



KBC "Dr Dragiša Mišović-Dedinje"
Heroja Milana Tepića 1
11000 Beograd

Interne smernice i procedure za tretman pacijenata sa COVID-19

Beograd,
22. Mart 2020. godine

Prof. dr Predrag Stevanović
Dr Sara Samardžić
Dr Nikola Đukanović

Sam tekst kao i smernice navedene u ovom dokumentu predstavljaju sublimaciju smernica WHO, relevantnih smernica u Srbiji, kao i dostupnih iskustava domaćih i inostranih klinika i/ili medicinskih stručnjaka tokom ove pandemije. Kao takve, nivo dokaza u njima može biti nizak ili oni mogu biti podložni promeni u svakom trenutku, kako nova saznanja postanu raspoloživa. Smernice imaju orijentacioni karakter za kliničare, i služe isključivo kao pomoćno sredstvo u realnom tretmanu obolelih pacijenata, a nikako kao obaveza po kojoj moraju postupati, te ni u kom slučaju ne predstavljaju zamenu za kliničku procenu i/ili specijalističku konsultaciju. Za detaljne informacije, čitalac se upućuje na originalne izvore, kao i na uputstva relevantnih autoriteta tokom stanja pandemije.

Nekomplikovana bolešt

- Nekomplikovana infekcija gornjih disajnih puteva
- Stariji i imunokompromitovani pacijenti mogu se prezentovati atipičnim simptomima

Pneumonija

- Respiratorni simptomi (kratak dah, bez znakova teške pneumonije)

Teška pneumonija

- Frekvenca disanja $>30/\text{min}$
- Teški respiratorni distres
- SpO_2 na sobnom vazduhu $<90\%$

Blagi ARDS

- $200\text{mmHg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300\text{mmHg}$

Srednje teški ARDS

- $100\text{mmHg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200\text{mmHg}$

Teški ARDS

- $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 100\text{mmHg}$

Sepsa

- Znaci organske disfunkcije (izmenjeno stanje svesti, oligurija...)
- Tahikardija, hipotenzija, hladna periferija
- Acidoza, povišene vrednosti laktata

Septični šok

- Produžena hipotenzija, potreba za vazopresorima, procenjuje se na osnovu kliničke slike i vitalnih parametara

Nekomplikovana bolest

- Praćenje vitalnih parametara pacijenta, bez potrebe sa suplementnim kiseonikom ukoliko je $SpO_2 > 92\%$ na sobnom vazduhu
- Dati pacijentu hirušku masku

Pneumonija

- Suplementni kiseonik, targetirati $SpO_2 > 92\%$
- Kod sumnje na koinfekciju, započeti empirijsku antibiotsku terapiju, ne čekati nalaz hemokulture

Teška pneumonija

- Suplementni kiseonik, najmanje 5l/min, uz titriranje protoka
- Cilj je $SpO_2 > 92\%$
- Razmotriti upotrebu makse sa rezervoarom
- Razmotriti pron poziciju (awake proning)
- Ukoliko se oksigenacija/opšte stanje i dalje pogoršava, prevesti pacijenta u JIL i razmotriti intubaciju

ARDS

- Inutubirati pacijenta, lečenje po JIL protokolu

Non-rebreathing maska (sa rezervoarom) sa protokom od najmanje 10-15 L/min (koliko je potrebno za inusuflaciju rezervoara) može se koristiti kod pacijenata sa teškim oblikom pneumonije kao terapija. Pri svakom podizanju nivoa oksigenoterapije, potrebno je nadgledati pacijente, kako bi se naglo pogoršanje blagovremeno uočilo, te se u tom slučaju konsultovati sa anesteziologom.

Modifikovani indeks oksigenacije

Ukoliko nije moguće određivanje PaO₂, može se koristiti vrednost SpO₂

SpO₂/FiO₂ < 315 sugeriše ARDS

Primer: SpO₂ 85%, FiO₂ 41% (0,41): modifikovani indeks oksigenacije = $85 : 0.41 = \sim 207$, što ukazuje na ARDS. Uzeti gasne analize, izračunati indeks oksigenacije putem vrednosti PaO₂, po istom principu kao i gore: PaO₂/FiO₂, zatim obavestiti dežurnog anesteziologa.

