

Handbook of COVID-19 Prevention and Treatment

SPIS TREŚCI

- I . Indywidualne, zespołowe i wielospecjalistyczne zarządzanie.
 - II. Etiologia i wskaźniki procesu zapalnego
 - III. Badania obrazowe pacjentów z COVID-19
 - IV. Zastosowanie bronchoskopii w diagnostyce i prowadzeniu pacjentów z COVID-19
 - V Diagnostyka i klasyfikacja kliniczna COVID-19
 - VI Terapia antywirusowa i czasowa eliminacja patogenów
 - VII Terapia przeciwwstrząsowa i przeciwhipoksemiczna
 - VIII. Racjonalne stosowanie antybiotyków w celu zapobiegania wtórnej infekcji bakteryjnej.
 - IX. Bilans flory bakteryjnej jelit i wsparcia żywieniowego
 - X. ECMO dla pacjentów COVID-19
 - XI. Terapia osoczem dla pacjentów COVID-19.
 - XII Zastosowanie tradycyjnej medycyny chińskiej – rozdział pominięty
 - XIII. Stosowanie leków u pacjentów COVID-19
 - XIV Interwencja psychologiczna u pacjentów z COVID-19
 - XV Terapia rehabilitacyjna pacjentów z COVID-19
 - XVI. Transplantacja płuc u pacjentów z COVID-19
 - XVII. Normy dotyczące wypisu i dalszej obserwacji pacjentów z COVID-19
- Dodatek

I. Indywidualne, zespołowe i wielospecjalistyczne zarządzanie.

FAHZU to szpital specjalnie zaprojektowany dla pacjentów chorych na COVID-19, zwłaszcza ciężko i krytycznie chorych osób, których stan ulega drastycznemu pogorszeniu, z zajęciem więcej niż jednego organu, wymagających wsparcia ze strony zespołu wielospecjalistycznego (Multi-Disciplinary Team). W obliczu epidemii FAHZU ustanowił zespół specjalistów złożony z lekarzy oddziałów chorób zakaźnych, pulmonologii, intensywnej terapii, rehabilitacji, żywienia, opieki pielęgnacyjnej i innych. Proces wielospecjalistycznej diagnostyki i leczenia został opracowany w taki sposób, że lekarze znajdujący się zarówno wewnątrz oddziałów zamkniętych jak i poza nimi raportują o stanie zdrowia pacjentów za pośrednictwem wideokonferencji. To pozwala na określenie właściwego pod względem naukowym, całościowego i dostosowanego do potrzeb sposobu leczenia dla każdego ciężko i krytycznie chorego pacjenta.

Podejmowanie rzetelnych decyzji jest dokonywane na drodze narad zespołu wielospecjalistycznego MDT. Podczas narady, eksperci różnych specjalności skupiają się na zagadnieniach najbliższych ich praktyce, a także na kluczowych zagadnieniach istotnych dla diagnostyki i leczenia. Ostateczna metoda leczenia jest ustalana przez doświadczonych specjalistów, biorąc pod uwagę przebieg dyskusji, różne opinie i konsultacje.

Analiza systemowa jest podstawą dyskusji zespołu wielospecjalistycznego. Pacjenci w podeszłym wieku, uprzednio obciążeni zdrowotnie są obarczeni większym ryzykiem krytycznego pogorszenia stanu zdrowia. Postęp choroby powinien być monitorowany poprzez wzięcie pod uwagę wielu czynników takich jak stan ogólny pacjenta, powikłania i wyniki badań wykonywanych dzień po dniu. Konieczną jest wczesna interwencja, wyprzedzająca spodziewaną dekompensację i pogorszenie stanu zdrowia, poprzez podjęcie zdecydowanych działań takich jak tlenoterapia, podawanie leków przeciwwirusowych i leczenie żywieniowe.

Celem narad zespołu wielospecjalistycznego MDT jest uzyskanie terapii dostosowanej do potrzeb konkretnego pacjenta. Leczenie to powinno być dopasowane do różnic między stanem fizycznym, przebiegiem choroby i typu pacjenta. Nasze doświadczenia wskazują, że współpraca w ramach MDT potrafi znacząco poprawić efektywność diagnostyki i leczenia COVID-19.

II. Etiologia i wskaźniki procesu zapalnego

1. Wykrywanie kwasów nukleinowych SARS-COV-2

1.1. Pobranie materiału do badań

Właściwy materiał, metody i czas pobierania są istotne dla poprawy czułości wykrywania zakażeń SARS-CoV-2.

Do materiałów pobieranych należą:

- a) materiał z górnych dróg oddechowych (wymaz z gardła, wymaz z nosa, wydzielina z nosogardła)
- b) materiał z dolnych dróg oddechowych (**plwocina, wydzieliny oskrzelowe, BAL**)
- c) krew, mocz, kał, wydzielina spojówkowa

Plwocina i inny materiał z dolnych dróg oddechowych ma najlepszą wartość do wykonania badań diagnostycznych i powinno się preferować te metody uzyskania materiału.

SARS-CoV-2 rozwija się szczególnie w pneumocytach typu II, (AT2), a szczyt uwalniania wirusa następuje w 3 do 5 dnia liczonego od początku objawów choroby.

Z tego powodu, jeżeli wynik badania na obecność kwasów nukleinowych wirusa jest ujemny na początku, kolejne próbki powinny być pobrane i przebadane także w kolejnych dniach.

1.2. Wykrywanie kwasów nukleinowych

Testy poprzez amplifikację i wykrywanie kwasów nukleinowych są preferowaną metodą wykrywania infekcji SARS-CoV2. Procedura wykonania testu, zgodnie z charakterystyką produktu jest następująca: przygotowanie materiału i liza wirusa w celu wyekstrahowania kwasów nukleinowych.

Trzy specyficzne dla SARS-CoV2 geny nazywane

1. Open Reading Frame 1a/b (ORF1a/b)
2. Gen białka nukleokapsydu (N)
3. Gen białka osłonki (E)

Geny są następnie amplifikowane w ramach ilościowej reakcji łańcuchowej polimerazy (qPCR).

