

СИСТЕМА ОТ МЕРКИ

**ЗА ПОВЕДЕНИЕ И ПРЕВЕНЦИЯ ПРИ СЛУЧАИ
НА COVID-19 В АНЕСТЕЗИОЛОГИЧНИТЕ И
РЕАНИМАЦИОННИТЕ ОТДЕЛЕНИЯ**

**ОСНОВНИ НАСОКИ ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА
ПАЦИЕНТИ С COVID-19 В ИНТЕНЗИВНИТЕ
ОТДЕЛЕНИЯ**

Анотация:

Настоящата система от препоръки и указания е изработена на основата *Guidelines na Surviving Sepsis Campaign: Guidelines on the Management of Critically Ill Adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)*.

<https://www.sccm.org/getattachment/Disaster/SSC-COVID19-Critical-Care-Guidelines.pdf?lang=en-US>

Използвани са и материали от World Health Organization, Centers for Disease Control and Prevention, FDA, Anesthesia Patient Safety Foundation, Australian Society of Anesthetists.

Терапевтичните схеми са заимствани от *Проект за прагматичен фармакотерапевтичен алгоритъм за антивирусно лечение при COVID-19*.

Тежестта на препоръките е отразена като **strong recommendation/best practice statement (задължителни)** или като **weak recommendation (препоръчителни)**. Тези препоръки са изложени в *Surviving Sepsis Campaign: Guidelines on the Management of Critically Ill Adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)* и са оставени непроменени.

ПОВЕДЕНИЕ И ПРЕВЕНЦИЯ ПРИ СЛУЧАИ НА COVID-19 В АНЕСТЕЗИОЛОГИЧНИТЕ И РЕАНИМАЦИОННИТЕ ОТДЕЛЕНИЯ

I. Насоки и мерки за контрол на инфекцията

1. Стандартни мерки

1.1. Използват се стандартните общоприети мерки за почистване и дезинфекция на операционни зали и стационарни помещения. SARS-CoA-2 вирусът може да оцелее до 3 часа в аерозолна среда и до 3 дни върху пластмасови и неръждаеми метални повърхности. Съвременните препарати, използвани за почистване на операционните зали след работа, са ефикасни и срещу COVID-19.

Забележка: При хигиенизиране е задължително да се изчака определено време след приключване на операцията с цел аерозолните частици, съдържащи вируса, да се отстранят през вентилационната система. Колко трябва да е това време, зависи от вида на използваната вентилационна система.

1.2. Изисквания към персонала, ангажиран с почистването на операционните зали:

- Задължителна безопасност с престилка, ръкавици, лицева маска и защитни очила
- Задължителна хигиена на ръцете
- При почистване на стационарни помещения за провеждане на процедури с висок риск на аерозолизация персоналот задължително използва лично предпазно облекло (ЛПО) за аерозолна и контактна защита.
- Структурите, отговорни за поддържане реда и чистотата в операционните зали и стационарните помещения, издават указания за начина и времетраенето на почистване, както и за времето на отстояние между отделните процедури.

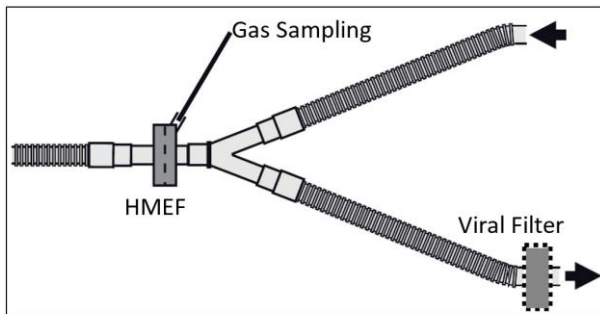
1.3. Изисквания за третирането на медицински инструменти:

- Почистването, деконтаминирането и съхраняването на лъжиците и тубусите на ларингоскопите да се извършва по начин, намаляващ риска от експозиция на пациенти и персонал към потенциално опасни микроорганизми.
- Чистите лъжици за ларингоскопите задължително се съхраняват в индивидуални пликкове.

2. Специфични мерки

2.1. Протекция на анестезиологичен апарат/респиратор

Има два пътя за инфектиране на анестезиологичния апарат/респиратор при вентилиране на заразени пациенти. Единият е през шланговете на дихателния кръг, а другият - през газовия анализатор. За да не се получи това, е необходимо използването на високоефективни противовирусни филтри. Показател за надеждността на един филтър е неговата VEE (*viral filtration efficiency*). Използваните в практиката HMEF (*humid and moisture exchange filters*) имат VEE > 99.999%, което се счита за добра протекция срещу COVID-19. Трябва да се прави разлика между HMEF и HME. Последните са само овлажнителни и нямат качества на филтри.



