

# Препоръки за поведение при пациенти с COVID-19, налагащи интензивно лечение

## Общи положения

Най-честите причини за прием в интензивно отделение на пациенти с тежко/критично протичане на COVID-19 са: развитие на хипоксемична/смесена остра дихателна недостатъчност, септичен шок/сепсис-асоцирана органна дисфункция и/или ексацербация на налични хронични придружаващи заболявания. Инфекцията със SARS Cov2 може допълнително да доведе до сърдечни, неврологични, бъбречни, чернодробни, както и тромбоемболични усложнения, които да станат причина за прием или да комплицират хода на критичното заболяване.

Към настоящия момент няма доказателства, че развиващият се в контекста на SARS Cov2 инфекцията остър респираторен дистрес синдром (Acute Respiratory Distress Syndrome, ARDS) и/или сепсис/септичен шок съществено се отличават от тези, наблюдавани при други контингенти критично болни. Вариациите в протичането на критичното заболяване вероятно в голяма степен се припокриват с очакваната хетерогенност на клиничния фенотип, характерна за тези полиетиологични синдроми. Поради това, голяма част от конкретните препоръки за поведение при интензивни пациенти с COVID-19 се екстраполират от общоприетите принципи на поведение при болни с ARDS, септичен шок и сепсис-асоцирана органна дисфункция.

## Мерки за предотвратяване на заразяване

Рискът от кръстосано заразяване със SARS Cov2 на пациенти в условията на интензивното отделение е недобре проучен и вероятно вариабилен в зависимост от типа на лекуваните болни и прилаганите терапевтични интервенции. Делът на лабораторно потвърдените случаи на SARS Cov2 инфекция сред медицинския персонал спрямо общата популация в различни епидемиологични проучвания варира между 3 и 4% (1, 2, 3).

В съответствие с общите противоепидемични изисквания пациентите с необходимост от интензивно лечение и доказана SARS Cov2 инфекция следва да бъдат настанени в обособени помещения/отделения при формиране на зони с различен риск от заразяване („гореща“, „топла“, „студена“) и разделно движение на инфектирани/чисти потоци.

Редица типично прилагани в интензивното отделение диагностични и терапевтични процедури са свързани с повишен риск от генериране на инфектиран аерозол. Примери за такива процедури са: вентилация с лицева маска, ендотрахеална интубация, трахеостомия, кардио-пулмонална ресусцитация, бронхоскопия, открита аспирация на секрети, високо дебитна назална кислородотерапия, неинвазивна вентилация, инхалаторно приложение на медикаменти, дисконекция на дихателния кръг при болни на инвазивна механична вентилация.

*В среда с приложение на аерозол-генериращи процедури освен персоналните предпазни средства (ППС), защитаващи от контактно и въздушно-капково разпространение на инфекцията (защитно облекло, ръкавици, лицева протекция) е необходима и защита от инфекциозният патоген, разпространяващ се по въздушен път. Изисква се използването на маски с рейтинг еквивалентен на или по-висок от FFP2/N95 при задължително приложение на тест за херметичност. Аналогични са изискванията за персонална защита при извършване на неаерозол-генериращи процедури при пациенти с COVID-19 на инвазивна механична вентилация, поради постоянния риск от неочаквана разхерметизация на*

дихателния кръг или възникване на инциденти с необходимост от спешно извършване на аерозол-генерираща процедура (4).

Препоръчва се аерозол-генериращи процедури да се извършват само тогава, когато ползата от тях надхвърля риска от заразяване на медицинския персонал. При приложение на аерозол-генериращи процедури броят на наличните в помещението медицински лица се свежда до необходимия минимум.

Препоръчва се при наличие на възможност аерозол-генериращи процедури да се извършват в помещения с негативно налягане (4, 5).

## Ендотрахеална интубация

Поради директната манипулация на горните дихателни пътища, потенциалът за формиране на аерозол с малък размер на частиците (под 5  $\mu\text{m}$ ) и близкият контакт на интубиращия с пациента, ендотрахеалната интубация е аерозол-генерираща процедура с особено висок риск от заразяване на ангажирания медицински персонал. От друга страна при пациент с тежка хипоксемична дихателна недостатъчност е налице висок риск от бърза десатурация в хода на дори краткотрайна апнея, особено когато кислородната консумация е повишена (деца, фебрилни пациенти) и/или кислородният резерв е редуциран (бременност, затлъстяване). При тези условия е препоръчително ендотрахеалната интубация да се извърши максимално бързо и при ефективна нервно-мускулна блокада, ако липсват противопоказания за това.

*Препоръчва се интубиращият да е член на екипа с най-голям опит в манипулацията (4, 5, 17).*

*При наличие на апарат и опит с приложението му се препоръчва използването на видео-ларингоскоп (4, 5).*

Използването на видео-ларингоскоп осигурява физическа дистанция с пациента. Освен това няколко проучвания показват, че интубацията с видео-ларингоскоп е свързана с по-малка честота на неуспешна интубация (6, 7) и по-малък брой опити за интубация при пациенти с трудни дихателни пътища (8).

Необходимо е към ендотрахеална интубация да се подхожда по възможност след адекватен опит за преоксигенация. Бързата последователна индукция след оценка на риска от трудна интубация е предпочитаният метод на увод в анестезия при болни с COVID-19 и остра дихателна недостатъчност.

## Оксигенация и вентилация

Според големи бази данни тежко протичане с нужда от кислородотерапия се наблюдава при средно 15% от болните с COVID-19, докато при 5% се налага инвазивна механична вентилация (4, 5).

*По дефиниция наличието на хипоксемия е достатъчно самостоятелно условие за развитие на тъканна хипоксия. Предлага се стартиране на конвенционална кислородотерапия при всички пациенти с артериална кислородна сатурация по-ниска от 92% (пулсова, SpO<sub>2</sub> или измерена в проба от артериална кръв, SaO<sub>2</sub>), като при нива под 90% кислородотерапията е задължителна (4, 5). При бременни с COVID-19 кислородотерапия се стартира при артериална сатурация по-ниска от 95%.*

Толерабилните нива на хипоксемия, както и времето за което те могат да бъдат толерирани са недефинирани и зависят от компенсаторните възможности на останалите компоненти на

кислородотранспортната система и баланса между кислородна доставка и кислородни нужди. ELSO (Extracorporeal Lung Support Organization) дефинира критичното ниво на хипоксемия в условията на VV ЕСМО, като артериална кислородна сатурация по-ниска от 80% (9). Независимо от дискутабилността на стратегията, болшинството от проучванията на пермисивна хипоксемия в условията на инвазивна механична вентилация залагат като лимит артериална сатурация от 85% (10). От друга страна редица проучвания, обзори и метаанализи асоциират хипероксигенацията с повишен леталитет (11, 12).

*На базата на тези косвени ориентир е уместно да се приеме, че продължителна десатурация в диапазона  $SpO_2/SaO_2 = 85-90\%$  налага ескалиране на нивата на кислородотерапия/респираторна поддръжка.*

*При пациенти на кислородотерапия или механична вентилация се препоръчва нивата на  $SpO_2/SaO_2$  да се поддържат в диапазона 92-96% (5).*

*При пациенти с хипоксемия/прояви на хипоксемична дихателна недостатъчност на фона на високодебитна конвенционална кислородотерапия се препоръчва високопоточна назална кислородотерапия (High Flow Nasal Oxygen, HFNO) с приоритет пред неинвазивната механична вентилация (Noninvasive Mechanical Ventilation, NIV) (4). В случаите, когато няма възможност за приложение на HFNO и липсва друга (извън хипоксемичната дихателна недостатъчност) индикация за ендотрахеална интубация е допустим непродължителен опит за NIV. Опитът за NIV се провежда под близък мониторинг и при готовност за спешна ендотрахеална интубация и преминаване към инвазивна механична вентилация(4).*

Резултатите от проучванията, сравняващи конвенционалната кислородотерапия с HFNO при пациенти с хипоксемична дихателна недостатъчност показват, че приложението на HFNO редуцира нуждата от интубация ( $RR=0.85$ ;  $95CI=0.74-0.99$ ), без значимо да повлиява смъртността и продължителността на болничния престой (13). Аналогична редукция на нуждата от интубация без ефект върху смъртността показват и метаанализи, сравняващи HFNO с NIV (14). Въпреки липсата на категорични доказателства е налице обосновано опасение, че приложението на HFNO може излишно да забави ендотрахеалната интубация и стартирането на инвазивна механична вентилация с потенциален ефект върху изхода от заболяването. Препоръчва се HFNO да се прилага в мониторирана среда от персонал обучен да разпознава проявите на неуспех, респективно необходимостта от ескалиране на респираторната поддръжка. Отчита се повишена честота на епистаксис, като страничен ефект от приложението на HFNO.