Powielone geny są następnie wykrywane poprzez ilościowe oznaczenie intensywności fluorescencji.

Kryteriami dodatniego testu jest:

a) obecność genów białka nukleokapsydu oraz białka osłonki

lub

b) obecność genów białka nukleokapsydu oraz białka osłonki oraz genu ORF1a/b.

Wykonanie testu wykrywania wirusowych kwasów nukleinowych z różnych źródeł materiału może poprawić dokładność diagnostyczną. U pacjentów z potwierdzoną obecnością wirusowych kwasów nukleinowych w drogach oddechowych około 30-40% z nich ma stwierdzoną obecność wirusowego RNA także we krwi, a 50-60% w kale.

Prawdziwie dodatnie rezultaty obecności wirusowych kwasów nukleinowych w moczu są małe.

Wykonywanie jednoczesnych testów z próbek pochodzących z dróg oddechowych, kału, krwi i innych może być pomocne w celu poprawy czułości procedury testowej u podejrzanych o chorobę osób, poprawę monitorowania skuteczności leczenia i ocenę po wypisie ze szpitala.

2. Izolacja i hodowla wirusa

Hodowla wirusa musi być dokonywana w laboratoriach w warunkach klasy bezpieczeństwa biologicznego trzeciego poziomu (BSL-3). W skrócie proces wygląda następująco:

Świeżo pobrane próbki płwociny, kału są inokulowane na hodowli homórkowej Vero-E6.

Efekt cytopatyczny jest widoczny po 96 godzinach. Wykrycie wirusowych kwasów nukleinowych w nośniku wskazuje na skuteczną hodowlę. Oznaczanie miana wirusa – metoda rozrzedzeń dziesięciokrotnych, oznaczenie TCID50 (miano przy którym wirus wywiera efekt cytopatyczny na 50% komórek, do których został inokulowany).

3. Wykrywanie przeciwciał w surowicy

W wyniku infekcji SARS-CoV-2 organizm ludzki produkuje specyficzne przeciwciała.

Wykrywanie przeciwciał obejmuje takie metody jak immunochromatografia, ELISA, chemiluminescencja przeciwciał itp. Dodatni test na obecność specyficznych immunoglobulin klasy IgM lub specyficznych immunoglobulin IgG w czasie zdrowienia, w mianie przynajmniej czterokrotnie większym niż w ostrej fazie infekcji mogą stanowić kryterium diagnostyczne dla pacjentów, u których uzyskan negatywny wynik wykrywania wirusowego RNA. W monitorowaniu przebiegu choroby IgM pojawiają się 10 dni od początku objawów, a IgG wykrywane są po 12 dniach od początku objawów. Liczba kopii wirusa stopniowo spada wraz ze wzrostem poziomu przeciwciał.

4. Wykrywanie wskaźników odpowiedzi zapalnej

Zaleca się do przeprowadzania badań:

- CRP, prokalcytoniny, ferrytyny, D-Dimeru,
- całkowitego poziomu limfocytów, subpopulacji limfocytów,
- IL-4, IL-6, IL-10, TNF-alfa, INF-gamma oraz innych wskaźników zapalenia i aktywności układu odpornościowego, które mogą pomóc ocenić postęp kliniczny choroby, wcześniej wykryć ryzyko ciężkiego i krytycznego przebiegu i dostarczających podstaw do zastosowania właściwego dla danego przypadku leczenia.

Większość pacjentów z COVID-19 ma poziom prokalcytoniny w granicach wartości normalnych, natomiast poziom białka C-reaktywnego jest znacznie podwyższony.

Szybki i znaczący wzrost CRP wskazuje na możliwość infekcji wtórnej.

Poziom D-dimeru jest znacznie podwyższony w przypadkach o ciężkim przebiegu, stanowi czynnik ryzyka niepomyślnego rozwoju choroby.

Niska całkowita liczba limfocytów na początku choroby zazwyczaj stanowi o niepomyślnej prognozie.

U pacjentów z ciężkim przebiegiem choroby liczba limfocytów w krwi obwodowej stale się zmniejsza.

Poziomy IL-6 oraz IL-10 u pacjentów z ciężkim przebiegiem choroby są znacznie podwyższone.

Monitoring poziomu tych cytokin jest pomocny w celu oceny ryzyka i rozwinięcia stanu ciężkiego.

5. Wykrywanie wtórnych infekcji – grzybiczych i bakteryjnych.

Ciężko i krytycznie chorzy pacjenci są wrażliwi na wtórne infekcje bakteryjne i grzybicze. Próbkę powinny być pobierane z zainfekowanego miejsca w celu hodowli bakteriologicznej i mikologicznej. Jeżeli podejrzewamy wtórną infekcję płuc materiałem do badania powinna być płwocina z jak najgłębszych części drzewa oskrzelowego, aspiraty tchawicze, popłuczyny pęcherzykowe i wymazy szczoteczkowe. Pobranie materiału z krwi obwodowej wskazane jest u pacjentów wysoko gorączkujących. Hodowle z krwi pobranej z żył obwodowych lub wenflonów powinny być dokonywane w przypadku osób z długo utrzymanym cewnikiem żylnym, z podejrzeniem posocznicy. Ponadto zalecane jest, by poza wykonaniem hodowli mikologicznej, pacjenci mieli wykonywane oznaczenie D-glukanu oraz galaktomannanu we krwi przynajmniej dwukrotnie w tygodniu.

6. Bezpieczeństwo w laboratorium

Środki zabezpieczenia mikrobiologicznego powinny być uzależnione od poziomu ryzyka podejmowanego podczas prac. Środki ochrony osobistej powinny być zgodne z klasą trzecią bezpieczeństwa biologicznego BSL-3 podczas uzyskiwania próbek z materiału z dróg oddechowych, wykrywania kwasów nukleinowych i hodowli wirusa.