Preferred Filter Configuration

VFE > 99.99% for each filter. Gas sampling on machine side of filter. (Courtesy Draeger Medical)

За добра протекция на анестезиологичния апарат са нужни 2 НМЕ филтъра:

- Първият се поставя между интубационната тръба и дихателния кръг с порта за газови проби откъм страната на апарата; другият се поставя на експираторния вход на апарата.
- Филтърът в близост до пациента се сменя с всеки нов пациент, другият филтър - на всеки 24 ч. (по спецификация).
- Водните трапове от капнометрите, вградени в анестезиологичните апарати, би трябвало да са оборудвани с 0.2 микрона противовирусни филтри, ако газовите проби, които периодично се аспирират от дихателния кръг, се връщат обратно в кръговата система. Ако същите се отделят с издишаните газове, то такъв филтър не е нужен. Ако няма възможност да се постави НМЕ филтър на входа на дихателните пътища и не е сигурно дали капнометърът е снабден с противовирусен филтър, като алтернатива може да се използва филтър от епидурален катетър (0.2 микрона), монтиран на входа на капнометъра.
- Водните трапове трябва да се сменят след всеки пациент с инфекция, ако не е сигурно дали са оборудвани с противовирусни филтри.
- Почистването на анестезиологичните апарати трябва да се извършва съобразно препоръките на производителя.

3. Лично предпазно облекло (ЛПО)

3.1. Операционни шапки - механична защита от замърсяване на окосмената част на главата.

3.2. Операционни маски - ефективно средство срещу инфекции, пренасяни чрез капчици слюнка или капчици секрети от горните дихателни пътища. За предпочитане е да се носят от болни хора, за да може по този начин да се ограничи дисеминацията на биологични секрети. Ползата от носенето на маските от здрави хора е механичната защита от инцидентно изпръскване на лицето с инфектирани биологични течности. Тези маски не предпазват от пренасяни по въздушен път инфекции (аерозоли < 5 микрона). Не трябва да се носят повече от 3-8 часа.

3.3. Маски тип респиратори:

3.3.1. N95 - предпазва от инхалиране на вредни за здравето аерозоли и пари. Може да предпази човек от инфекции, пренасяни по въздушно-капков път. N95 (*no oil resistance 95%*)

filtration), поставена плътно на лицето, може да блокира/филтрира инхалирането на 95% от съдържащите се във въздуха много малки (0.3 микрона) частици. (За сравнение - коронавируса е от 0.2-0.5 микрона.) Този тип маска може да се използва неколкократно (около 8 часа общо време), ако не е повредена или замърсена с биологични продукти и е съхранявана между различните периоди на употреба в сухи и проветриви места (картонени кутии). При продължително носене (обикновено след 4 часа) може да предизвика болезнени усещания по лицето.

Маските тип *респиратор* са сертифицирани от CDC/NIOSH на САЩ.

3.3.2 FFP2 и FFP3 (filtering facepiece respirators) - маските отговарят на Европейския стандарт EN 149: 2001.

Маска FFP тип 2 филтрира минимум 94% от въздушно пренасяните частици. Ликажът на маската е не повече от 8% в посока отвън навътре. Подходяща е за предпазване от вируси и бактерии.

Маска FFP тип 3 има минимум 99% филтриращ капацитет и максимум 2% ликаж. Подходяща е за предпазване както от вируси, така и от много фини частици азбест.

3.4. Хирургически престилки (непромокаеми) - осигуряват механична защита на тялото.

3.5. Специални предпазни гащеризони - осигуряват 360° защита на тялото.

3.6. Медицински ръкавици - осигуряват механична защита на ръцете.

4. Видове лично предпазно облекло (ЛПО)

4.1. Лично предпазно облекло - начин на обличане

А. ЛПО за рутинна грижа при пациенти със съмнителна или доказана 19-коронавирусна инфекция (редът на изброяване показва и начина на обличане):

1. Хирургическа шапка
2. Хирургическа престилка
3. Хирургическа маска
4. Протекция за очите (предпазни очила или шлем; обикновените очила не предпазват)
5. Ръкавици

Б. ЛПО за аерозолгенериращи процедури при пациенти със съмнителна или доказана 19-коронавирусна инфекция (редът на изброяване показва и реда на обличане):

1. Непромокаема хирургическа престилка или защитен гащеризон
2. P2/N95 маска
3. Хирургическа шапка
4. Лицев шлем
5. Ръкавици

4.2. Лично предпазно облекло - начин на събличане

А. Преди напускане на заразено огнище (по реда на събличане като след всяка стъпка се извършва хигиена на ръцете):

1. Ръкавици
2. Хирургическа престилка
3. Шапка и шлем едновременно

Б. След излизане от заразено огнище:

1. Маската се сваля, като се докосват само връзките.
2. Отново се почистват ръцете.

Свалените части от облеклото трябва да се изхвърлят в разположените наблизко жълти чували. При свалянето престилката трябва да се навие или сгъне така, че да се пипат само вътрешните ѝ страни.

Да се има предвид, че събличането на замърсени дрехи е една от най-рисковите за заразяване с коронавирус процедури и поради тази причина се изисква всяка стъпка да бъде стриктно съблюдавана.