Наличните на пазара педиатрични системи за HFNO осигуряват максимални потоци от 25 l/min. Такива потоци биха могли да са недостатъчни за осигуряване на адекватна фракция на вдишвания кислород, особено при тежък респираторен дистрес и при деца с по-големи телесни размери. В тези случаи се препоръчва използването на HFNO системи за възрастни, като потокът се регулира спрямо особеностите на конкретния болен.

Както HFNO, така и NIV се считат за аерозол-генериращи и изискват съответното ниво на персонална защита за обслужващия медицинския персонал.

В условията на инвазивна механична вентилация поставянето на пациентите в положение по корем (Prone Positioning, PP) подобрява дренажа на секретите от дихателните пътища, редуцира компресията на зависимите белодробни региони, подобрява вентилационно-перфузионните отношения и осигурява по-хомогенно разпределение на транспулмоналните налягания, редуцирайки риска от развитие на вентилатор-асоциирана белодробна увреда. Не е известно дали и в каква степен тези позитивни ефекти се наблюдават в условията на спонтанно дишане (awake prone positioning, APP). Значението на т. нар. „самоиндуцирана вентилаторна увреда“ (patient self-inflicted ventilatory injury) за прогресията на патологичните

промени при пациентите с COVID-19, както и въздействието на APP върху въпросния патогенетичен механизъм остават неуточнени (15, 16).

*Приложението на awake prone positioning като средство за избягване на ендотрахеална интубация и инвазивна механична вентилация при пациенти с рефрактерна на кислородотерапия хипоксемична дихателна недостатъчност, които покриват индикациите за интубация и/или механична вентилаторна поддръжка не се препоръчва (4). Пациентите с хипоксемична дихателна недостатъчност и съпътстващи нарушения на съзнанието, хемодинамична нестабилност и/или мултиорганна дисфункция не са кандидати за HFNO /NIV и подлежат на инвазивна механична вентилаторна поддръжка (17).*

Пациентите, при които хипоксемията/симптомите на хипоксемична дихателна недостатъчност персистират въпреки максимална конвенционална или високопоточна кислородотерапия са показани за инвазивна механична вентилация. Ендотрахеална интубация при пациент с COVID-19 може да се наложи и при наличие на друга класическа индикация за осигуряване/протекция на дихателните пътища (напр. кома/анестезия, кардиопулмонална ресусцитация, достъп за тоалет на дихателните пътища и т.н). Преобладаващата част от COVID-19 пациентите, които налагат инвазивна механична вентилация покриват критериите за дефиниция на ARDS (18). При вентилаторната поддръжка на такива пациенти през последните две десетилетия бе отбелязан значителен напредък основно, поради осъзнаването на ятрогенните ефекти на механичната вентилация. В това отношение една от основните компоненти на протективната вентилаторна стратегия е редуцията на дихателния обем, целяща минимизиране на алвеоларното свръхразтягане. Едно от първите от серия проучвания в тази посока (19) фиксира дихателния обем на 6 ml/kg (тегло, изчислено по зададена в протокола регресионна формула), като допуска допълнителна редукция до 4 ml/kg при надхвърляне на максимално плато налягане от 30 cmH<sub>2</sub>O. Многобройни последващи проучвания установяват наличието на асоциация между нарастването на дихателният обем (20), респективно плато налягането (21) и смъртността.

*При вентилацията на пациенти с ARDS и COVID-19 се препоръчват дихателни обеми в диапазона на 4-8 ml/kg изчислена телесна маса при прицелни плато налягания под 30 cmH<sub>2</sub>O (4, 5, 17).*

Друг ключов инструмент при вентилаторната поддръжка на пациентите с ARDS е позитивното крайноекспираторно налягане (Positive Endexpiratory Pressure, PEEP). Приложението на PEEP повишава дела на аерирания белодробен паренхим и редуцира фаркцията на интрапулмоналния дясно-ляв шънт. В рамките на протективната вентилаторна стратегия то противодейства на цикличния рекрутмънт-дерекрутмънт (ателектравма) и редуцира механичния стрес, концентриран на границата между аерираните и деаерираните белодробни региони. На тези позитивни ефекти се противопоставят рискът от статична хиперинфлация на предимно добре аерираните, незасегнати от патологичния процес белодробни региони и потенциалната редукция на сърдечния дебит и общата кислородна доставка. Необходимостта от балансиране на горепосочените позитивни и негативни ефекти определя изключителното значение на адекватното титриране на PEEP. За съжаление близо 55 години след първото приложение на този вентилаторен инструмент въпросът за оптималните му нива остава дискусативен.

*При пациентите с COVID-19 и умерен или тежък ARDS се препоръчва вентилаторна стратегия с високо PEEP ниво при постоянен мониторинг за ефекта, негативните ефекти и усложненията от приложението му. Като граница между ниските и високите PEEP нива експертите определят PEEP=10 cmH<sub>2</sub>O (4, 5, 17). При деца стойностите на PEEP зависят от възрастта и телесните размери.*

Движещото налягане в дихателните пътища (airway driving pressure,  $\Delta P$ ), дефинирано като разлика между крайно-инспираторното плато налягане и крайно-експираторното налягане е друг важен статичен детерминант на вентилатор-асоциираната белодробна увреда (22). Наличните към момента доказателства определят като убедително рискови нива на движещото налягане над 15 cmH<sub>2</sub>O. Не на последно място, значително внимание през последното десетилетие се фокусира върху negliжирани до момента динамични детерминанти на негативното въздействие на механичната вентилация. В концепцията за механичната мощност (23) това въздействие освен с параметри като дихателния обем, плато налягането и движещото налягане се асоциира и с динамични фактори като инспираторния поток/пиковото налягане и дихателната честота.

Независимо от продължаващия дебат, към момента липсват убедителни доказателства за съществуването на ясно разграничими ARDS фенотипи при пациентите с COVID-19 (15). Подчертава се принципната необходимост от прилагане на индивидуализирана вентилаторна стратегия при всеки пациент с ARDS.

*При пациенти с COVID-19 и ARDS на механична вентилация се препоръчва консервативна вместо либерална инфузионна стратегия (4, 5, 17).*

Третото от поредицата проучвания на NHLBI ARDS network (FACTT, 24) установява сигнификантна редуция на продължителността на механична вентилация при пациенти с ARDS, при които е следвана консервативна инфузионна стратегия. Увеличен брой дни свободни от вентилация и скъсяване на престоя в интензивно отделение са отчетени при ARDS пациентите, при които е следвана консервативна инфузионна стратегия и в по-скорошен метаанализ (25). Препоръката се пренася към пациентите с COVID-19, предвид протичането на заболяването с картината на ARDS и високата честота на сърдечно увреждане, което предразполага към съучастие на хидростатична компонента в генезата на белодробния оток.

*При пациенти на механична вентилация с COVID-19 и тежък ARDS ( $PaO_2/FiO_2$  отношение < 100 mmHg) се препоръчва вентилация в положение по корем (Prone Position, PP) в сеанси с продължителност от минимум 12 часа/денонощие (14-16ч.).*

Независимо от теоретичните очаквания, в серия по-стари проучвания при болни с ARDS вентилацията в PP не повлиява сигнификантно изхода от заболяването. В субгрупов анализ на същите проучвания обаче интервенцията редуцира значимо смъртността при продължителност на сеансите над 12ч/д, както и при пациентите с умерена и тежка форма на синдрома. В същата посока говорят и резултатите от по-ново проучване (PROSEVA, 26). На тази база през 2017г. международна група от експерти формулира препоръка за вентилация в PP при пациентите с тежка форма на ARDS (27). Вентилацията в PP крие риск от компрометиране/загуба на инвазивни устройства и декубитални увреди. Препоръчва се към процедурата да се прибегва в отделения с наличие на достатъчно обучен персонал ([https://www.youtube.com/watch?v=E\\_6jT9R7WJs](https://www.youtube.com/watch?v=E_6jT9R7WJs)).