Środki ochrony indywidualnej zgodne z klasą drugą bezpieczeństwa biologicznego BSL-2 powinny być zachowane podczas wykonywania diagnostyki biochemicznej, immunologicznej i rutynowych badań laboratoryjnych. Próbkę powinny być transportowane w specjalnych pojemnikach transportowych zgodnych z wymogami bezpieczeństwa biologicznego. Wszelkie odpady laboratoryjne powinny być autoklawowane.

III. Badania obrazowe pacjentów z COVID-19

Badania obrazowe płuc mają ogromną wartość w diagnostyce COVID-19, monitorowaniu skuteczności terapii i ocenie wypisu pacjenta. TK wysokiej rozdzielczości jest metodą preferowaną. Przyłóżkowe RTG jest przydatne w przypadku pacjentów leżących, w stanie krytycznym. TK służące podstawowej ocenie pacjentów z COVID-19 zazwyczaj wykonywane jest w dniu przyjęcia, lub, jeśli zamierzona skuteczność terapii nie jest osiągnięta, może być powtórzone po 2-3 dniach. Jeśli po leczeniu objawy utrzymują się na tym samym poziomie lub ustępują, TK klatki piersiowej może być powtórzone po upływie 5-7 dni. Codzienne, rutynowe RTG przyłóżkowe zalecane jest dla pacjentów w stanie krytycznym.

W początkowym stadium COVID-19 często objawia się w TK klatki piersiowej jako wieloogniskowe, niejednolite zacinienia lub obraz matowej szyby zlokalizowane w obwodowej części płuca, przestrzeni podopłucnowej i dolnych płatach obu płuc. Oś długa zmiany jest zazwyczaj równoległa do opłucnej. W niektórych zacinieniach matowego szkła występuje zgrubienie przegród międzypłatowych i śródmiąższowe zgrubienia wewnątrzpłatowe, objawiające się jako podopłucnowe zmiany siateczkowate (“objaw kostki brukowej”). Mała część przypadków może prezentować się jako pojedyncze, miejscowe zmiany lub węzłowe/niejednolite zmiany rozsiane równomiernie wraz z oskrzelami z obwodowymi zmianami w typie matowej szyby. Postęp choroby zazwyczaj występuje na przestrzeni 7-10 dni, ze zmianami powiększonymi, o zwiększonej gęstości w porównaniu z poprzednimi obrazami, a także skonsolidowanymi zmianami z bronchogramem powietrznym. Przypadki krytyczne mogą objawiać się jako postępująca, rozszerzona konsolidacja, dając obraz “białego płuca”, gdy całe płuco jest zacinione. Gdy choroba ustępuje, zmiany typu matowej szyby mogą zostać całkowicie wchłonięte, podczas gdy niektóre konsolidacje mogą pozostawić włókniste pasma lub podopłucnowe zmiany siateczkowate. Pacjenci z mnogimi zmianami płatowymi, zwłaszcza ci z narastającymi zmianami powinni być obserwowani pod kątem nasilenia choroby. Pacjenci z typowymi objawami płucnymi w TK powinni zostać odizolowani i poddani ciągłym testom kwasów nukleinowych, nawet jeśli test kwasów nukleinowych na SAR-CoV2 jest ujemny.

Typowe cechy TK COVID-19:

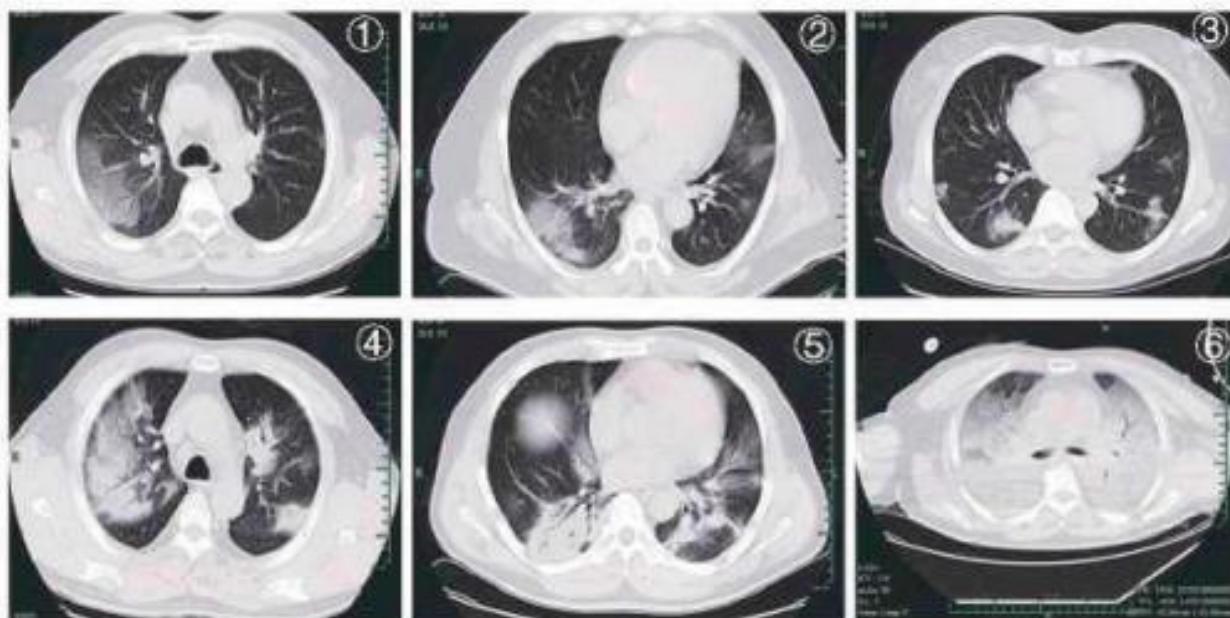


Fig. 1, Fig. 2: niejednolite zacinienia matowej szyby

Fig. 3: węzłki i niejednolity wysięk

Fig. 4, Fig. 5: wieloogniskowe zmiany konsolidacyjne

Fig. 6: rozsiana konsolidacja, “białe płuca”