Някои болници може да имат локална политика на обличане или събличане с предпазни облекла, като например да се използват два чифта ръкавици. Горният чифт се сваля след интубацията на пациента така, че ларингоскопът, който е използван, да остане обгърнат в ръкавиците и по този начин да се прибере в отделна торба за последващо почистване. Колкото по-сложна е процедурата по поставянето на личните предпазни средства, толкова по-затруднено ще бъде освобождаването от тях и съответно рискът от заразяване.

II. Рискови процедури за дисеминация на COVID-19 и начин на поведение

1. Аерозолгенериращи процедури - високорискови за дисеминация на коронавируса:

- Ендотрахеална интубация
- Бронхоскопия
- Аспирация на устната кухина с открита аспирационна система
- Инхалационно прилагане на медикаменти
- Мануална вентилация преди интубация
- Поставяне на пациент на апаратна вентилация в позиция по корем
- Разкачане на пациент от апаратна вентилация
- Неинвазивна вентилация с позитивно налягане
- Трахеостомия
- Кардиопулмонална ресусцитация

Екипите, участващи в такива процедури, трябва да са облечени с ЛПО за аерозолгенериращи процедури

2. Препоръки за подготовка за инхалационна анестезия на пациенти със съмнителна или доказана 19-коронавирусна инфекция:

- Пациентите с COVID-19 или съмнителни за COVID-19 да не бъдат настанявани в общи помещения с други пациенти каквито са чакалните и залите за събуждане.
- Пациентите с COVID-19 или съмнителни за COVID-19 да бъдат транспортирани до операционните зали с поставени хирургически маски на лицето.
- За пациенти с COVID-19 или съмнителни за COVID-19 да се използват специално предназначени за целта операционни зали с обозначителни знаци на вратите.

- За пациенти с COVID-19 или съмнителни за COVID-19 по възможност залите да са с негативно или с неутрално атмосферно налягане.

3. Насоки и препоръки за интубация и екстубация на пациенти със съмнителна или доказана 19-коронавирусна инфекция:

3.1. Интубация на пациенти със съмнителна или доказана 19-коронавирусна инфекция:

- Да се използва ЛПО от всеки член на екипа.
- Пациентът да се мониторира според изискванията за съответната операция.
- Препоръчва се преоксигенация с не повече от 6 л/мин O₂ назално.
- По възможност интубацията да се извършва от най-опитните анестезиолози.
- Интубационната тръба да бъде предварително подготвена с водач.
- Изваждането на водача да става чрез прокаране през намокрена със спирт марля, за да се предотврати допълнително дисемениране на вируса.
- По възможност да се използва видеоларингоскоп за намаляване броя на опитите за интубация.
- Да се използва RSI. Ако има нужда от мануална вентилация, поради риска от десатурация да се използват малки дихателни обеми. Маската за обдишване се поддържа с две ръце от един анестезиолог, докато втори вентилира пациента с дихателния балон. При невъзможност за втори анестезиолог се препоръчва да се използват настройките на анестезиологичния апарат за автоматична механична вентилация.
- Да се избягва будната фиброоптична интубация, освен ако няма строго специфични индикации.
Основания: Пулверизирането на локален анестетик в дихателните пътища на пациента за тази цел ще доведе до аерозолизация на вируса.

3.2. Екстубация на пациенти със съмнителна или доказана 19-коронавирусна инфекция:

- Да се осигури профилактика на постоперативното гадене и повръщане в края на анестезията.
Основания: Повърнатите материи увеличават дисемнацията на вируса.
- Препоръчва се ранна екстубация с цел избягване кашлянето на пациента. За по голяма сигурност може ЕТ да се подмени с ЛМ преди пълното събуждане на пациента.
- Пациентите с COVID-19 да се събудят в операционната зала или да се транспортират интубирани в изолационни боксове на интензивните отделения с възможност за поддържане на негативно налягане и въздушен обмен на помещението от 15 до 20 пъти на час (или 160 л/сек/пациент).
- Препоръчва се поставяне на лицева хирургическа маска на вече събудения пациент, а при нужда от кислород се препоръчва да се използва назална канюла.
- При транспортиране на интубирани пациенти, вентилирани мануално с Амбу балон, да се използва HMEF, поставен между ендотрахеалната тръба и Амбу балона.

ОСНОВНИ НАСОКИ ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА ПАЦИЕНТИ С COVID-19 В ИНТЕНЗИВНИТЕ ОТДЕЛЕНИЯ

На първо място при лечението на тежко болни пациенти с COVID-19 е превенция и контрол на инфекцията.

Насоките в това отношение вече са описани в Част I на настоящите препоръки.

Към това трябва да се добави и рискът от развитие на нозокомиални инфекции в хода на лечението на тежко болните с COVID-19. Този риск допълнително се увеличава от продължителността на лечение (> 10 дни) на болните с SARS-CoV-2, от използването в голям процент (> 40%) на изкуствена белодробна вентилация при лечение на тези болни и от хроничния недостиг на персонал и ресурси. Рискът от трансмисия на заболяването от пациент на пациент в интензивните отделения засега е неясен, поради което спазването на установените правила за контрол на инфекциите е от първостепенно значение.