*Препоръчва се приложението на рекрутмънт маньоври при пациенти с COVID-19 на инвазивна механична вентилация, които остават хипоксемични въпреки оптимизиране на протективната вентилаторна стратегия (4, 5).*

В серия експериментални и клинични проучвания отварящите налягания на ателектазиралите алвеоли следват Гаусово разпределение с различно разположение на медианата при всеки конкретен пациент. Отварянето (присъединяване, recruitment) на тези алвеоли продължава до достигането на много високи, несъвместими с протективната вентилаторна стратегия

стойности на наляганията в дихателните пътища. Краткотрайното приложение на високи налягания в дихателните пътища с цел ударно постигане на рекрутмънт е известно като рекрутмънт маньовър (recruitment manoeuvre, RM). В практиката са използвани различни варианти на RM: инспираторни паузи с определена продължителност (обикновено PEEP/CPAP от 35-40 cmH<sub>2</sub>O, прилагано за 40 сек.), стъпково покачване на PEEP (обикновено от 25 на 35 на 45 cmH<sub>2</sub>O в продължение на 1-2 мин.), стъпково покачване на инспираторното и експираторното налягане в режим на контролирана по налягане вентилация при постоянно движещо налягане (обикновено стъпково покачване на PEEP от 20 на 30 cmH<sub>2</sub>O при постоянно движещо налягане от 15 cmH<sub>2</sub>O в продължение на 2 мин.). В метаанализ (5) приложението на традиционен RM с поддържане на постоянно ниво на налягането е асоцииран със значимо повишение на преживяемостта, докато стъпков RM обратно с повишена смъртност. Необходимо е да се отбележи, че ефектът от приложението на RM често е краткотраен и се задържа само при адекватно титриране на PEEP нивото, за избягване на последващият дерекрутмънт. Приложението на RM трябва да бъде мониторирано и маньовърът своевременно прекратен при възникване на усложнения. Възникващите усложнения са най-често свързани с обратимо остро обременяване на дясното сърце или баротравма. В публикуваните проучвания честота на наблюдаваните усложнения при изпълнение на RM като цяло е ниска.

*При болни с COVID-19 на инвазивна механична вентилация трябва да се избягва дисконекция на пациента от вентилатора (17). При наличие на възможност е препоръчително използването на затворени системи за аспирация на секрети от дихателните пътища.*

Дисконекцията на пациента от вентилатора е свързана със загуба на PEEP ефект и дерекрутмънт на алвеоли. Освен това разхерметизирането на дихателния кръг крие риск от генериране на инфектиран аерозол и заразяване на медицинския персонал със SARS Cov2.

*При COVID-19 пациенти с умерен или тежък ARDS ( $PaO_2/FiO_2 < 150$  mmHg) и рефрактерна хипоксемия на фона на оптимизирана вентилация се препоръчва при необходимост миорелаксация. Болусното приложение е с приоритет пред постоянната инфузия на миорелаксант (4,5,17). При персистираща пациент-вентилатор асинхрония, необходимост от дълбока аналго-седация, персистиращо повишение на плато наляганията или вентилация в prone position е допустима постоянна инфузия на миорелаксант с продължителност не повече от 48 часа (4, 5).*

Препоръката за постоянна инфузия на миорелаксант през първите денонощия на механична вентилаторна поддръжка при болни с умерен или тежък ARDS е приета (27) след серия проучвания (28), демонстрирали редукция на 90-дневната смъртност. По-ново и по-обхватно проучване (ROSE, 29) не показва такава асоциация при постоянна инфузия на Cisatracurium.

*При COVID-19 пациенти с тежък ARDS и рефрактерна хипоксемия на фона на оптимизирана вентилаторна стратегия и приложение на prone positioning при налична възможност може да се обмисли приложението на VV ECMO (Veno-Venous Extracorporeal Membrane Oxygenation) (4, 5, 17).*

Препоръката се базира на опита с използването на ECMO при предишни пандемични вълни (напр. пандемията от грип H1N1) и при ARDS популацията въобще. Подчертава се, че ECMO трябва да се прилага само от центрове с необходимата инфраструктура, опит и при добре селектирани пациенти.

При деца и новородени с COVID-19 и рефрактерна на конвенционалната механична вентилаторна поддръжка хипоксемия, като спасителен маньовър може да се има предвид

високочестотна осцилаторна вентилация (High Frequency Oscillatory Ventilation, HFOV) Отново препоръката е за приложение в центрове с опит с тази вентилаторна модалност. HFOV е свързана с висок риск от генериране на инфектиран аерозол.

## Циркулация

Честотата на острата циркулаторна недостатъчност (шок), развиваща се при пациенти с COVID-19 остава не добре определена и вероятно варира в зависимост от изследваната популация и използваната дефиниция на шок. Най-честите причини за циркулаторна нестабилност при тези пациенти са: развитие на септичен шок в контекста на вирусната и/или на вторична бактериална инфекция, кардиогенен шок в резултат от асоциирана с инфекцията миокардна дисфункция или обструктивен шок при болните с остро белодробно сърце (белодробна тромбоемболия или остро дясно обременяване, поради наличната белодробна патология и ефектите на вентилаторната поддръжка). Често етиопатогенезата на синдрома е многофакторна с наличие на една доминираща и една или няколко допълнителни компоненти.

Към настоящия момент нито биологичната логика, нито наличните данни дават основание да се смята, че сепсисът/септичният шок в контекста на COVID-19 се отличават от тези наблюдавани при други пациенти в интензивното отделение.

През последната година все повече публикации свързват COVID-19 с развитието на сърдечна увреда. Като възможни механизми са сочени: развитието на миокардит, септична миокардна дисфункция, миокардна исхемия (най-често дисбаланс между миокардната кислородна доставка и консумация до степен на 2<sup>o</sup> тип остър миокарден инфаркт), аритмии или тромбо-емболични инциденти.

Препоръките за диагноза и терапевтично поведение при пациентите с COVID-19 и циркулаторна нестабилност в голяма степен се екстраполират от общите принципи на поведение, приети в интензивната медицина (30, 31, 32, 33). При това ефективната терапевтична интервенция изисква насочване към подлежащия патогенетичен механизъм и съответно мултимодален диагностичен и мониторинг подход. Предвид многобройните си преимущества (бърза, неинвазивна, при леглото на болния, предлагаща съчетание от структурна и функционална информация в реално време) ехокардиографията се препоръчва като диагностична модалност на първи избор (33).

*За оценка на ефекта от ресусцитацията при пациенти с COVID-19 и шок се препоръчва използването на динамични вместо статични параметри, динамиката на серумните лактатни нива и времето за рекапиларизация (4, 5, 33).*

Аргументите в полза на динамичните параметри за оценка на обемния статус и обемната реактивност идват от серия проучвания в смесени популации критично болни. Най-често използвани динамични параметри в тези проучвания са били вариацията на пулсовото налягане, вариацията на ударния обем и промяната на ударния обем при пасивно повдигане на долните крайници (34). Необходимо е съобразяване с ограниченията на всеки от прилаганите динамични параметри, като тестът с пасивно повдигане на долните крайници има най-висока чувствителност, специфичност и най-малко лимитиращи фактори. Все още често в клиничната практика обемната реактивност се оценява като циркулаторен отговор на обемен болус. За целта обемият болус се стандартизира като 500 мл балансиран кристалоид, приложени за 10-15 мин, а позитивният отговор се дефинира като покачване на сърдечния дебит с минимум 15%. Предвид риска от течностно натоварване/акумулация, тестът с приложение на обемен болус трябва да се счита като последен избор при определяне на обемната реактивност на пациентите с COVID-19.

През последните години резултатите от серия проучвания (35) наложиха като таргет при ресусцитацията на септичния шок ранния клирънс на серумния лактат. Не трябва да се

забравя, че при пациенти в септичен шок повишението на серумния лактат освен на циркулаторни фактори би могло да се дължи и на други причини (митохондриална дисфункция, чернодробна недостатъчност, мезентериална исхемия, приложение на бета-агонисти).

При пациенти с наличен централен венозен катетър проследяването на централната венозна сатурация и артерио-венозната разлика в парциалното налягане на въглеродния диоксид остават валидни индикатори за адекватността на сърдечния дебит и глобалния баланс между кислородна доставка и консумация.

В скорошно проучване (ANDROMEDA SHOCK, 36) ресусцитацията водена по динамично проследяване на времето за рекапиляризация на нокътното ложе се асоциира с несигнификантна редукция на смъртността. Методът е прост и не изисква допълнителни инвестиции.

*При течностната ресусцитация на пациентите с COVID-19 се препоръчват кристалоидни вместо колоидни разтвори и балансирани (буферирани) вместо небалансирани кристалоиди (4, 5).*

Големи обзори и метаанализи, базиращи се на проучвания проведени в смесени популации на критично болни не показват разлика в изхода от заболяването при приложението на кристалоиди срещу колоиди и балансирани срещу небалансирани кристалоиди (37, 38). Препоръката в полза на кристалоидните разтвори произтича от доказателствата за вредни въздействия на някои от наличните колоиди (вж. Долу), при по-висока цена и липса на ползи от фаворизирането на последните. Точковата оценка на смъртността и честотата на развитие на остра бъбречна недостатъчност в проучванията, сравняващи ефекта от приложението на кристалоидни разтвори предполага предимство на балансирани кристалоиди пред физиологичния разтвор.