IV. Zastosowanie bronchoskopii w diagnostyce i prowadzeniu pacjentów z COVID-19

Bronchoskopia z zastosowaniem giętkiego bronchoskopu jest metodą wszechstronną, łatwą w użyciu i dobrze tolerowaną przez pacjentów z COVID-19 wentylowanych mechanicznych. Jej zastosowania obejmują:

- (1) Pobieranie preparatów z dolnych dróg oddechowych (np. płwociny, aspiratu tchawiczego, popłuczyn pęcherzykowych) do badań na SARS-CoV-2 i inne patogeny wskazuje na wybór odpowiedniego leczenia przeciwdrobnoustrojowego, który może wykazać rezultaty w praktyce klinicznej. Nasze doświadczenie wskazuje na to, że preparaty z dolnych dróg oddechowych wykazują większe prawdopodobieństwo na bycie dodatnimi w teście na SARS-CoV-2 niż preparaty z górnych dróg oddechowych.
- (2) Możliwe zastosowanie celem ustalenia źródła krwawienia, przerwania krwiopłucia, usuwania płwociny lub skrzepów krwi; jeśli miejsce krwawienia jest zidentyfikowane w bronchoskopii, miejscowe wstrzyknięcie zimnej soli fizjologicznej, epinefryny, wazopresyny lub fibryny, a także leczenie laserowe mogą odbyć się za pomocą bronchoskopu.
- (3) Wspomaganie w mechanicznej wentylacji- pomoc w intubacji dotchawiczej lub przezskórnej tracheotomii
- (4) Leki, takie jak α -interferon i N-acetylocysteina mogą być podawane za pomocą bronchoskopii



Fig. 7: Bronchoskopowe obrazy rozległego przekrwienia i obrzęku śluzówki oskrzeli, wydzieliny przypominającej śluz i galaretowatej płwociny blokującej drogi oddechowe pacjentów w stanie krytycznym.

V. Diagnostyka i klasyfikacja kliniczna COVID-19

Wczesna diagnoza, leczenie oraz izolacja powinny zostać wdrożone wszędzie, gdzie jest to możliwe. Dynamiczne monitorowanie obrazu płuc, wskaźnika oksygenacji oraz poziomu cytokin są pomocne dla wczesnej diagnozy pacjentów podatnych na rozwinięcie ciężkiego lub krytycznego przebiegu zakażenia. Dodatni wynik badania laboratoryjnego wykrywającego kwas nukleinowy wirusa SARS-CoV-2 jest uznawany jako złoty standard diagnozy COVID-19. Uwzględniając jednak możliwość występowania wyników fałszywie ujemnych, zalecane jest traktowanie pacjentów wykazujących charakterystyczne zmiany w badaniu TK jako potwierdzone zakażenia, mimo ujemnego wyniku badania laboratoryjnego. W takich przypadkach zalecane jest odizolowanie pacjenta i wykonywanie kolejnych testów laboratoryjnych.

Kryteria diagnostyczne są zgodne z protokołami dotyczącymi Diagnostyki i Leczenia COVID-2019. Potwierdzenie przypadku powinno być oparte na wywiadzie epidemiologicznym, objawach klinicznych (gorączka, objawy ze strony układu oddechowego), badaniach obrazowych płuc oraz badaniach laboratoryjnych wykrywających materiał genetyczny wirusa SARS-CoV-2 oraz specyficzne przeciwciała obecne w surowicy pacjenta.

Klasyfikacja kliniczna:

- Przebieg łagodny - objawy kliniczne są łagodne, brak zmian wskazujących na zapalenie płuc w badaniu obrazowym
- Przebieg umiarkowany - pacjenci z objawami ze strony układu oddechowego oraz gorączką. W badaniu obrazowym obecne zmiany wskazujące na zapalenie płuc.
- Przebieg ciężki - dorośli spełniający przynajmniej jedno z poniższych kryteriów: częstość oddechów ≥ 30 oddechów/min, saturacja $\leq 93\%$ w stanie spoczynku, ciśnienie parcjalne tlenu (PO₂)/FiO₂ ≤ 300 mmHg. Pacjenci ze zmianami patologicznymi zajmującymi 50% powierzchni płuc, które pojawiły się w ciągu ostatnich 24 do 48h powinni być klasyfikowani z przebiegiem ciężkim.
- Przebieg krytyczny - pacjent spełnia przynajmniej jedno z poniższych kryteriów: niewydolność oddechowa wymagająca wspomagania wentylacji; wstrząs, niewydolność innego narządu wymagająca monitorowania oraz leczenia na oddziale intensywnej terapii.

Przypadki krytyczne możemy podzielić na wczesne, przejściowe i późne stadia w zależności od wartości oksygenacji oraz podatności płuc.

- Stadium wczesne : 100 mmHg < wartość oksygenacji <150 mm Hg; podatność układu oddechowego ≥ 30 ml/ cmH₂O; brak niewydolności narządów innych niż płuca. Pacjent ma duże szanse wyzdrowienia przy stosowaniu aktywnej terapii przeciwwirusowej, antycytokinowej oraz wspierającej.
- Stadium przejściowe: 60 mmHg < wartość oksygenacji < 100 mmHg; 30 mL/cmH₂O > podatność układu oddechowego ≥ 15 mL/cmH₂O; mogą występować komplikacje z powodu łagodnej lub umiarkowanej dysfunkcji innych narządów.
- Stadium późne: wartość oksygenacji; 60 mmHg; podatność układu oddechowego <15 mL/cmH₂O; zagęszczenie tkanki płucnej wskutek nacieku na obu płucach wymagający użycia ECMO, niewydolność innych narządów. Ryzyko zgonu w stadium późnym jest znacząco podwyższone.