I. Лабораторна диагностика и проби при интубирани и механично вентилирани пациенти със съмнение за COVID-19

- За диагностични нужди **се препоръчва** вземане на проби от долните дихателни пътища, а не от горния респираторен отдел - назофаринкс и орофаринкс (*weak recommendation, low quality evidence*)
- По отношение на долния респираторен тракт **се препоръчва** вземане на ендотрахеални аспирати пред бронхиален смив или бронхоалвеоларен лаваж (*weak recommendation, low quality evidence*).

Пренасяне на заразата започва около 5 дни преди появата на симптомите, като продължителността на този период зависи от това, къде е локализирана инфекцията - в горните или долните дихателни пътища.

RT-PCR (*real time polymerase chain reaction*) се приема за *златния стандарт* за доказване на COVID-19. За да се намали броят на фалшиво отрицателните проби, е препоръчително да се вземат проби едновременно от няколко места.

Да се избягват процедури при взимане на проби, които биха довели до аерозолизация на вируса.

II. Поддържащи грижи

A. Хемодинамична поддръжка

Шок и сърдечно увреждане при пациенти с COVID-19

1. При пациенти с COVID-19 и шок се препоръчва използването на динамичните хемодинамични параметри (SVV, PPV), телесната температура, времето на капилярно запълване и серумния лактат пред статичните хемодинамични параметри, за да се оцени отговорът към обемно заместване.

Използването на динамични хемодинамични параметри (SVV, PPV, промяна на SV при пасивно повдигане на краката) за преценката за обемно заместване е довело до намаляване на смъртността (RR 0.59, 95% CI 0.42 до 0.83), продължителността на престоя в интензивно отделение (MD -1.16 дни, 95% CI -1.97 до -0.36) и продължителността на механичната вентилация (-2.98 часа, 95% CI -5.08 до -0.89).

Да се има предвид, че завишеното ниво на лактат не винаги означава хиповолемия (да се изключи чернодробна и митохондриална дисфункция, мезентериална исхемия, вазопресорна исхемия).

2. За остра ресуситация на възрастни с COVID-19 и шок **се препоръчва** консервативна пред либерална инфузионна стратегия (*weak recommendation, low quality evidence*).

3. За остра ресуситация на възрастни с COVID-19 и шок **се препоръчва** използването на кристалоиди вместо колоиди (*strong recommendation, moderate quality evidence*).

4. За остра ресусцитация на възрастни с COVID-19 и шок се препоръчва използването на буферирани/балансиран кристалоиди пред небалансирани (0.9% NaCL) (*weak recommendation, moderate quality evidence*).

5. За остра ресусцитация на възрастни **не се препоръчва** използването на hydroxyethyl starches (HES) разтвори (*strong evidence, moderate quality evidence*).

Основания: Повишен риск от хемотрансфузия и бъбречно увреждане при използване на HES разтвори

6. Използването на други колоидни разтвори като желатин (*gelafusine*) и декстрини **не се препоръчва** за остра ресусцитация (*weak recommendation, low quality evidence*)

Основания: Липса на предимства при използването на колоиди; висока цена.

7. За остра ресусцитация на възрастни с COVID-19 **не се препоръчва** рутинно използване на албумин за първоначална ресусцитация (*weak recommendation, moderate quality evidence*)

Основания: Липса на доказана полза; висока цена.

Б. Вазоактивна медикаменти

8. За пациенти с Covid-19 и шок **се препоръчва** използването на норадреналин като първо средство (*weak recommendation, low quality evidence*).

Основания: Норадреналин е най-използваният вазопресор при шок с нисък риск от странични ефекти.

9. Ако норадреналин не е наличен, **се препоръчва** вазопресин или адреналин като средства на първи избор за възрастни пациенти с COVID-19 и шок (*weak recommendation, low quality evidence*).

Изборът между вазопресин или адреналин се определя на местно ниво в зависимост от наличностите и риска от странични ефекти (периферна исхемия - вазопресин, тахикардия и лактатна ацидоза - адреналин).

10. За възрастни пациенти с COVID-19 и шок **не се препоръчва** използването на допамин ако има наличие на норадреналин (*strong recommendation, high quality evidence*).

Основания: Използването на допамин няма предимства пред норадреналин. Рискът от аритмии е по-голям при инфузия на допамин.

11. За пациенти с COVID-19 и шок **се препоръчва** добавяне на вазопресин като втори вазопресор, ако таргетното средно артериално налягане не може да бъде достигнато само с норадреналин (*weak recommendation, low quality evidence*).

Основания: Увеличаване дозата на норадреналина крие повече опасности от появата на странични ефекти, отколкото добавянето на втори вазопресор.

12. За пациенти с COVID-19 и шок **се препоръчва** титриране на вазоактивните медикаменти до постигане на средно артериално налягане (MAP) не по-високо от 60-65 mmHg (*weak recommendation, low quality evidence*).