Približan FiO₂ u odnosu na protok kiseonika:

O₂ maska

Nazalna kanila

| Protok kiseonika | Procenjeni FiO ₂ | Protok kiseonika | Procenjeni FiO ₂ |
|------------------|-----------------------------|------------------|-----------------------------|
| 6l | 0,35 | 1l | 0,25 |
| 7L | 0,41 | 2l | 0,29 |
| 8L | 0,47 | 3l | 0,33 |
| 9L | 0,53 | 4l | 0,37 |
| 10L | 0,60 | 5l | 0,41 |
| | | 6l | 0,45 |

Maska sa rezervoarom
(protok 10-15L/min)

FiO₂ 0,80-1,00

„Awake proning“

Za pacijente bez multiorganske insuficijencije

Pacijenti koji nemaju znake teškog oštećenja pluća

Bez dispnoičnih tegoba

Bez hiperkapnije

Bez znakova za otežanu intubaciju

Bez promene mentalnog statusa, kako bi pacijent mogao aktivno da saraduje

„Awake proning“ se može razmotriti kao terapijska mera kod određene grupe pacijenata, koji ispunjavaju gore navedene uslove. Ne postoje zvanične preporuke koje se odnose na primenu ove terapijske procedure. Odluka o započinjanju ove terapijske procedure je isključivo na osnovu kliničke procene pacijenta. Pacijenta je neophodno nadgledati i njegovo stanje redovno procenjivati, kako bi se naglo pogoršanje blagovremeno uočilo, te se u slučaju značajnog pogoršanja konsultovati sa anesteziologom.

Quick SOFA score

- Izmenjeno stanje svesti (1 poen)
- Broj respiracija >22/min (1 poen)
- Sistolni pritisak <100mmHg (1 poen)

qSOFA skor (brzi SOFA skor) je jednostavan test koji može identifikovati pacijente sa sumnjom na infekciju, koji su u riziku za loš ishod van jedinice intenzivnog lečenja (JIL). Koristi gore navedena tri kriterijuma. U svakodnevnom radu može imati korist kod procene potrebe za intenzivnim lečenjem. Ukupan (maksimalni) skor je 3, a prisustvo dva ili tri poena povezano je sa višim rizikom od umiranja ili produženim intenzivnim lečenjem. Ovaj skoring sistem je originalno namenjen pacijentima kod kojih se sumnja na sepsu. Po nekim izvorima se za sada se smatra da je u COVID-19 infekciji incidenca sepse niska (oko 1-3%), dok se simptomi iz skoring sistema mogu javiti u sklopu respiratorne insuficijencije. Ovaj skoring sistem bi trebalo koristiti u kombinaciji sa drugim metodama za procenu verovatnoće sepse.

Primena LZO

| Prevenција kapljičnog puta prenosa | Intervencije kod kojih postoji rizik od generisanja aerosola | Kontaktna transmisija |
|---|---|--|
| <ul style="list-style-type: none">• Hiruška maska• Zaštita za oči• Rukavice• Nepromočiva kecelja• Držati distancu od pacijenta ukoliko je to moguće• Higijena ruku po protokolu• Obezbediti maske za pacijente koji na zahtevaju terapiju kiseonikom i na nazalnim kanilama | <ul style="list-style-type: none">• N95 zaštitna maska• Nepromočiva kecelja• Zaštita za oči (štitnik za lice)• Dva para rukavica | <ul style="list-style-type: none">• Nositi ličnu zaštitnu opremu• Ukoliko je moguće, koristiti jednokratnu opremu• Izbegavati radne površine koje nisu direktno vezane za negu pacijenta• Odgovarajuća higijena prostora po protokolu |

Visokorizične procedure za generisanje aerosola: NIMV, ventilacija na masku, endotrahealna intubacija, aspiracija, kardiopulmonalna reanimacija, bronhoskopija. Ove procedure započinjati i izvoditi samo nakon oblačenja adekvatne LZO. **Zaštita medicinskog osoblja mora da bude prioritet tokom tretmana COVID-19 pacijenata.**

Obratiti pažnju na spojeve između rukavica i kecelja. Pri uklanjanju LZO, uvek prvo početi sa aplikacijom alkoholnog sredstva za dezinfekciju na rukavice! Po potpunom skidanju LZO, ruke i zglobove ponovo dezinfikovati sredstvom na bazi alkohola. LZO uklanjati korak po korak, s obzirom na to da procedura može varirati u odnosu na datu opremu. Korake izvršavati **polako, najbolje uz nadzor**. Celokupnu detaljnu proceduru naći u ažuriranom uputstvu Instituta za javno zdravlje Srbije (Dr Milan Jovanović Batut).