VI. Terapia antywirusowa i czasowa eliminacja patogenów

Wdrożenie wczesnej terapii antywirusowej może zredukować ryzyko wystąpienia zakażenia w stanach ciężkim oraz krytycznym. Mimo braku dowodów klinicznych na skuteczność preparatów przeciwwirusowych, obecne strategie terapeutyczne są oparte na charakterystyce SARS-CoV-2 zawartej w Protokołach Diagnostyki i Leczenia COVID-19: Zapobieganie, Kontrola, Rozpoznanie i Zarządzanie.

Terapia antywirusowa

W FAHZU, podstawowym schematem leczenia było podawanie lopinawiru/ritonawiru (2 kapsułki doustnie co 12h) w połączeniu z arbidolem (200mg doustnie q12h). Z obserwacji tego schematu leczenia u 49 pacjentów naszego szpitala przeciętny czas do uzyskania pierwszego negatywnego wyniku badania na obecność materiału genetycznego wirusa wynosił 12 dni (u 95%; przedział 8-15 dni dla całej grupy). Czas do uzyskania utrzymującego się wyniku negatywnego (wynik negatywny uzyskany więcej niż 2 razy z przerwą 24h między oznaczeniami) wynosił 13,5 dnia (u 95%; przedział dla grupy 9,5-17,5 dni).

Jeśli podstawowy schemat leczenia nie przynosi pożądanych skutków, u dorosłych w wieku 18-65 lat można zastosować fosforan chlorochiny (waga ≥ 50 kg: 500mg dwa razy dziennie; waga ≤ 50 kg 500mg dwa razy dziennie przez pierwsze dwa dni, a następnie 500mg raz dziennie przez kolejne 5 dni).

Protokoły Diagnostyki i Leczenia COVID-19 zalecają stosowanie inhalacji interferonem w terapii zakażenia. Rekomendujemy stosowanie tego typu inhalacji w pomieszczeniach hipobarycznych, ze względu na kropelkową drogę zakażenia wirusem.

Darunawir/kobicystat wykazują pewien stopień działania przeciwwirusowego w testach supresji wirusowej przeprowadzonych in vitro. Opierając się na doświadczeniu leczenia pacjentów z AIDS wykazuje się jedynie łagodne działania niepożądane. U pacjentów u których występuje nietolerancja dla lopinawiru/ritonawiru, podawanie darunawiru/kobicystatu (1 tabletka dziennie) lub favipirawiru (dawka pierwszorazowa 1600mg, kolejne 600mg podawane 3 razy dziennie) mogą być stosowane jako terapia alternatywna po przeprowadzeniu przeglądu etycznego. Niezalecane jest jednoczesne stosowanie 3 lub więcej leków antywirusowych.

2 Przebieg leczenia

Przebieg leczenia fosforanem chlorochiny powinien trwać nie dłużej niż 7 dni. Długości kuracji pozostałymi schematami leczenia nie zostały jeszcze dokładnie określone, ale zazwyczaj nie przekracza on 2 tygodni. Terapia lekami przeciwwirusowymi powinna zostać przerwana jeśli test na obecność wirusa (materiał diagnostyczny: plwocina) daje wynik negatywny więcej niż 3 razy.

VII. Anti-shock and Anti-hypoxemia Treatment

Podczas progresji ze stanu ciężkiego do krytycznego, u pacjentów może wystąpić ciężka hipoksemia, kaskada cytokinowa oraz ciężka infekcja, która może przejść we wstrząs, zaburzenia perfuzji tkankowej oraz niewydolność wielonarządową. Celem leczenia jest pobudzenie diurezy oraz uzupełnianie płynów. ALSS pozaustrojowe wspomaganie czynności wątroby oraz nerek może efektywnie zmniejszyć ilość mediatorów zapalnych oraz kaskadę cytokinową, zapobiegając wystąpieniu wstrząsu, hipoksemii oraz ostrej niewydolności oddechowej.

1. Usage of Glucocorticoids when Necessary

Odpowiednie oraz krótkookresowe użycie steroidów, aby zapobiec kaskadzie cytokinowej oraz progresji choroby powinny być brane pod uwagę u pacjentów z ciężkim przebiegiem COVID-19 tak wcześnie jak tylko jest to możliwe. Aczkolwiek, powinno się unikać wysokich dawek GKS ze względu na działania niepożądane oraz komplikacje.

1.1 Wskazania do stosowania GKS

- w stanie ciężkim lub krytycznym
- utrzymująca się wysoka gorączka (powyżej 39st.)
- niejednolite zmiany typu matowej szyby w CT, lub zajęte więcej niż 30% płuc
- szybka progresja zmian w CT (więcej niż 50% płuc zajętych w ciągu 48h)
- poziom IL-6 jest ≥ 5 ULN

1.2 Application of Corticosteroids

Na początku METYLPRENIZOLON 0,75-1,5mg/kg iv. raz dziennie (Okolo 40mg 1x lub 2xd) jest zalecane. Jednakże metylprenizolon w dawce 40mg co 12h może być podany pacjentowi ze spadającą temperaturą ciała lub pacjentowi ze znacznie zwiększonym poziomem cytokin pomimo standardowych dawek GKS. Nawet metylprenizolon w dawce 40-80mg co 12h może być zastosowany u chorych w stanie krytycznym. Ściśle monitoruj temperaturę ciała, saturację krwi, morfologię, CRP, poziom cytokin, profil biochemiczny oraz wykonaj CT co 2-3 dni (w razie konieczności) podczas leczenia.

Dawka metylprenizolonu powinna być zmniejszana o połowę co 3-5 dni jeżeli stan pacjenta ulega poprawie – normalizacja temperatury ciała, znacząca inwolucja zmian w CT. Dousny metylprenizolon raz dziennie jest zalecany w przypadku redukcji dawki dożylnej do 20mg/dziennie. Dalsze dawkowanie GKS nie jest ustalone. Niektórzy eksperci sugerują odstawienie GKS jeżeli pacjent prawie wyzdrowiał.