Основания: По-ниските стойности на MAP (няма данни за увеличаване на нежеланите ефекти) са свързани с по-добър изход за пациента.

13. При възрастни пациенти с COVID-19, шок, сърдечна дисфункция и персистираща хипоперфузия, независимо от обемната ресусцитация и приложението на норадреналин, **се предлага** добавяне и на добутамин пред увеличаване дозата на норадреналина (*weak recommendation, very low quality evidence*).

14. За пациенти с COVID -19 и рефрактерен шок **се предлага** използването на ниска доза (*shock reversal*) кортикостероиди пред неизползването на кортикостероиди (*weak recommendation, low quality evidence*). Обичайната доза кортикостероиди при болни в септичен шок е 200 mg интравенозен хидрокортизон на ден, приложен като инфузия или интермитентно.

Основания: Използването на кортикостероиди при болни в рефрактерен шок води до редуциране на престоя в интензивните отделения и времето за излизане от шока.

В. Вентилаторна поддръжка

Развитието на хипоксична дихателна недостатъчност при пациенти с COVID-19 е около 19%. От изследване на 52 критично болни с COVID-19 67% са развили ARDS, 63.5% са били на терапия с високодебитна назална канюла (HFNC), 56% инвазивна механична вентилация и 42% неинвазивна вентилация с позитивно налягане.

Рискови фактори за развитие на дихателна недостатъчност при болни с COVID-19

- възраст > 60 години
- мъжки пол
- диабет
- съпътстващо малигнено заболяване
- съпътстващо имунокомпрометирано състояние

По данни на Центъра за контрол и превенция на заболяванията (CDC) смъртността на критично болни пациенти с COVID-19 е 49.0%, а при тези на апаратна вентилация надминава 50%. Наличието на съпътстващ коморбидитет като сърдечно-съдови заболявания, артериална хипертония, хронична дихателна недостатъчност и ракови заболявания е свързано с по-висок риск от летален изход.

Препоръки:

15. При възрастни пациенти с COVID-19 **се предлага** да се започне подаването на O₂, когато SpO₂ спадне под 92% (*weak recommendation, low quality evidence*). **Препоръчва** се започване на подаването на O₂ при SpO₂< 90% (*strong recommendation, moderate quality evidence*). Поддържане на SpO₂ стойности под 90% **не се препоръчва**.

16. При възрастни с COVID-19 и остра хипоксична респираторна недостатъчност на кислородотерапия **се препоръчва** SpO₂ да не се поддържа по-високо от 96%. (*strong recommendation, moderate quality evidence*).

Основания: Системен преглед и метаанализи на 25 рандомизирани клинични проучвания (16 000 пациенти) са показали, че либералната кислородотерапия е свързана с висок риск от болнична смъртност при критично болни пациенти (RR 1.21, 95% CI 1.03-1.43). Открита е линейна зависимост между риска от смърт и по-високите стойности на SpO₂. При всички изследвания средната SpO₂ в либералната група пациенти е била 96% (IQR 96 до 98)

17. При възрастни с COVID-19 и остра хипоксемична дихателна недостатъчност **се предлага** използването на HFNC (*high flow nasal cannula*) - високодебитен поток на O₂ през назална канюла - пред конвенционалната кислородотерапия.

Основания: HFNC се различава от стандартната назална канюла по това, че може да доставя затоплена до 37 °C дихателна газова смес със 100% относителна влажност и O₂ съдържание между 0.21-100% при обемна скорост на потока до 60 л/мин. Скоростта на потока и FiO₂ могат да бъдат регулирани назаемно едно от друго според нуждите на пациента.

Основното предимство на този метод пред конвенционалната кислородотерапия е, че намалява броя на интубациите, което означава повече интензивни легла и респиратори за по-тежко болни пациенти. Редуцирането на броя на интубациите намалява и риска от аеролизация на вируса в интензивните сектори, макар че според някои автори HFNC също представлява такъв риск и затова препоръчват пациентите на такава терапия да носят хирургически маски.

Засега все още липсват данни, които да подкрепят тези твърдения.

18. При пациенти с COVID-19 и остра хипоксемична респираторна недостатъчност **се предлага** да се използват HFNC пред NIPPV (*non invasive positive pressure ventilation*) (*weak recommendation, low quality evidence*)

Основания: NIPPV е по-рискова от HFNC за пренасяне на нозокомиална инфекция сред медицинския персонал.

19. При пациенти с COVID-19 и остра хипоксемична респираторна недостатъчност при липса на HFNC и при липса на спешна нужда от интубация **се предлага** да се опита NIPPV с готовност за интубация и включване на апаратна вентилация при неефективна NIPPV (*weak recommendation, very low quality evidence*).

20. Не могат да се дадат препоръки относно това, как да бъде провеждана NIPPV - с шлем или маска. Използването на NIPPV с шлем няма доказано предимство по отношение на безопасността или ефективността при лечението на болни с COVID-19.