*Не се препоръчва използването на разтвори на хидроксиетилскорбяла (HES) или декстрини при ресусцитацията на пациенти с COVID-19 и шок (4, 5).*

Мащабен метаанализ (39), последвал ключовото 6S проучване (40) асоциира приложението на HES с повишен риск от трансфузия ( $RR=1.19$ ,  $95\%CI=1.02-1.39$ ) и нужда от бъбречно-заместителна терапия ( $RR=1.30$ ,  $95\%CI=1.14-1.48$ ). Не е отчетена разлика в преживяемостта при използване на кристалоиди срещу HES. Сравнението между кристалоиди и декстрини също не отчита разлика в преживяемостта при наличие на повишен риск от трансфузия в групата, при която са използвани декстрини (37).

*При пациенти с COVID-19 и шок като вазопресор от първа линия се препоръчва норадреналин. Не се препоръчва приложението на допамин при наличие на норадреналин (4, 5, 31).*

При директно сравнение между норадреналин и допамин, систематичен анализ от 2016 г. (41) фаворизира употребата на норадреналин. Приложението на допамин се свързва с повишен риск от поява на аритмии ( $RR=2.34$ ,  $95\%CI=1.46-3.78$ ). Резултатите от въпросния анализ са залегнали в основата на препоръката от последната ревизия на Surviving Sepsis Campaign инициативата (31).

*При липса на норадреналин като алтернативи се препоръчват вазопресин или адреналин. При невъзможност за постигане на таргетното средно артериално налягане като вазопресор от втора линия се препоръчва вазопресин (4, 5, 31).*



При липсата на директни сравнения, слабата препоръка в полза на посочените алтернативни вазопресори се основава на факта, че те не са показали категорично негативни ефекти в рамките на провеждани до момента клинични проучвания. В добавка, скорошни метаанализи установяват редуцирана честота на предсърдно мъждене и гранична редукция на смъртността при приложение на вазопресин/вазопресинови аналози (42, 43). Изборът на конкретен вазопресор зависи допълнително от неговата наличност и профила на страничните му ефекти. Най-честото усложнение при приложението на вазопресин е развитието на акрална исхемия. Инфузията на адреналин се свързва с повишена лактатна продукция и тахикардия.

*При пациенти с COVID-19, шок и наличие на данни за миокардна дисфункция, при които периферната хипоперфузия персистира въпреки течностната ресусцитация и вазопресорната поддръжка се препоръчва стартирането на добутаминова инфузия вместо ескалиране на дозите на норадреналина (4, 5, 31).*

Приложението на добутамин като инотроп от първа линия се подкрепя основно от експертно мнение и физиологични аргументи.

*При възрастни пациенти с COVID-19 и шок се препоръчва титриране на вазопресорната поддръжка към таргетно средно артериално налягане 60-65 mmHg (4, 5, 31, 33).*

Сравненията на относително по-ниски с традиционните по-високи таргети за артериалното налягане при критично болни не отчитат разлика в смъртността и честотата на миокардна исхемия или исхемия на крайниците (44, 45). Прицелът към по-високи стойности на средното артериално налягане се асоциира с по-висока честота на аритмии.

Липсват обективни данни за задаване на таргет на артериалното налягане при деца, но експертното мнение, изведено като препоръка (46) е да се целят стойности между 5<sup>ти</sup> и 50<sup>ти</sup> персантил на нормативните за възрастта.

*При наличие на възможност при всички пациенти, изискващи вазопресорна поддръжка се препоръчва инвазивно мониториране на артериалното налягане (4, 31).*

Инвазивният мониторинг на артериалното налягане осигурява по прецизно измерване в реално време и допълнителна възможност за вземане на проби артериална кръв за кръвногазов и лабораторен анализ. Отчита се ниска честота на усложнения свързани с артериалната канюлация и съответно благоприятно полза-риск отношение за интервенцията.

*При пациенти с COVID-19 и рефрактерен шок, които не получават глюкокортикоиди по друга индикация се препоръчва приложението на ниска доза глюкокортикоид (4, 5, 31).*

Систематичен анализ (47) и клинични препоръки (31) отчитат липсата на значим ефект върху смъртността и честотата на сериозни странични ефекти при приложение на ниски дози глюкокортикоиди при пациенти в септичен шок. Същевременно времето за повлияване на шока, интензивният и болничният престой сигнификантно се скъсяват. За целта се препоръчват 200 mg/d хидрокортизон (постоянна инфузия или фракционирано приложение) или еквивалентна доза друг глюкокортикоид.

## **Медикаменти**

### **Противовирусни медикаменти и имуномодулатори**

Счита се, че ходът на COVID-19 се определя патогенетично от два основни процеса. Рано в хода на заболяването доминира активната вирусна репликация и задвижваният от нея адаптивен възпалителен отговор. Очаква се противовирусните медикаменти да имат максимален ефект именно към този етап. В по-късните стадии от развитието на болестта вирусната репликация постепенно стихва, като при част от пациентите се развива дисрегулиран инфламаторен отговор, придобиващ основно значение като двигател на патологичните промени. Интересът към приложението на различни имуномодулаторни интервенции бе породен именно от желанието за овладяване на очаквания хиперинфламаторен отговор. За изминалата повече от година от началото на пандемията се натрупаха много данни, които противоречат на първоначалните предположения за разгръщане на „цитокинова буря“ при пациентите с комплициран ход на COVID-19. Оказа се, че нивата на инфламаторните медиатори при тези пациенти са често много по-ниски от наблюдаваните при критично болни с друга етиология на сепсис (бактериален, микотичен). Същевременно както клиничните наблюдения, така и резултатите от няколко проучвания демонстрират повишена честота на нозокомиални (основно бактериални и гъбични) инфекции при критично болни в късните етапи от развитието на COVID-19. Подобен феномен на имунопарализа не рядко се наблюдава в интензивните отделения и е концептуализиран като CARS (Compensatory Antiinflammatory Response Syndrome) преди повече от тридесет години от създателите на съвременната теория за сепсиса (47). Изумително е как само няколко месеца на пандемия накараха хиляди медици по света да загърбят знания и опит трупани в продължение на десетилетия.

Необходимо е да се отбележи, че към настоящия момент все още не разполагаме с противовирусен медикамент със специфична етиологична насоченост към SARS Cov2 вируса. Единственият противовирусен препарат, получил спешно одобрение от FDA и EMA е аденозиновият аналог Remdesivir, първоначално разработен за лечение на хепатит С и впоследствие изпитван при ебола и Марбург хеморагична треска. Аналогично, данните за ефекта от приложението на болшинството предлагани антиинфламаторни стратегии остават недостатъчни и противоречиви.

В този контекст СЗО уместно формулира препоръка *недоказани медикаменти да не се използват за лечение и профилактика на COVID-19 извън рамките на клинични проучвания* (17).

Наличните на този етап препоръки за приложение на противовирусни и имуномодулиращи медикаменти при пациенти с тежко/критично протичане на COVID-19 са:

*При хоспитализирани пациенти с COVID-19, налагащи **конвенционална кислородотерапия** се препоръчва приложение на:*

- Remdesivir (Veklury) при необходимост от приложение на нискодебитна кислородотерапия (4)
- Remdesivir плюс Dexamthasone, когато е необходима ескалация на кислородотерапията (4, 48) или
- само Dexamthasone при необходимост от ескалация на кислородотерапията и липса на Remdesivir или противопоказания за приложението му (4, 17,48)

*При хоспитализирани пациенти с COVID-19, налагащи **високодебитна кислородотерапия или неинвазивна механична вентилация** се препоръчва приложение на:*

- Dexamthasone (4, 17, 48)
- Dexamthasone плюс Remdesivir (4)

- добавяне на *Tocilizumab* към някои от горните режими при наскоро хоспитализирани пациенти с данни за системен възпалителен отговор и/или бързо нарастващи кислородни нужди (4)

При хоспитализирани пациенти с COVID-19 на **инвазивна механична вентилация** се препоръчва приложение на:

- *Dexamthasone* (4, 17, 48)

- добавяне на *Tocilizumab* в рамките на 24 часа от приема в интензивно отделение при наскоро хоспитализирани пациенти с данни за системен възпалителен отговор и липса на контраиндикации (4)

Големите рандомизирани проучвания на този етап показват конфликтни резултати относно ефекта от приложението на *Remdesivir* при пациенти с COVID-19. АСТТ-1 проучването (n=435) демонстрира по-ниска честота на прогресия към HFNO, NIV и инвазивна механична вентилация при пациентите лекувани с *Remdesivir* в сравнение с плацебо групата (17 срещу 24%) (49). При *post hoc* анализа на данните, за субгрупата изискваща нискодебитна кислородотерапия се установява по-кратко време за възстановяване (7 срещу 9 дни) и убедително по-нисък риск от летален изход (RR=0.3, 95%CI=0.14-0.64). Противно на АСТТ-1, организираното от СЗО проучване *Solidarity* не демонстрира разлика между терапевтичната и плацебо групата по отношение на смъртността, риска от прогресия на заболяването и продължителността на болничния престой (50). *Solidarity* проучването се критикува заради заложения *open-label* дизайн и липсата на стандартизация на останалите аспекти от лечението, считано за особено проблемно в рамките на едно мултинационално проучване. На базата на цитираните резултати НИН (National Institutes of Health) препоръчва лечение с *Remdesivir* при пациентите с COVID-19 и нужда от нискодебитна кислородотерапия, докато СЗО не препоръчва приложението на медикамента. Препоръчаната доза на медикамента при пациенти с телесна маса над 40 kg е 200 mg като еднократна натоварваща интравенозна инфузия през първото денонощие, последвано от еднократни инфузии на 100 mg/d за следващите 5-10 дни. За избягване на хипотензия се препоръчва инфузията да бъде с продължителност от 1-2 часа. Препаратът е контраиндициран при доказана свръхчувствителност, бъбречна недостатъчност с креатининов клирънс под 30 ml/min или покачване на серумните трансаминази с 5-10 пъти над референтните граници.