1.3 Specjalne uwagi podczas leczenia

- badanie w kierunku TB za pomocą T-SPOT, HBV, HCV (oznaczenie p/ciał) przed rozpoczęciem sterydoterapii.
- IPP powinny być wdrożone celem profilaktyki
- monitorować poziom glukozy we krwi. Wysoka glikemia powinna być korygowana insuliną.
- korekcja hipokaliemii
- monitorować funkcję wątroby
- tradycyjne chińskie zioła medyczne mogą być stosowane u pacjentów, z nadmierną potliwością
- leki nasenne mogą być stosowane okresowo u pacjentów z zaburzeniami snu

1.4 Pozaustrojowe wspomaganie funkcji wątroby w celu supresji kaskady cytokinowej

Za pomocą ALSS możliwe jest oczyszczenie osocza z mediatorów zapalnych takich jak endotoksyny oraz szkodliwe metabolity o małej lub średniej masie cząsteczkowej. Można również zapewnić odpowiedni poziom albumin, czynników krzepnięcia, wyrównać objętość płynów, elektrolitów, równowagę kwasowo-zasadową, wzmocnić burzę antycytokinową, wstrząs, stan zapalny w płucach. Może to pomóc w niewydolności wielonarządowej. Zatem

może zwiększyć skuteczność terapeutyczną oraz zredukować śmiertelność u pacjentów w stanie ciężkim.

2.1 Wskazania do ALSS:

- poziom IL-6 powyżej 5ULN, bądź wzrost o 1 lub więcej w ciągu doby
- progresja zajętego obszaru tkanki płucnej w CT lub RTG o 10% na dobę.
- leczenie chorób podstawowych wątroby

2.2 Contraindications

Nie ma przeciwwskazań bezwzględnych ALSS u pacjentów w stanie krytycznych. Jednakże powinno unikać się ALSS w następujących przypadkach:

- ciężkie krwotoki lub DIC
- ciężkie reakcje alergiczne na składniki krwi lub leki takie jak: osocze, heparyna, protamina
- ostra udar krwotoczny lub niedokrwienny mózgu, ciężki uraz głowy
- przewlekła niewydolność serca
- niewydolność czynnościowa serca III lub IV
- niekontrolowana hipotensja lub wstrząs
- ciężka arytmia

Wymiana osocza połączona z absorpcją lub podwójną absorpcją molekularną, perfuzja oraz filtracja są zalecane zgodnie ze stanem pacjenta. 2000ml osocza powinno zostać wymienione podczas ALSS. Szczegółowy opis procedury można znaleźć na: Expert Consensus on the Application of Artificial Liver Blood Purification System in the Treatment of Severe and Critical Novel Coronavirus Pneumonia.

ALSS znacząco skraca czas kiedy krytycznie chorzy pacjenci pozostają w oddziałach intensywnej terapii. Zazwyczaj poziom osoczowych cytokin tj. IL-2, IL-4, IL-6, TNF- α zauważalnie spada, a saturacja znacząco ulega poprawie.

Oxygen Therapy for Hypoxemia

Hipoksemia może występować ze względu na upośledzenie funkcji oddechowej przez COVID-19. Tlenoterapia może korygować hipoksemia, łagodząc wtórne uszkodzenie narządów powodowane niewydolnością oddechową oraz hipokseміą.

3.1 Oxygen therapy

(1) Ciągłe monitorowanie saturacji podczas tlenoterapii. Nie wszyscy pacjenci mają zaburzenia oksygenacji na początku infekcji, ale z czasem może wystąpić u nich szybkie pogorszenie oksygenacji. Dlatego ciągłe monitorowanie saturacji jest zalecane przed oraz podczas tlenoterapii.

(2) Tlenoterapia tak szybko jak to możliwe

Tlenoterapia nie jest konieczna u pacjentów z SpO₂ powyżej 93% oraz u pacjentów bez oczywistych objawów niewydolności oddechowej u pacjentów bez tlenoterapii. Tlenoterapia jest silnie rekomendowana u pacjentów z objawami niewydolności oddechowej. Warto podkreślić, że niektórzy pacjenci w stanie ciężkim z PaO₂/FiO₂ < 300 nie mieli klasycznych objawów niewydolności oddechowej.

(3) Cel tlenoterapii

Celem tlenoterapii jest utrzymanie SpO_2 na poziomie 93-96% dla pacjentów bez przewlekłych chorób płuc, oraz na poziomie 88-92% dla pacjentów z przewlekłą niewydolnością oddechową typu II. Stężenie tlenu powinno być zwiększone do 92-95% u pacjentów, którym podczas rutynowych czynności SpO_2 często spada poniżej 85%.

(4) Kontrolowanie tlenoterapii

PaO_2/FiO_2 jest czułym i dokładnym wskaźnikiem oksygenacji. Stabilność oraz monitorowanie FiO_2 są bardzo ważne u pacjentów z progresją choroby i PaO_2/FiO_2 poniżej 300mmHg. Kontrolowana tlenoterapia jest leczeniem z wyboru. HFNC (high flow nasal cannula) jest zalecana u pacjentów w następujących sytuacjach: $SpO_2 < 93\%$, $PaO_2/FiO_2 < 300$ mmHg (1mmHg = 0.133kPa), RR > 25 /min w łóżku, lub zauważalna progresja w RTG kłp. Pacjenci powinni nosić maski chirurgiczne podczas HFNC. Stosując HFNC powinno zaczynać się od niższych przepływów stopniowo zwiększając przepływ do 40-60L/min, kiedy PaO_2/FiO_2 200-300, tak aby pacjent nie czuł ucisku w klatce oraz duszności.

Początkowy przepływ 60L/min powinien być stosowany niezwłocznie u pacjentów z niewydolnością oddechową.

Intubacja dotchawicza zależy od postępu choroby, stanu ogólnego oraz chorób towarzyszących u pacjentów w stanie stabilnym, ale niską oksygenacją (< 100 mmHg). Zatem dokładana ocena pacjentów jest bardzo ważna przed podjęciem decyzji. Intubacja dotchawicza powinna być wykonana tak wcześnie jak jest to możliwe u pacjentów z wskaźnikiem oksygenacji poniżej 150mmHg, z pogarszającą się niewydolnością oddechową lub niewydolnością wielonarządową po 1-2 godzinach wysoko-przepływowego (60L/min), O_2 conc ($> 60\%$) HFNC.