21. При възрастни болни с COVID-19 на лечение с NIPPV или HFNC **се препоръчва** внимателно мониториране за евентуално влошаване на респираторния статус с възможност за ранна интубация в контролиран порядък (*best practice statement*).

Предимствата и недостатъците от използването на NIPPV при пациенти с COVID-19 остават неясни. При пациенти с COVID-19 и други форми на дихателната недостатъчност каквито са острият кардиогенен белодробен застои или острата хиперкапнична дихателна недостатъчност NIPPV може да е от полза. При остра хипоксемична дихателна недостатъчност с етиология, различна от кардиогенния белодробен застои, NIPPV е с висока честота на неефективност (49% според рандомизирано клинично проучване).

Използването на шлем като интерфейс за NIPPV е атрактивна опция за намаляване степента на дисперсия на издишания въздух, ако се сравнява с използването на лицева маска. Поради това, че няма директни данни за ползата от използването на шлем при NIPPV и поради допълнителното оскъпяване на процедурата, **се препоръчва** да не се използват ресурси за придобиване на такова оборудване, освен ако такова вече не е налично.

Г. Инвазивна механична вентилация

Препоръки:

22. За възрастни пациенти на механична вентилация с COVID-19 **се препоръчва** използването на нисък дихателен обем (V_t 4-8 мл/прогнозирани телесни кг) (*strong recommendation, moderate quality evidence*).

Като пример може да се започне с първоначален дихателен обем от 6 мл/кг и да се повиши на 8 мл/кг, ако пациентът започне да тригерира двойно (зададеното инспираторно време на апарата се оказва по-дълго от спонтанното инспираторно време на пациента) или инспираторното налягане падне под това на PEEP.

23. За пациенти на механична вентилация с ARDS **се препоръчва** плато налягането (P_{plat}) да бъде под 30 cm H₂O (*strong recommendation, moderate quality evidence*).

Практически насоки: При зададен ДО от 6 мл/кг да се измери P_{pl} 0.5 sec. след инспираторната фаза: ако $P_{plat} > 30$ cm H₂O, дихателният обем да се намали със стъпка от 1мл/кг (до 4 мл/кг), докато P_{plat} влезе в референтни граници.

24. За възрастни пациенти на механична вентилация с умерен до тежък ARDS **се предлага** използването на по-висок PEEP (> 10 cm H₂O) отколкото по-нисък PEEP (< 10 cm H₂O) при паралелно мониториране поява на баротравма като усложнение.

ARDS Network protocol стратегия за определяне на оптимално PEEP при болни с ARDS може да се види на www.ardsnet.org

Тежестта на ARDS според Берлинската дефиниция се определя като лека $P_{aO_2}/F_{iO_2} = 200-300$ mmHg; средна $P_{aO_2}/F_{iO_2} = 100-200$ mmHg; тежка $P_{aO_2}/F_{iO_2} < 100$ mmHg. Всички резултати са при PEEP - 5cm H₂O.

25. За пациенти с ARDS на механична вентилация **се предлага** използването на консервативна инфузионна стратегия пред либерална инфузионна стратегия (*weak recommendation, low quality evidence*).

26. За пациенти на механична вентилация и умерен до тежък ARDS **се предлага** да бъдат вентилиране по корем за 12-16 часа на денонощие (*weak recommendation, low quality evidence*).

Позицията по корем прави белодробната вентилация по-хомогенна, намалявайки колапса на дорзално разположените алвеоли. Вентилацията по корем на пациенти с умерен до тежък ARDS е показала намаляване на смъртността на тази група пациенти (5 RCTs; RR 0.74, 95% CI 0.56 до 0.99) само ако продължителността на вентилацията по корем е била не по-малко от 12 часа на ден.

27. За пациенти на механична вентилация с умерено тежък до тежък ARDS **се препоръчва**:

27.1 Интермитентни бонуси на невромускулен релаксант пред използването на постоянна инфузия, ако се налага подпомагане на протективната белодробна вентилация (*weak recommendation, low quality evidence*).

27.2 В случай на персистираща вентилаторна асинхронност, необходимост от продължителна дълбока седация, вентилация по корем или високо плато налягане ($P_{plat} > 30$ cm H₂O) **се предлага** използването на постоянна инфузия на невромускулен релаксант в рамките на 48 часа (*weak recommendation, low quality evidence*).

Основания: Използването на постоянна инфузия с релаксант при пациенти с умерено тежък до тежък ARDS продължава да е предмет на дебати. Последните резултати от ROSE trial (*Re-evaluation of Systemic Early Neuromuscular Blockade*) измежду 1006 пациенти оспорват по-ранните резултати, че инфузията на невромускулен релаксант намалява 90-дневната смъртност при пациенти с умерено тежък до тежък ARDS.

Commented [1]:

28. За пациенти на механична вентилация и ARDS **не се препоръчва** рутинно използване на инхалационен NO (*strong recommendation, low quality evidence*).