Endotrahealna intubacija

Izvodi se u JIL.

Pre same procedure osigurati siguran venski put za administraciju lekova. Izvršiti pripremu opreme za intubaciju:

Endotrahealni tubusi sa vodičima, klema za tubus, video laringoskop, laringoskop, lekovi (ketamin, propofol, midazolam, sukcinilholin, rokuronijum, fenilefrin, noradrenalin), aspirator, aspiracioni kateteri, iGel laringealne maske broj 4 i 5, ambu balon i ventilacione maske odgovarajućih veličina, set za hitnu krikotiroidektomiju). Pripremiti ventilator i podesiti parametre za izabrani mod ventilacije.

Obavezno je stavljanje filtera na ambu-balon, kao i na creva ventilatora.

Video laringoskop se preporučuje zbog veće udaljenosti anesteziologa od disajnog puta pacijenta, ukoliko je raspoloživ. Preoksigenirati pacijenta 5 (pet) minuta. Može se očekivati da dođe do desaturacije po indukciji anestezije. Ne ventilirati pacijenta ambu-balonom, jer se time podstiče aerosolizacija virusa.

Izvesti RSI (Rapid Sequence Induction). Upotrebna miorelaksanta je **OBAVEZNA** (za rokuronijum u dozi od 1,2mcg/kg/IV). Kada se steknu uslovi za intubaciju, plasirati ETT, naduvati kaf i klemovati tubus. Tubus povezati sa sistemom creva na kojima je filter. Ukoliko postoji zatvoreni sistem za trahealnu aspiraciju, njega staviti pre započinjanja mehaničke ventilacije. Započeti mehaničku ventilaciju pacijenta tek kada se osigura da je konekcija ETT i filtera/creva sigurna. Ne vršiti auskultatornu proveru! Pozicija tubusa se proverava isključivo kapnografijom (etCO₂) i pokretima grudnog koša. Izbegavati svako dekonektiranje, osim u apsolutno neophodnim slučajevima. Tada se savetuje ponovo klemovanje ETT i stavljanje ventilatora u "standby" režim.

Opšte smernice za JIL tretman

Dnevni pregled - fokusirati se na:

- 1) Podešavanja ventilatora, sinhronizaciju pacijenta i ventilatora.
 - Potvrditi dubinu ETT na gornjim zubima (osigurati da je tubus fiksiran).
 - Pritegnuti konekcije između ETT, creva i ventilatora (kako bi se izbegla slučajna dekonekcija).
- 2) Neurološki status.
- 3) Eho pregled srca i pluća (može se raditi svakih 48h ili 72h ukoliko je pacijent stabilan).

Dnevna laboratorija

- Elektroliti, kreatinin, magnezijum, fosfat, KKS sa leukocitarnom formulom, DIC skrining (INR, PTT, fibrinogen, D-dimer), markeri citokinske oluje (CRP, ferritin) i LDH.
- Troponin (kako bi se pratio razvoj miokarditisa, a ne akutnog koronarnog sindroma). Na AKS ukazuju EKG promene (koji je potrebno uraditi ukoliko se sumnja na AKS, ili na to ukazuje EKG ispis na monitoru), dok izolovani porast troponina ne zahteva specifično lečenje.
- Trigliceridi svaka 72h za pacijente na propofolu.
- Neutrofilno-limfocitni odnos (NLR) se smatra superiornim prognostičkim faktorom u poređenju sa limfopenijom ili CRP-om. **NLR >3 sugeriše lošiju prognozu**, te se preporučuje njegovo računanje. Drugi prediktori lošeg ishoda su markeri inflamacije (CRP i ferritin), LDH i D-dimer. **Porast D-dimera iznad 1 µg/L može biti prognostički faktor mortaliteta.**

Smernice za JIL tretman po sistemima organa (1)

