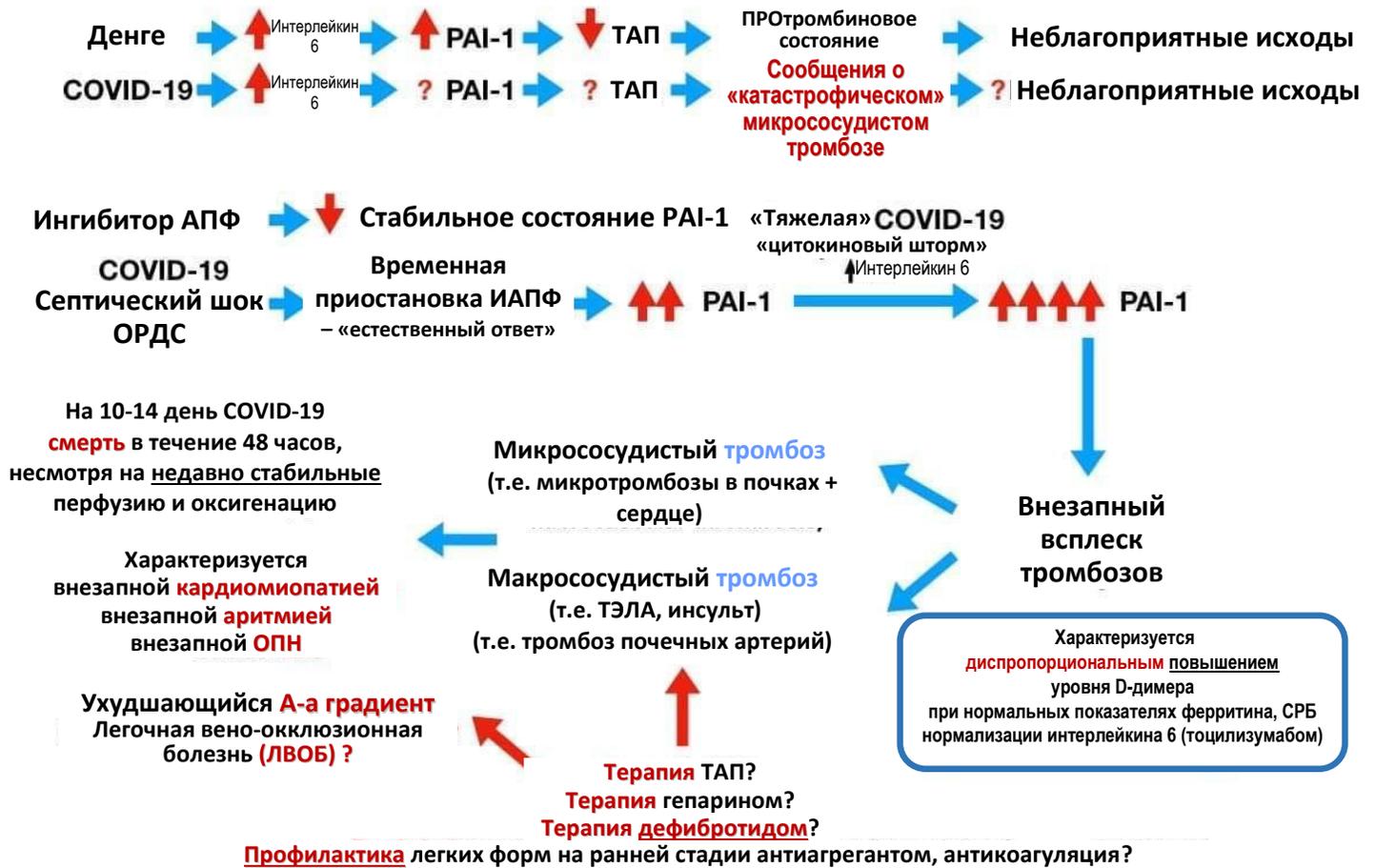
Открытый доступ

Перепрофилирование препаратов для нового коронавируса 2019-nCoV/SARS-CoV-2 на основе сетевого подхода

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



Предположительный механизм гиперкоагуляции.



Доктор медицины Фарид Джалали / март 2020

С разрешения гастроэнтеролога Фариды Джалали (Farid Jalali, MD), Калифорния

Помните, что это наши Братья и Сестры