29. За пациенти на механична вентилация с тежък ARDS и хипоксемия независимо от оптимизирането на белодробната вентилация **се предлага** да се опита инхалаторен вазодилатор като спасителна мярка. Ако не се забележи подобрене в оксигенацията, то прилагането на тази мярка трябва да се преустанови постепенно (*weak recommendation, low quality evidence*).

Основания: Наличните публикации за използване на NO при пациенти с ARDS показват само временно подобрене на белодробната оксигенация - до 24 часа. Като страничен ефект е отчетен повишеният риск от бъбречно увреждане.

Не могат да се дадат препоръки за инхалаторно приложение на простациклини като *илипрост* поради липса на убедителни проучвания в тази област.

30. За пациенти на механична вентилация с хипоксемия независимо от оптимизираната вентилация се предлага използването на допълнителни прийоми за разгъване на белия дроб (*recruitment maneuvers*) (*weak recommendation, low quality evidence*).

31. **Не се препоръчва** използването на прийоми, прилагащи стъпалообразно увеличаване на разгъващо алвеоларно налягане (*incremental PEEP*) (*strong recommendation, moderate quality evidence*).

Основания: Традиционният начин за допълнително разгъване на белия дроб при пациенти на механична вентилация е интермитентно прилагане на CPAP от 35-40 cm H₂O за около 40 сек. Стъпалообразното прилагане на разгъващо алвеоларно налягане е свързано с постепенно увеличение на PEEP - 25 - 35 - 45 cm H₂O за по 1-2 мин на всяко ниво.

Използването на стъпалообразно увеличаване на PEEP като рекруйтмънт прием е показало увеличение на смъртността при пациенти с ARDS (RR 1.06, 95% CI 0.97 до 1.17), поради което и **не се препоръчва**.

32. За пациенти на механична вентилация и рефракторна хипоксемия, неповлияваща се от оптимизиране на вентилацията, **се предлага** използването на вено-венозна извънтелесна мембранна оксигенация (VV ECMO). При липса на възможност за провеждане на такава процедура **е препоръчително** пациентът да бъде насочен към болница, притежаваща такава оборудване (*weak recommendation, low quality evidence*).

Д. Специфична терапия за болни с COVID-19

Синдром на цитокиновата буря (Cytokine Storm Syndrome)

CSS е хиперинфламаторно състояние, хатектеризиращо се с увеличени нива на цитокините и фулминантно притичаща полиорганна недостатъчност.

Неотдавнашно изследване от Китай показва, че COVID-19 е свързан с увеличени нива на цитокините, което напомня профила на вторична хемофагоцитна лимфохистоцитоза (HLH) - състояние, характеризиращо се с неконтролиран имунен отговор, отключен в резултат на някакво тежко заболяване.

Препоръки:

33. За механично вентилирани пациенти с COVID-19 и дихателна недостатъчност без ARDS **не се препоръчва** рутинно използване на кортикостероиди (*weak recommendation, low quality evidence*).

34. За механично вентилирани пациенти с COVID-19 и ARDS **се препоръчва** използването на кортикостероиди (*weak recommendation, low quality evidence*).

Основания: Препоръките, направени относно използването на кортикостероиди при лечение на пациенти с COVID-19, са на основата на индиректни данни, получени при лечение на придобита в обществото пневмония, ARDS и други вирусни инфекции. Поради липса на убедителни данни за ползата от използването на кортикостероиди **се препоръчва** тяхното използване само при най-тежко болни пациенти с COVID-19 при ниска дозировка и за кратко време.

Примерна схема: *methylprednisolone* 1-2 mg/kg/d за 5-7 дни.

35. При пациенти с дихателна недостатъчност и на механична вентилация **се предлага** емпирично приложение на антимикробни препарати (*weak recommendation, low quality evidence*).

При емпирично приложение на антибиотици **е препоръчително** ежедневно да се прави преценка на нуждата от редуциране на дозата на антимикробните средства, на продължителността на тяхното прилагане и микробния спектър на покритие въз основа на резултатите от микробиологичното изследване и клиничното състояние на пациента.

Основания: Препоръките са въз основа на това, че при пациенти с дихателна недостатъчност и необходимост от ИБВ наславането на суперинфекцията е често явление.

36. При критично болни пациенти с COVID-19 и висока температура **се препоръчва** използването на ацетаминофен/парацетамол пред въздържането от тяхното използване (*weak recommendation, low quality evidence*). Използването на НСПВС за лечение на температура е спорно.

37. При критично болни пациенти с COVID-19 **не се препоръчва** рутинно използване на венозни имуноглобулини (IVIG) (*weak recommendation, very low quality evidence*).

Основания: При неустановен все още адекватен титър от неутрализиращи антитела стандартното приложение на венозен имуноглобулин е малко вероятно да има биологичен ефект върху COVID-19. От малкото публикувани случаи на употреба на IVIG при пациенти с COVID-19 не е потвърдена ползата от това лечение.