Kardiovaskularni sistem

- **Izbegavati boluse tečnosti. Ciljati na euvolemiju ili negativan bilans tečnosti.**
- Pacijenti su retko u šoku na prijemu (čak i kod kritičnih pacijenata, vrednosti krvnog pritiska na prijemu su generalno normalne, a porast laktata je blag do umeren). Sveukupno, učestalost prijavljene “sepsa” je niska. **Smatra se da virus generalno ne dovodi do slike septičnog šoka** (iako, naravno, pacijenti mogu uvek imati superimponiran bakterijski septični šok).
- **Uzrok smrti od COVID-19 je skoro uvek ARDS – koji može biti pogoršan administracijom tečnosti!** Sporo davanje tečnosti može biti razmotreno kod pacijenata sa dokazanom hipoperfuzijom i anamnestičkim podatkom koji ukazuje na totalnu telesnu hipovolemiju (npr. prolongirana nauzeja/povraćanje i dijareja).
- Niskodozni vazopresori mogu biti korišćeni za održavanje MAP-a.

Invazivna mehanička ventilacija (1)

Nema naznaka da COVID izaziva značajno smanjenje u plućnoj komplijansi (što je uopšteno obeležje ARDS-a). Predominantni problem mogu biti sledeće odlike:

- (1) **Atelektaza** (kolaps alveola).
- (2) **Zadržavanje tečnosti u alveolama.**

Ukoliko je predominantni problem atelektaza, onda se preporučuje **bilo koja strategija koja povećava srednji pritisak u vazдушnim putevima (npr. APRV ili konvencionalna ARDSnet ventilacija korišćenjem PEEP strategije**, za koju je priložena tabela sa preporučenim vrednostima parametara FiO₂ i PEEP-a; smernice nije potrebno pratiti doslovno, već je potrebno prilagoditi datom pacijentu). Disajni volumen bi trebalo da bude podešen u opsegu stragegije plućne protekcije (eng. "lung-protective ventilation), dakle 6 mL/kg idealne telesne težine. Za dissinhroniju između disanja pacijenta i ventilatora, razumno je koristi kontinuiranu primenu miorelaksanta. Ukoliko je, međutim, značajan problem preplavlivanje alveola tečnošću, razmotriti APRV takođe može biti koristan za olakšavanje klirensa alveola (brzi *dumping* izdisaji stvaraju ekspiratorni protok vazduha koji olakšava klirens sekrecija). Pomoćna metoda može biti RTG srca i pluća i/ili ultrazvučni pregled srca i pluća.

High & Low PEEP tables from ARDSnet

| FiO ₂ | Low PEEP | High PEEP |
|------------------|----------|-----------|
| 0.3 | 5 | 5-14 |
| 0.4 | 5-8 | 14-16 |
| 0.5 | 8-10 | 16-20 |
| 0.6 | 10 | 20 |
| 0.7 | 10-14 | 20 |
| 0.8 | 14 | 20-22 |
| 0.9 | 14-18 | 22 |
| 1.0 | 18-24 | 22-24 |

Smernice za JIL tretman po sistemima organa (2)

Invazivna meanička ventilacija (2) - Permisivna hiperkapnija

Bez obzira na mod ventilacije, permisivna hiperkapnija može biti korisna. "**Bezbedna zona**" za permisivnu hiperkapniju nije poznata, ali dokle god su hemodinamski parametri adekvatni, pH od >7.1 ili >7.15 može biti tolerisan (hiperkapnija se preferira u odnosu na ventilaciju koja pogoršava oštećenje pluća). Sporo intravensko davanje bikarbonata je prihvatljiva strategija za povećanje pH, koja omogućava da se **simultano nastavlja LPV**. Razmotriti praćenje trenda $etCO_2$ i minutne ventilacije umesto serijskog praćenja ABG/VBG (kako bi se izbegla ekscesivna flebotomija). **Uopšteno bi trebalo ciljati na vrednosti bikarbonata u visokom-normalnom opsegu (npr. ~ 28 mEq/L)**. Pacijenti lečeni u JIL često imaju non-anion-gap metaboličku acidozu (NAGMA). **Lečenje NAGMA bikarbonatom može biti najbezbedniji način za rešavanje niskog pH** (pre nego povećanje intenziteta mehaničke ventilacije, čime se ugrožavaju pluća).

Gastrointestinalni sistem

Obratiti pažnju na enteralnu nutriciju. Sprovoditi profilaksu stres-ulkusa.