Основните доказателства в полза на глюкокортикоидното лечение при пациенти с COVID-19 идват от голямо (n=6424) британско контролирано рандомизирано проучване (*RECOVERY*, 51). Установена е статистически значима редуция на смъртността (RR=0.82, 95%CI=0.72-0.94) при COVID-19 пациентите с нужда от кислородотерапия, които са получавали *Dexamethasone* в сравнение с групата подложена на стандартно лечение. Интензивността на кислородотерапията/вентилаторната поддръжка в проучването не е уточнена, но се предполага, че ефектът от лечението е най-значим при болните, които са изисквали по-интензивна поддръжка. Необходимо е да се подчертае, че протоколът на проучването залага доза от 6 mg/d *Dexamethasone*, прилагани в продължение на до 10 дни. При липса на конкретни доказателства към настоящия момент се приема, че когато препаратът не е наличен той може да се замени от еквивалентна доза друг глюкокортикоид. Приложението на високи дози глюкокортикоиди в множество по-стари проучвания при септични пациенти е ясно асоциирано с повишена честота на странични ефекти (вкл. развитие на нозокомиални инфекции) и повишена смъртност. В този смисъл всяко приложение на високи дози глюкокортикоиди при пациентите с COVID-19 (често като терапия на отчаянието) може да се счита не само за недоказано, но и за опасно.

Препоръката на НИН за съвместно приложение на глюкокортикоид и *Remdesivir* се основава на теоретични аргументи. Предвид данните от проучвания при други вирусни инфекции (вкл. такива с родствени вируси като *MERS*), редица експерти изказват опасение, че лечението с

глюкокортикоиди би могло да удължи периода на активна репликация на вируса с неблагоприятни въздействия върху хода на заболяването и генериране на мутационен натиск. На тази база се препоръчва съчетанието на Dexamethasone с Remdesivir при подбрани пациенти, при които лечение с глюкокортикоид се стартира рано в хода на заболяването и при възможност за все още продължаваща вирусна репликация.

Редица малки проучвания от началото на пандемията не установяват ефект от приложението на Tocilizumab (Actemra, хуманизирано моноклонално анти тяло срещу IL-6 рецептора) при хоспитализирани пациенти с COVID-19. Всички тези проучвания са с ниска статистическа мощ и включват малък брой пациенти с едновременно приложение на глюкокортикоид. REMAP-CAP проучването (n=803; 353 лекувани с Tocilizumab; 48 лекувани със Sarilumab и 402 контролни пациенти) установява значима редуция на смъртността (28 срещу 36%) и повишен брой дни свободни от вентилаторна и циркулаторна поддръжка (OR=1.64, 95%CI=1.25-2.14) при лекуваните с Tocilizumab (52). Рандомизирани са пациенти с бързо влошаване на дихателната функция в рамките на първите 24 часа от приема в интензивно отделение, като средната продължителност на хоспитализация към момента на рандомизацията е била 1.2 дни. Всички пациенти са получавали и лечение с Dexamethasone. Проучването е с open-label дизайн и за съжаление не включва субгрупов анализ на резултатите в зависимост от нуждата от кислородотерапия. Четири хиляди сто и шестнадесет пациенти с хипоксемия и нива на серумния C-реактивен протеин >75 mg/l в рамките на RECOVERY платформата са претърпели втора рандомизация към Tocilizumab. При това е установена сигнификантна редуция на смъртността (29 срещу 33%) в групата лекувана с Tocilizumab. Всички участници в проучването са получавали Dexamethasone и отново не е предоставена информация относно интензивността на кислородотерапията/вентилаторната поддръжка. Предположението, което може да се направи на базата на тези нерафинирани данни е, че най-вероятният таргетен контингент за приложение на Tocilizumab са пациенти със скорошна хоспитализация, показващи бърза прогресия на дихателната недостатъчност и/или данни за хиперинфламаторен отговор. В страните, където off label употребата на медикамента при COVID-19 е приета, се препоръчва еднократна интравенозна доза от 8 mg/kg (максимална 800 mg) при задължително съвместно приложение с Dexamethasone. Препаратът е противопоказан при бъбречна недостатъчност с креатининов клирънс под 30 ml/min, чернодробна дисфункция, левкопения, тромбоцитопения и съмнение за съпътстваща бактериална инфекция. Очакван негативен ефект от приложението му е подтискане на възпалителния отговор с повишена честота и атипично протичане на вторични инфекции.

В допълнение към горните, АСТТ-2 проучването (53) установява сигнификантно ускорено възстановяване (7 срещу 8 дни), редуциран риск от ескалиране на кислородотерапията/вентилаторната поддръжка, по-ниска честота на сериозни странични ефекти и нови инфекции при групата лекувана с Baricitinib (инхибитор на JAK киназата с основно приложение в ревматологията) плюс Remdesivir. Контролната група във въпросното проучване е получавала Remdesivir плюс палцебо, като същевременно при никой от пациентите не са прилагани глюкокортикоиди. В субгруповия анализ на данните посочените благоприятни ефекти от експерименталната терапия не се установяват при подгрупата с приложение на конвенционална кислородотерапия. Въз основа на горните резултати NIH (4) и IDSA (48) предлагат при рядката група пациенти с нужда от HFNO/NIV или инвазивна вентилация, при които употребата на глюкокортикоиди е контраиндицирана да се прилага Baricitinib. Наличните към момента данни налагат препаратът да се прилага винаги в съчетание с Remdesivir и никога в съчетание с друг имуномодулятор (глюкокортикоиди, Tocilizumab). Препоръчаната доза е 4 mg/d перорално в продължение на максимум 14 дни или до дехоспитализацията на пациента. Препаратът е контраиндициран при бъбречна недостатъчност с креатининов клирънс под 30 ml/min, чернодробна дисфункция, анемия, левкопения и лимфопения.

## **Антибиотици**

Отчетената рано в хода на пандемията честота на бактериални коинфекции и суперинфекции при пациентите с COVID-19 варира, но болшинството от източниците сочат развитието на суперинфекция като фактор значително повишаващ смъртността (54, 55). Това и аналогията с други респираторни вирусни инфекции става причина някои професионални организации да препоръчат ранна и либерална емпирична антибиотична терапия при хоспитализираните пациенти с COVID-19. В по-късни проучвания честотата на бактериалните коинфекции (към момента на хоспитализация) се оценява на средно 5% (3-8%), а тази на суперинфекциите на около 15% (14-16%) (56, 57). Същевременно според различни източници между 75 и 90% от всички хоспитализирани COVID-19 пациенти са получавали антибиотично лечение.

Напълно очаквано честотата на суперинфекции при пациентите с COVID-19, лекувани в интензивно отделение е в горния диапазон на общата докладвана (16-24%) и се асоциира с повишаване на смъртността (57, 58). Инфекцията със SARS Cov2 се определя като независим рисков фактор за развитие на вентилатор-асоциирани инфекции на долния респираторен тракт (58) и придобити в интензивното отделение кръвни инфекции (59). Спектърът от причинители по последни данни не се отличава съществено от този на нозокомиалните инфекции, наблюдавани в интензивното отделение въобще. Въпреки наличните диагностични затруднения, някои проучвания отчитат и по-висока честота на гъбични суперинфекции (*Candida*, *Aspergillus*) при интензивните пациенти с COVID-19 (58). Отбелязва се тенденция към по-висока честота на бактериални суперинфекции при COVID-19 пациентите, лекувани с имуномодулаторни медикаменти (*Tocilizumab*, *Anakinra*).