38. При критично болни пациенти с COVID-19 **не се препоръчва** рутинното използване на ковалесцентна плазма (*weak recommendation, very low quality evidence*).

Основания: При избухване на епидемията от COVID-19 в Китай ковалесцентна плазма е използвана при някои от заразените пациенти, но към момента няма публикувани данни за ефективността и безопасността от нейното приложение. Няма яснота и относно размера на титъра на неутрализиращите вируса антитела, необходим за постигане на пасивна имунизация. Рандомизирано клинично проучване на пациенти, заразени с Ебола вирус, е показало, че ковалесцентна плазма с неустановено ниво на неутрализиращи вируса антитела не води до подобряване на преживяемостта.

39. При критично болни пациенти с COVID-19:

39.1. **Не се препоръчва** рутинно използване на *lopinavir/retinovir* (*weak recommendation, low quality evidence*).

39.2. **Няма** достатъчно данни, за да се даде препоръка за използване на друг антивирусен препарат за лечение на критично болни с COVID-19.

Основания: *Lopinavir* е антиретровирусен протеазен инхибитор, използващ се в комбинация с *ritonavir* за постигане на адекватна експозиция при лечение на HIV инфекции, където е доказан неговият ефект. В комбинация с *ribavarin* и ниска доза кортикостероиди комбинацията *lopinavir/retinovir* е показала добър ефект при лечение на пациенти със SARS.

In vitro lopinavir може да инхибира и репликацията на MERS-CoV. Данни за лечение на пациенти, болни от COVID-19, с *lopinavir/retinovir* са оскъдни.

Единственото директно доказателство за ефекта на *lopinavir/retinovir* при лечение на пациенти с COVID-19 е едно RCT от 199 пациенти в Китай. В това проучване *lopinavir/retinovir* не е постигнал съществена редукция на 28-дневната смъртност (RD, -5.8%; 95% CI, -17.3 до 5.7), както и не е редуцирал времето за реконвалесценция (MD 1.31 дни; 95 % CI 0.95 до 1.8).

Примерен режим на дозиране на *lopinavir/retinovir* при пациенти с COVID 19 е **2 x 400/100 мг** дневно. Продължителността на лечението е между 5 и 10 дни. Не трябва да се комбинира с *amiodarone*, *dronedarone*, *propafenone*, *flecainide* поради риск от тежки аритмии.

Remdesivir - нуклеотиден аналог, най-обещаващото лекарство срещу COVID-19 според някои изследователи. Все още е в режим на проучване.

40. **Няма** достатъчни данни, за да се даде препоръка за употребата на рекомбинантни интерферони (*rIFNs- recombinant interferons*) самостоятелно или в комбинация с антивирусни препарати за лечение на критично болни с COVID-19.

Основания: Рекомбинантен интерферон в комбинация с *ribavirin* е бил използван за лечение на болни с MERS и SARS. Съществуват различни комбинации от rIFNs. Относителната активност на различните интерферони спрямо SARS-CoV-2 към този момент е неизвестна.

41. **Няма** достатъчно данни, за да се даде препоръка относно използването на *chloroquine/hydroxychloroquine* за лечение на критично болни с COVID-19.

Chloroquine и неговият метаболит *hydroxychloroquine* са антималярийни препарати, които са показали добра антивирусна активност върху SARS-CoV и SARS-Cov-2 in vitro, като hydroxychloroquine е по-мошен инхибитор на SARS-CoV-2 от chloroquine'a.

Все още няма публикувани научни резултати за ефективността на *chloroquine/hydroxychloroquine* при лечение на болни с COVID-19, но има съобщения, че при около 100 пациенти е постигнато "инхибиране прогресията на пневмонията, подобрение на рентгеновата находка и скъсяване курса на лечение".

Примерен режим на дозиране на hydroxychloroquine и chloroquine при пациенти с COVID-19:

hydroxychloroquine 2 x 200 mg, по време на хранене. Може да се използва и първоначална натоварваща доза 2 x 400 mg и от втория ден да се продължи с 2 x 200 mg. Продължителност на лечение - 5 дни; нежелани комбинации: *amiodarone*. Препоръката за комбиниране с макролиди (*azithromicine*) не е оправдана поради синергичния им ефект върху удължаване на QT - интервала.

Да не се използва при пациенти с миастения гравис, порфирия. Да се избягва при пациенти с ритъмно-проводни нарушения и сърдечна недостатъчност.

При продължителна употреба може да доведе до ретинопатия.

chloroquine phosphate 2 x 500 mg по време на хранене
chloroquine base 2 x 300 mg по време на храна.

42. **Няма** достатъчно данни да се даде препоръка за използването на *tocilizumab* за лечение на критично болни с Covid-19.

Tocilizumab е хуманизиран имуноглобулин, антагонист на IL-6R. Блокирането на IL-6R може да смекчи синдрома на цитокинова буря при болни с COVID-19, като намали концентрацията на цитокини и продукцията на реактанти на острата фаза.

Този медикамент е все още в процес на клинични изпитания.