Starsi pacjenci > 60 rż. z chorobami towarzyszącymi lub PaO_2/FiO_2 poniżej 200mmHg powinni być leczeni w OIT.

3.2 Wentylacja mechaniczna

(1) Nieinwazyjna wentylacja

Nie jest zalecana w COVID-19 u pacjentów nieodpowiadających na HFNC. U części pacjentów szybko dochodzi do ARDS. Nadmierne ciśnienie wdechowe może spowodować rozdęcie żołądka, co może przyczynić się do aspiracji oraz większego uszkodzenia płuc. Krótkookresowe (mniej niż 2h), stosowanie NIV powinna być dokładnie monitorowana u pacjentów z niewydolnością lewokomorową, POChP oraz z immunosupresją. Intubacja powinna być wykonana tak wcześnie jak jest to możliwe, jeżeli nie obserwuje się ustępowania objawów niewydolności oddechowej bądź brak poprawy PaO_2/FiO_2 . Zaleca się NIV z podwójnym obwodem. Filtr powinien być założony pomiędzy maską twarzową a zastawką wydechową podczas stosowania NIV w pojedynczą rurkę. Zaleca się stosowanie specjalnie dobranych masek, aby minimalizować ryzyko rozprzestrzenienia się wirusa.

(2) Inwazyjna wentylacja mechaniczna

1. Zasady wentylacji mechanicznej COVID-19

Ważne jest zbalansowanie zapotrzebowania pacjenta na wentylację oraz oksygenację z ryzykiem respiratorowego uszkodzenia płuc podczas leczenia COVID-19.

-ustaw objętość wdechową 4-8ml/kg. Ogólnie im mniejsza podatność, tym mniejszą objętość oddechową powinniśmy stosować.

-ciśnienie plateau >30cmH₂O (1cmH₂O=0,098kPa), ciśnienie wdechowe (P_{insp}) <15cmH₂O.

-PEEP zgodnie z protokołem ARDS

-RR 18-25/min. Permisyjna hiperkapnia jest akceptowalna przy pH >7,2.

-sedacja, analgezyja, zwiotczenie (nimbex). Zwiększ dawki jeśli wzrastają P_{insp}, V_t, P_{plateau}.

Tabela 4. Proponowane wartości PEEP w zależności od użytego FiO₂ – wg ARDSnet

FiO ₂	PEEP
0,3	5
0,4	5
0,4	8
0,5	8
0,5	10
0,6	10
0,7	10
0,7	12
0,7	14
0,8	14
0,9	14
0,9	16
0,9	18
1,0	18
1,0	20-24

2. Rekrutacja pęcherzyków płucnych

Rekrutacja pęcherzyków płucnych poprawia heterogeniczne rozmieszczenie zmian u pacjentów z ARDS. Jednakże, może spowodować ostre komplikacje ze strony układu oddechowego oraz krążenia. Zatem rutynowo zabieg ten nie jest rekomendowany. Ocena elastyczności płuc powinna być dokonana przed zastosowaniem manewru rekrutacji.

3. Prone Position Ventilation

Większość krytycznie chorych pacjentów z COVID-19 dobrze odpowiadają na prone position ventilation, z szybką poprawą oksygenacji oraz mechaniki oddychania. Prone ventilation jest zalecana jako rutynowa strategia u pacjentów z PaO₂/FiO₂ <150mmHg lub bez ewidentnych zmian w badaniach obrazowych (jeżeli nie występują przeciwwskazania).

Zalecany czas prone ventilation powinien trwać >16h za każdym razem. Można zrezygnować z prone vent. Jeżeli $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 > 150\text{mmHg}$ przez >4h w pozycji na plecach. Prone ventilation u przytomnych, niezaintubowanych pacjentów może być stosowana u pacjentów bez ewidentnej niewydolności oddechowej, ale z zaburzeniami funkcji oksygenacji bądź konsolidacjami w zależnych od grawitacji obszarach płuc. Procedura prone vent. powinna być stosowana w cyklach trwających minimum 4h, kilka razy dziennie w zależności od efektów oraz tolerancji.

4. Zapobieganie regurgitacji i aspiracji

Zalegania w żołądku oraz stan przewodu pokarmowego mogą być rutynowo oceniane. Odpowiednie żywienie do przewodu pokarmowego jest zalecane tak wcześnie jak jest to możliwe. Żywienie przez sondę nosowożołądkową oraz ciągłe odbarczanie żołądka są zalecane. Przed podaniem mieszanki żywieniowej czy leków zaprzestać podawanie czegokolwiek do przewodu pokarmowego, zaaspirować 50ml strzykawką, jeżeli nie ma przeciwwskazań można podawać. 30° pozycja półsiedząca jest zalecana.

5. Fluid Management

Nadmierna podaż płynów pogarsza hipoksemię u pacjentów z COVID-19. Aby zredukować wysięk płucny oraz poprawić oksygenację, powinno prowadzić się restrykcyjną płynoterapię pod kontrolą perfuzji.

6. Strategie zapobiegania respiratorowemu zapaleniu płuc (VAP)

- wybierz odpowiedni rozmiar rurki intubacyjnej
- stosuj rurkę intubacyjną z podgłośniowym kanałem do odsysania (1x/2h, aspirowanie 20ml pusta strzykawką)
- poprawnie umieść rurkę intubacyjną - odpowiednia głębokość, ufiksowanie, unikaj ciągnięcia.
- utrzymuj ciśnienie w worku na poziomie 30-35cmH₂O monitoruj je co 4h.
- monitoruj ciśnienie w worku, oraz usuwaj skroploną wodę przy zmianach pozycji (dwie osoby: opróżnienie i wylanie wody do zamykanego kontenera zawierającego roztwór dezynfekujący z chlorem), zwracaj uwagę na wydzielinę zbierającą się w worku.
- oczyszczaj wydzielinę w jamie ustnej oraz w jamie nosowej.