Въз основа на цитираните данни политиката на рестрикция на антибиотичната употреба, особено при пациентите с леко или умерено протичане на заболяването изглежда напълно обоснована. Предвид по-високата честота и неблагоприятният прогностичен ефект на суперинфекциите при критично болни с COVID-19, решението за стартиране на емпирично антибиотично лечение при този контингент е индивидуално и предполага задълбочен анализ на наличните клинични, образни и лабораторни данни. Като показатели, суспектни за наличие на добавена бактериална или микотична инфекция се сочат наличието на левкоцитоза, неутрофилия, олевяване, завишените нива на серумния прокалцитонин, както и наличието на белодробни инфилтрати (рентгенографски) или зони на консолидация (КАТ) с лобарно разпределение.

*Препоръчва се честа преоценка на необходимостта от продължаване, както и ранна деескалация на стартираната в интензивното отделение емпирична антибиотична терапия при пациенти с COVID-19. Вземането на информирани решения в тази посока изисква провеждане на адекватен микробиологичен мониторинг и добра колаборация с болничната микробиологична лаборатория.*

*Препоръчва се проби за микробиологичен и вирусологичен анализ от долни дихателни пътища на интубирани пациенти с COVID-19 да се вземат посредством сляпа катетърна аспирация (5, 48).*

Чувствителността и специфичността на сляпата катетърна аспирация при диагнозата на инфекциите на долния респираторен тракт при интубирани пациенти се доближава до тези на бронхо-алвеоларния лаваж. Сляпата катетърна аспирация е свързана с по-нисък риск от генериране на инфектиран аерозол.

## **Аналгоседация**

При пациентите с COVID-19 на инвазивна механична вентилация, особено през първите денонощия от интензивния престой, тежките нарушения в дихателната механика и белодробния газообмен налагат често приложението на вентилаторни параметри и стратегии (високи РЕЕР нива, ниски дихателни обеми, пермисивна хиперкапния, prone positioning), изискващи по-дълбока аналгоседация. От друга страна резултатите от редица проучвания

ясно асоциират излишно дълбоките нива на аналгоседация с повишен морбидитет, по-дълго приложение на вентилаторна поддръжка и по-продължително интензивно лечение. Видът, дозировката и продължителността на приложение на седативно-хипнотични, аналгетични и др. психоактивни медикаменти са свързани с развитието на редица краткосрочни (циркулаторна и респираторна депресия, делир, подтискане мотилитета на гастроинтестиналния тракт) и дългосрочни (опиоидна зависимост, невро-когнитивни нарушения) компликации. В това отношение подходът към критично болните с COVID-19 не се отличава от този към общата интензивна популация. Препоръките за превенция и лечение на болката, агитацията, делира, обездвижването и нарушенията на съня при интензивните пациенти са отлично систематизирани в едноименен документ на Society of Critical Care Medicine (<https://www.sccm.org/ICULiberation/Guidelines>).

### **Антитромботична терапия**

Инфекцията със SARS Cov2 се свързва с повишена честота на тромботични/тромбоемболични усложнения и повишени нива на някои коагулационни маркери (фибрин, фибриноген, фибриндеградационни продукти), тясно корелиращи с маркерите на системния възпалителен отговор. Предполага се, че механизмът на имунотромбоза играе съществена роля в генезата на патологичните нарушения в белия дроб (60).

Честотата на симптоматична венозна тромбоемболия (ВТЕ), отчетена в метаанализ при хоспитализирани пациенти с COVID-19, е 14.1% (61). В проучвания при критично болни с COVID-19 стойностите на този показател варират между 16 и 79%, като най-често докладвани са честоти от порядъка на 25-30%. За сравнение, в исторически контроли (пациенти без COVID-19) при хоспитализирани и съответно интензивно болни на тромبوпрофилактика симптоматична ВТЕ е регистрирана в 0.3-1% и в 5-16% от случаите (4).

*При възрастни с умерено, тежко или критично протичане на COVID-19 и липса на противопоказания се препоръчва стандартна тромبوпрофилактика (4, 5, 17, 62).*

Приложението на нискомолекулен хепарин (напр. Епохарарин 40 mg или Dalteparin 5000 IU еднократно дневно) се предпочита, поради профила на страничните ефекти и фармакокинетични преимущества в сравнение с нефракционирания хепарин. При бъбречна недостатъчност с креатининов клирънс под 30 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> се препоръчва нефракциониран хепарин или редуция на дозата на нискомолекулулните хепарин (напр. Епохарарин 20 mg или Dalteparin 2500 IU еднократно дневно) (62).

Единствените проспективни данни сравняващи приложението на терапевтични срещу профилактични дози антикоагулант при болни с COVID-19 към момента идват от три международни проучвания: ATTACC (63), ACTIV-4 (64) и по-горе цитираното REMAP-CAP. Резултатите от междинния анализ на данните от тези проучвания показват, че приложението на терапевтична антикоагулация при критично болни с COVID-19 не повлиява нуждата от органна поддръжка (HFNO, инвазивна механична вентилация, пресорна циркулаторна поддръжка и ЕСМО), но се асоциира с повишена честота на кръвене (3.1% срещу 2.4%). За разлика от това в групата хоспитализирани пациенти без необходимост от интензивно лечение се отчита позитивен ефект по отношение на нуждата от органна поддръжка и преживяемостта при ниски нива на кръвене и в двете групи (1.9% срещу 0.9%). Някои експерти предполагат, че въпросният позитивен сигнал би могъл да се дължи на допълнителни имуномодулаторни ефекти на хепарина при пациентите с по-леко протичане на заболяването. Подчертава се необходимостта от провеждане на нови насочени клинични проучвания.

Поради липса на достатъчно данни на настоящия етап се препоръчва придържане към общоприетите индикации и дози на тромбoproфилактика при педиатрични пациенти (4, 62).

Препоръките за тромбoproфилактика при бременни с COVID-19 показват известна вариация. NIH (4) препоръчва приложение на стандартни дози нефракциониран или нискомолекулен хепарин при всички бременни с COVID-19, независимо от тежестта на заболяването. В австралийските препоръки се насърчава насочена оценка на тромботичния риск при хоспитализацията на бременни с COVID-19. Допуска се приложение на интермедиерни дози антикоагулант при бременните с рискови фактори или тежко/критично протичане на заболяването (62). Препоръката се обосновава с а priori високия тромботичен риск при бременни с остра инфекция.

*При пациентите с COVID-19 към момента липсват достатъчно доказателства за генериране на препоръка в полза на или против активното търсене на дълбока венозна тромбоза (ДВТ), както и по отношение на насочването на антикоагулантната терапия по резултати от изследването на определени коагулационни маркери (4).*

Честотата на ДВТ, установена посредством активен скрининг (напр. ехография на дълбоките вени на долните крайници) значително надвишава тази на симптоматичната ВТЕ както при исторически контроли, така и при изследваните пациенти с COVID-19. Проучванията, провеждани преди COVID-19 пандемията никога не са доказвали, че активното търсене на ДВТ повлиява честотата на тромбоемболичните усложнения.

Важно е да се отбележи, че при пациенти с ARDS (вкл. в контекста на COVID-19) КАТ ангиографското изследване често регистрира наличие на сегментни/субсегментни тромбози като проява на основния патологичен процес, а не като резултат от немасивна ВТЕ.

Малко едноцентрово рандомизирано проучване установява, че приложението на терапевтична доза антикоагулант при вентилирани пациенти с COVID-19 и нива на серумните D-димери >1000 mcg/ml е свързано с повишение на PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> отношението без ефект върху преживяемостта (65). Необходима е оценка на хипотезата в по-големи и адекватно конструирани проспективни рандомизирани проучвания.

*Пациенти с COVID-19, които получават антикоагулантна или антиагрегантна терапия по повод на придружаващо заболяване, трябва да продължат приема на предписания медикамент при липса на контраиндикации (4, 62).*

*При хоспитализирани пациенти с COVID-19 и рязко влошаване на дихателния, циркулаторния, неврологичния статус или при остра локализирана загуба на периферната перфузия възможността за тромбоемболично усложнение трябва активно да се изключи/потвърди (4).*

Специфично усложнение при приложението на аденовирусните векторни SARS Cov2 ваксини е развитието на т. нар. ваксинално-индуцирана имунна тромбоцитопения (Vaccine Induced Immune Thrombocytopenia, VIIT). Отчитаната към момента честота на VIIT варира от 1/90000 ваксинации в Германия до 1/25000 в Дания, като по-често засегнати са жени на възраст под 40 г. Предполага се, че патогенезата на усложнението е сходна с тази на хепарин-индуцираната тромбоцитопения и се обуславя от индукцията на автоантитела, насочени към неоантиген с участието на тромбоцитния фактор 4. Характерни клинични прояви са: развитие на тромбози с атипична локализация (мозъчни венозни синуси, спланхникус), тромбоцитопения (<150 G/l), силно завишени нива на серумните D-димери (>4000 mcg/ml), често редуцирани фибриногенови нива (< 1 g/l) и позитивни анти-фактор 4 антитела (НIT

ELISA). Терапевтичният подход, възприет на този етап във Великобритания включва приложението на интравенозен имуноглобулин, директни тромбинови инхибитори (Argatroban) и евентуално плазмафереза при рефрактерните случаи. Причината за възникването на синдрома остава неясна.