Bubrežna funkcija

Izbeći nefrotoksine (uključujući i NSAID). Stimulisati diurezu po potrebi, kako bi se postigla euvolemija (ukoliko, i do mere do koje, to hemodinamski parametri dozvoljavaju). Iskustva pokazuju da pacijenti generalno dobro tolerišu povećanu diurezu.

Infektivne bolesti

Antivirusnu terapiju koristiti ukoliko je raspoloživa, a po raspoloživim smernicama, a najbolje u konsultaciji sa infektologom. Vršiti standardno mikrobiološke analize po kliničkim nalazima, a lečiti u skladu sa rezultatima.

Hematološki sistem

Koristiti profilaksu DVT (osim ukoliko su vrednosti trombocita ekstremno niske, jer COVID-19 može izazvati prokoagulabilnu formu DIC-a uprkos niskim vrednostima trombocita).

Endokrini sistem

Periodično proveravati vrednost glikemije. Koristiti insulin ukoliko je to potrebno u cilju izbegavanja teške hiperglikemije.

Smernice za JIL tretman po sistemima organa (3)

Sedacija/bol (neurološki sistem)

Preporučuje se paracetamol 1 gram svakih šest sati enteralno ili IV - antipiretski i analgetički efekat, a bolusi opioida po potrebi za kupiranje bola (npr. 50mcg fentanyla IV svakih 30 minuta, češće po potrebi za probojni bol.

Koristiti niskodozni propofol koji se može titrirati za sedaciju (npr. idealno u opsegu 0-40 mcg/kg/min).

Razmotriti adjuvantni atipični antipsihotik pre spavanja (uveče), kako bi se omogućio san i pružio bazalni sedativni efekat (tableta per sondam).

Za tekući bol, može se dodati i analgetska doza ketamina u infuziji (0.1-0.3 mg/kg/h).

Kateteri (linije) i sonde

Orogastrična sonda ili postpilorična sonda malog promera za hranjenje je potrebna u ranoj fazi boravka pacijenta u JIL. Imati nizak prag za plasiranje centralnog venskog katetera sa velikim akcentom na sterilnosti. Preferira se pristup kroz levu jugularnu venu (čime se čuva desni jugularni pristup za dijalizni kateter). Arterijsku liniju izostaviti ukoliko je to moguće, jer se time podstiče češće vađenje ABG (za koje je malo verovatno da će poboljšati negu, a izazvaće anemiju).

Opšta prognoza

I dalje je u ovom trenutku nejasno koji procenat pacijenata biva hospitalizovan. Verovatno je da će postojati veliki broj pacijenata sa blagom bolešću koji se ne javljaju za medicinsku pomoć, te ne postaju deo statistike. Značajna većina inficiranih pacijenata (sasvim sigurno preko 80%) ne razvijaju teže oblike oboljenja i ne zahtevaju hospitalizaciju.

Određene statistike u svetu ukazuju na to da među hospitalizovanim pacijentima približno 10-20% pacijenata zahteva prijem u JIL, od čega ~3-10% zahteva intubaciju. ~2-5% umire. Ove brojke se menjaju drastično pri iscrpljivanju različitih resursa (postelja u JIL, ventilatora, i sl.).

Dugoročna prognoza: pacijenti koji prežive inicijalne faze bolesti opet mogu zahtevati produženu ventilatornu potporu (verovatno razvijajući neke radiografske elemente fibroze). Prijavljeni su i slučajevi pacijenata koji se uspešno odvajaju od ventilatora (uz prolazak testa spontanog disanja), samo da bi se nakon toga naglo pogoršali i zahtevali ponovnu intubaciju. Ovaj fenomen se opisuje gubitkom pozitivnog pritiska i posledičnom atelektazom, čime se apostrofira značaj smanjivanja dekonektiranja komponenti sistema za mehaničku ventilaciju.

Bitno je napomenuti da su sve preporuke bazirane na niskom nivou dokaza i podložne promeni u svakom trenutku. Savetuje se svakodnevno praćenje široko dostupne "online" literature i modifikacija postupaka i procedura u skladu sa tim, kao i postupanje po savetima nadležnih autoriteta u Republici Srbiji.

who.int

ecdc.europa.eu

anzics.com.au

esicm.org

emcrit.org

emcrit.org/ibcc/toc/

ardsnet.org

acep.org

uais.rs

batut.org.rs