## **Лекарствени взаимодействия**

Съобразяването с потенциала за възникване на нежелани лекарствени взаимодействия е неизменна част от добрия стандарт на интензивно лечение. Университетът в Ливърпул поддържа много добър on-line справочник на потенциални взаимодействия между медикаменти, често прилагани при пациентите с COVID-19 (<https://www.covid19-druginteractions.org/checker>).

## **Специфични проблеми**

### **COVID-19 асоцииран мултисистемен инфламаторен синдром при деца**

Епидемиологичните проучвания показват много по-ниска честота на тежко/критично протичане на COVID-19 при деца и новородени. Независимо от това в редки случаи е възможно заболяването в тази възрастова група да наложи прием в интензивно отделение. Като рискови контингенти на този етап се считат педиатричните пациенти с тежка имуносупресия или наличие на хронично кардио-респираторно страдание.

COVID-19 асоциираният мултисистемен инфламаторен синдром при деца (Pediatric Multisystem Inflammatory Syndrome temporarily associated with COVID-19, PIMS-TS или PIMS) е една от редките потенциални причини за прием в интензивно отделение на деца с COVID-19. Синдромът протича с картината на фебрилитет, завишени нива на инфламаторните маркери, хипотензия, хипоксемия, прояви на мултисистемна възпалителна реакция и органна дисфункция. При част от засегнатите пациенти е възможно частично или пълно припокриване с критериите за диагноза на синдрома на Кавазаки. Децата с подозрение за PIMS следва да бъдат насочени за лечение към педиатричен център с възможност за осигуряване на интензивно лечение. Повече информация относно диагностичните критерии и терапевтичния подход към заболяването могат да бъдат намерени на сайта на Royal College of Pediatrics and Child Health (<https://www.rcpch.ac.uk/resources/paediatric-multisystem-inflammatory-syndrome-temporally-associated-covid-19-pims-guidance>).

Налице са единични съобщения за възрастни пациенти, при които е наблюдавана сходна клинична картина, означаваща като мултисистемен инфламаторен синдром при възрастни (Multisystem Inflammatory Syndrome in adults, MIS-A). Посочват се следните критерии за диагноза на синдрома (4):

- тежко заболяване, налагащо хоспитализация при пациент над 21 г.
- настояща или минала инфекция със SARS Cov 2
- завишени серумни нива на инфламаторни маркери (CRP, D-димери, феритин, IL-6)
- липса на респираторно засягане
- липса на алтернативна диагноза

Препоръчаната терапия при пациентите с MIS-A на този етап се припокрива с тази при PIMS (интравенозен имуноглобулин, глюкокортикоиди, IL-6 антагонисти), като болшинството от засегнатите са показали благоприятно развитие.

### **Post Intensive Care синдром (PICS)**

Терминът Post Intensive Care синдром е събирателен и описва комплекс от дългосрочни нарушения, наблюдавани при пациенти обикновено след продължително интензивно лечение по повод на тежко протичащо критично заболяване. Основните прояви на синдрома са



свързани с редукция на функционалния резерв (в т. ч. припокриване със синдрома на невромиопатия на критичното заболяване) и спектър от когнитивни и психологични нарушения (нарушения на съня, тревожност, депресия, посттравматично стресово разстройство). Етиологията и патогенезата на синдрома е многофакторна и показва корелация с тежестта на заболяването и степента на инвазивност на прилаганата органна поддръжка (особено продължителната апаратната вентилация и инопресорната поддръжка). Като допълнителни рискови фактори се сочат възрастта и наличието на придружаваща патология, приложението на някои медикаменти и продължителната имобилизация. Счита се, че редица мерки като оптимизиране на органната поддръжка, оптимизиране на аналгоседацията и приложението на антипсихотици, ранна рехабилитация, избягване на сензорна депривация, биха довели до редукция на риска от развитие на PICS. Както пациентите с PICS, така и техните близки се нуждаят от адекватна психологическа подкрепа и проследяване. Предвид тежестта на заболяването не е учудващ фактът, че случаи на PICS се докладват и при пациенти с COVID-19, оцелели след продължително интензивно лечение.

## Референции:

1. Wu Z, McGoogan JM, (2020) Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. JAMA; doi: 10.1001/jama.2020.2648
2. Livingston E, Bucher K, (2020) Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Italy. JAMA
3. Bandyopadhyay S et al (2020) Infection and mortality of healthcare workers worldwide from COVID-19: a systematic review. BMJ <http://dx.doi.org/10.1136/bmjgh-2020-003097>
4. NIH coronavirus disease 2019 (COVID -19) treatment guidelines. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>
5. Alhazzani W. et al (2020) Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Intensive Care Med doi: 10.1007/s00134-020-06022-5
6. Lewis SR, Butler AR et al. (2017) Videolaryngoscopy versus direct laryngoscopy for adult patients requiring tracheal intubation: a Cochrane Systematic Review. Br J Anaesth 119: 369-383
7. Lewis SR, Butler AR et al. (2016) Videolaryngoscopy versus direct laryngoscopy for adult patients requiring tracheal intubation. Cochrane Database Syst Rev 11: CD011136
8. Russell TM, Hormis A, Rotherham NHSFT, (2018) Should the Glidescope video laryngoscope be used first line for all oral intubations or only in those with a difficult airway? A review of current literature. J Perioper Pract 28: 322-333
9. <https://www.else.org/Resources/Guidelines.aspx>
10. Gilbert-Kawai E et al. Permissive hypoxaemia versus normoxaemia for mechanically ventilated critically ill patients. doi.org/10.1002/14651858.CD009931.pub2
11. Chu DK, Kim LH et al. (2018) Mortality and morbidity in acutely ill adults treated with liberal versus conservative oxygen therapy (IOTA): a systematic review and meta-analysis. Lancet 391: 1693-1705
12. Barrot L, Asfar P, Mauny F, Winiszewski H, Montini F, Badie J, Quenot JP, Pili-Floury S, Bouhemad B, Louis G, Souweine B, Collange O, Pottecher J, Levy B, Puyraveau M, Vettoretti L, Constantin JM, Capellier G, Investigators L, Network RR, Investigators L, Network RR, (2020) Liberal or Conservative Oxygen Therapy for Acute Respiratory Distress Syndrome. N Engl J Med 382: 999
13. Rochweg B et al. (2020) The role for high flow nasal cannula as a respiratory support strategy in adults: a clinical practice guideline. Intensive Care Med doi.org/10.1007/s00134-020-06312-y
14. Ni YN, Luo J, Yu H, Liu D, Liang BM, Liang ZA, (2018) The effect of high-flow nasal cannula in reducing the mortality and the rate of endotracheal intubation when used before mechanical

- ventilation compared with conventional oxygen therapy and noninvasive positive pressure ventilation. A systematic review and meta-analysis. *Am J Emerg Med* 36: 226-233
15. Gattinoni L et al. (2020) COVID-19 pneumonia: different respiratory treatment for different phenotypes? *Intensive Care Med* DOI 10.1007/s00134-020-06033-2
16. Ahazzani W et al. (2021) Surviving Sepsis Campaign Guidelines on the Management of Adults With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in the ICU: First Update. *Crit Care Med* DOI: 10.1097/CCM.0000000000004899
17. WHO COVID-19 Clinical management: living guidance.  
<https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-clinical-2021-1>
18. Acute Respiratory Distress Syndrome The Berlin Definition. *JAMA*. 2012;307(23):2526-2533. doi:10.1001/jama.2012.5669
19. Acute Respiratory Distress Syndrome N, Brower RG, Matthay MA, Morris A, Schoenfeld D, Thompson BT, Wheeler A, (2000) Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 342: 1301-1308
20. Walkey AJ, Goligher EC, Del Sorbo L, Hodgson CL, Adhikari NKJ, Wunsch H, Meade MO, Uleryk E, Hess D, Talmor DS, Thompson BT, Brower RG, Fan E, (2017) Low Tidal Volume versus Non-Volume-Limited Strategies for Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome. A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Am Thorac Soc* 14: S271-S279
21. Yasuda H, Nishimura T, Kamo T, Sanui M, Nango E, Abe T, Takebayashi T, Lefor AK, Hashimoto S, (2017) Optimal plateau pressure for patients with acute respiratory distress syndrome: a protocol for a systematic review and meta-analysis with meta-regression. *BMJ Open* 7: e015091
22. Amato M et al. (2015) Driving Pressure and Survival in the Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med* DOI: 10.1056/NEJMsa1410639
23. Gattinoni L et al. Ventilator-related causes of lung injury: the mechanical power. *Intensive Care Med* 42, 1567–1575 (2016)
24. The National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trials Network. Comparison of Two Fluid-Management Strategies in Acute Lung Injury. *N Engl J Med* (2006) DOI: 10.1056/NEJMoa062200
25. Silveira JA, Major E, Ferguson AJ, Mann EE, McAuley DF, Marshall JC, Blackwood B, Fan E, (2017) Conservative fluid management or dereuscitation for patients with sepsis or acute respiratory distress syndrome following the resuscitation phase of critical illness: a systematic review and metaanalysis. *Intensive Care Med* 43: 155-170
26. Fan E et al. An Official American Thoracic Society/European Society of Intensive Care Medicine/Society of Critical Care Medicine Clinical Practice Guideline: Mechanical Ventilation in Adult Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome *N Engl J Med* (2017)  
[doi.org/10.1164/rccm.201703-0548ST](https://doi.org/10.1164/rccm.201703-0548ST)
27. Guerin C et al. Prone Positioning in Severe Acute Respiratory Distress Syndrome. (2013) *N Engl J Med* DOI: 10.1056/NEJMoa1214103
28. Alhazzani W, Alshahrani M, Jaeschke R, Forel JM, Papazian L, Sevransky J, Meade MO, (2013) Neuromuscular blocking agents in acute respiratory distress syndrome: a systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials. *Crit Care* 17: R43
29. National Heart L, Blood Institute PCTN, Moss M, Huang DT, Brower RG, Ferguson ND, Ginde AA, Gong MN, Grissom CK, Gundel S, Hayden D, Hite RD, Hou PC, Hough CL, Iwashyna TJ, Khan A, Liu KD, Talmor D, Thompson BT, Ulysse CA, Yealy DM, Angus DC, (2019) Early Neuromuscular Blockade in the Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med* 380: 1997-2008
30. Singer M et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* (2016) doi:10.1001/jama.2016.0287
31. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. *Intensive Care Med*. 2017;43(3):304-377.

32. Weiss SL, Peters MJ, Alhazzani W, Agus MSD, Flori HR, Inwald DP, et al. Surviving Sepsis Campaign international guidelines for the management of septic shock and sepsis-associated organ dysfunction in children. *Intensive Care Med.* 2020;46(Suppl 1):10-67.
33. Cecconi M et al. Consensus on circulatory shock and hemodynamic monitoring. Task force of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* (2014) DOI 10.1007/s00134-014-3525-z
34. Bednarczyk JM, Fridfinnson JA, Kumar A, Blanchard L, Rabbani R, Bell D, Funk D, Turgeon AF, Abou-Setta AM, Zarychanski R, (2017) Incorporating Dynamic Assessment of Fluid Responsiveness Into Goal-Directed Therapy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Crit Care Med* 45: 1538-1545
35. Pan J, Peng M, Liao C, Hu X, Wang A, Li X, (2019) Relative efficacy and safety of early lactate clearance-guided therapy resuscitation in patients with sepsis: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 98: e14453
36. Hernandez G et al. (2019) Effect of a Resuscitation Strategy Targeting Peripheral Perfusion Status vs Serum Lactate Levels on 28-Day Mortality Among Patients With Septic Shock: The ANDROMEDA-SHOCK Randomized Clinical Trial. *JAMA* 321: 654-664
37. Lewis SR, Pritchard MW, Evans DJ, Butler AR, Alderson P, Smith AF, Roberts I, (2018) Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill people. *Cochrane Database Syst Rev* 8: CD000567
38. Antequera Martin AM, Barea Mendoza JA, Muriel A, Saez I, Chico-Fernandez M, Estrada-Lorenzo JM, Plana MN, (2019) Buffered solutions versus 0.9% saline for resuscitation in critically ill adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 7: CD012247
39. Lewis SR, Pritchard MW, Evans DJ, Butler AR, Alderson P, Smith AF, Roberts I, (2018) Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill people. *Cochrane Database Syst Rev* 8: CD000567
40. Perner A et al. Hydroxyethyl Starch 130/0.42 versus Ringer's Acetate in Severe Sepsis. (2012) *N Engl J Med* DOI: 10.1056/NEJMoa1204242
41. Gamper G, Havel C, Arrich J, Losert H, Pace NL, Mullner M, Herkner H, (2016) Vasopressors for hypotensive shock. *Cochrane Database Syst Rev* 2: CD003709
42. Honarmand K et al. (2020) Canadian Critical Care Society clinical practice guideline: The use of vasopressin and vasopressin analogues in critically ill adults with distributive shock. *Can J Anaesth* 67: 369-376
43. McIntyre WF, Um KJ, Alhazzani W, Lengyel AP, Hajjar L, Gordon AC, Lamontagne F, Healey JS, Whitlock RP, Belley-Cote EP, (2018) Association of Vasopressin Plus Catecholamine Vasopressors vs Catecholamines Alone With Atrial Fibrillation in Patients With Distributive Shock: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA* 319: 1889-1900
44. Lamontagne F et al. (2020) Effect of Reduced Exposure to Vasopressors on 90-Day Mortality in Older Critically Ill Patients With Vasodilatory Hypotension: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*;doi: 10.1001/jama.2020.0930
45. Lamontagne F et al. (2018) Pooled analysis of higher versus lower blood pressure targets for vasopressor therapy septic and vasodilatory shock. *Intensive Care Med* 44: 12-21
46. Scott LW et al. Surviving sepsis campaign international guidelines for the management of septic shock and sepsis-associated organ dysfunction in children. *Intensive Care Med* 46:10-67 (2020)
46. Rygard SL et al. (2018) Low-dose corticosteroids for adult patients with septic shock: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Intensive Care Med* 44: 1003-1016
47. Bone RC et al. (1992) Definitions for Sepsis and Organ Failure and Guidelines for the Use of Innovative Therapies in Sepsis. *Chest* DOI:<https://doi.org/10.1378/chest.101.6.1644>

48. Bhimraj A et al. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19 [www.idsociety.org/COVID19guidelines](http://www.idsociety.org/COVID19guidelines)
49. Beigel J et al. (2020) Remdesivir for the Treatment of Covid-19 — Final Report N Engl J Med DOI: 10.1056/NEJMoa2007764
50. WHO Solidarity trial consortium (2020) Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 — Interim WHO Solidarity Trial Results N Engl J Med DOI: 10.1056/NEJMoa2023184
51. The RECOVERY collaborative group (2020) Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 N Engl J Med DOI: 10.1056/NEJMoa2021436
52. The REMAP-CAP investigators (2021) Interleukin-6 Receptor Antagonists in Critically Ill Patients with Covid-19 N Engl J Med DOI: 10.1056/NEJMoa2100433
53. Kalil AC et al. (2021) Baricitinib plus Remdesivir for Hospitalized Adults with Covid-19 N Engl J Med DOI: 10.1056/NEJMoa2031994
54. Zhou F et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Lancet (2020) [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
55. Cao J et al. Clinical Features and Short-term Outcomes of 102 Patients with Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. Clin Infect Dis (2020) <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa243>
56. Langford BJ et al. Bacterial co-infection and secondary infection in patients with COVID-19: a living rapid review and meta-analysis. Clin Microbiol Infect (2020) DOI: [10.1016/j.cmi.2020.07.016](https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.07.016)
57. <https://www.tarrn.org/covid>
58. Mussuza JS et al. Prevalence and outcomes of co-infection and superinfection with SARS-CoV-2 and other pathogens: A systematic review and meta-analysis <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0251170>
59. Rouze A et al. Relationship between SARS-CoV-2 infection and the incidence of ventilator-associated lower respiratory tract infections: a European multicenter cohort study. Intensive Care Med (2021) doi: 10.1007/s00134-020-06323-9
60. Grasselli G et al. Pathophysiology of COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome: a multicentre prospective observational study . Lancet (2020) [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30370-2](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30370-2)
61. Nopp S, Moik F, Jilma B, Pabinger I, Ay C. Risk of venous thromboembolism in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. Res Pract Thromb Haemost. 2020. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33043231>
62. Australian National COVID-19 Clinical Evidence Taskforce <https://covid19evidence.net.au/>
63. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04372589>
64. <https://www.nih.gov/news-events/news-releases/nih-activ-trial-blood-thinners-pauses-enrollment-critically-ill-covid-19-patients>
65. Lemos ACB, do Espirito Santo DA, Salvetti MC, et al. Therapeutic versus prophylactic anticoagulation for severe COVID-19: a randomized Phase II clinical trial (HESACOVID). Thromb Res. 2020;196:359-366. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32977137>