7. Odłączenie od respiratora

Redukcja leków sedatywnych przed wybudzeniem jeżeli $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 > 150\text{mmHg}$. Ekstubacja powinna być wykonana tak wcześnie jak jest to możliwe. Po ekstubacji można stosować HFNC lub NIV celem wspomagania oddechowego.

.

VIII. Racjonalne stosowanie antybiotyków w celu zapobiegania wtórnej infekcji bakteryjnej.

COVID-19 jest chorobą o podłożu wirusowym, w związku z tym antybiotyki nie są zalecane w przeciwdziałaniu wtórnej infekcji bakteryjnej u pacjentów z łagodnym przebiegiem, należy rozważyć ich stosowanie u pacjentów w stanie ciężkim na podstawie ich dolegliwości.

Antybiotyki mogą być stosowane z ostrożnością u pacjentów, którzy mają następujące dolegliwości: rozległe zmiany w płucach; nadmiar wydzieliny oskrzelowej; przewlekłą chorobę dróg oddechowych z infekcją dolnych dróg oddechowych w historii; biorących glikokortykoidy w dawce większej lub równej **20 mg x 7d** (w odniesieniu do prednizonu).

Rodzaje antybiotyków obejmujące: chinolony, cefalosporyny drugiej lub trzeciej generacji, związki będące inhibitorami beta -laktamaz, należy stosować w celu zapobiegania zakażeniom bakteryjnym u krytycznie ciężkich pacjentów a w szczególności u chorych z inwazyjną wentylacją mechaniczną. Antybiotyki, takie jak karbapenemy, związki będące inhibitorami beta-laktamaz, linezolid i wankomycynę można stosować u pacjentów w stanie krytycznym w zależności od indywidualnych czynników ryzyka.

Objawy i wskaźniki pacjenta takie jak: morfologia krwi, białko c-reaktywne oraz prokalcytonina, należy ściśle monitorować podczas leczenia chorego. Kiedy zostanie zaobserwowana zmiana stanu pacjenta, należy dokonać kompleksowej oceny klinicznej.

Gdy wtórnej infekcji nie można wykluczyć, należy zebrać odpowiednie próbki w celu przeprowadzenia odpowiednich testów jak: rozmaz, hodowla, zbadanie antygenu oraz przeciwciał aby ustalić czynnik zakaźny jak najwcześniej.

Antybiotyki mogą być stosowane empirycznie w następujących warunkach:

- Zwiększone odkrztuszanie, ciemniejszy kolor płwociny, szczególnie żółta ropna płwocina
- wzrost temperatury ciała, który nie jest spowodowany zaostrzeniem pierwotnej choroby
- znaczny wzrost liczby białych krwinek i / lub granulocytów obojętnochłonnych
- Prokalcytonina większa równa 0,5 ng / ml
- Pogorszenie saturacji lub zaburzenia krążenia, które nie są spowodowane przez infekcję wirusową oraz inne dolegliwości które mogą budzić podejrzenie infekcji bakteryjnej.

Niektórzy pacjenci z COVID-19 są narażeni na ryzyko wtórnych zakażeń grzybiczych z powodu osłabienia odporności komórkowej wywołanej infekcją wirusową, zastosowaniem glikokortykosteroidów lub/ oraz antybiotyków szerokiego spektrum.

Konieczne jest wtedy pobranie wydzieliny z dróg oddechowych w celu wykonania badań mikrobiologicznych, takich jak: wykonanie rozmazu oraz hodowli komórkowej dla pacjentów w stanie krytycznym , i zapewnić w odpowiednim czasie test na D-Arabinitol oraz test na antygen **galaktomannanowy**. Z krwi lub płynu z płukania oskrzelowo-pęcherzykowego dla pacjentów z podejrzeniem infekcji grzybiczej.

Konieczne jest zachowanie czujności przy możliwej kandydozie inwazyjnej i w leczeniu przeciwgrzybiczym. Flukonazol lub echinokandynę można stosować w następujących warunkach:

- Pacjentom podawano antybiotyki o szerokim spektrum działania przez siedem dni lub dłużej
- pacjenci mają odżywianie pozajelitowe
- pacjenci poddani byli inwazyjnemu leczeniu i/lub badaniu
- pacjenci mają wynik pozytywny na obecność Candida w próbce uzyskanej z dwóch lub więcej części ciała
- pacjenci mają znacznie zwiększone wyniki testu na D-Arabinitol

Również należy być czujnym przy możliwej inwazyjnej aspergilozie płucnej. Leczenie przeciwgrzybicze takie jak worykonazol, pozakonazol lub echinokandyna powinny być rozważane do użycia w następujących warunkach:

- pacjenci otrzymują glikokortykosterydy przez siedem dni lub dłużej
- pacjenci mają agranulocytozę
- pacjenci mają przewlekłą obturacyjną chorobę płuc i posiew na aspergillus z próbki uzyskanej z dróg oddechowych jest pozytywny.
- Pacjenci mają znacznie zwiększone wyniki testu na antygen galaktomannanowy

IX. Bilans flory bakteryjnej jelit i wsparcia żywieniowego

Niektórzy pacjenci z COVID-19 mają objawy żołądkowo-jelitowe (takie jak ból brzucha i biegunka) z powodu bezpośredniej infekcji wirusowej błony śluzowej jelit lub z powodu leczenia przeciwwirusowego. Udowodniono że równowaga flory bakteryjnej jelit jest zaburzona u pacjentów z COVID-19, manifestując znaczne zmniejszenie jelitowych probiotyków, takich jak *Lactobacillus* i *Bifidobacterium*. Brak równowagi w florze bakteryjnej jelit jest przyczyną translokacji bakterii co może powodować wtórne infekcje bakteryjne.

Dlatego ważne jest utrzymanie równowagi mikrobiologicznej jelit za pomocą synbiotyków oraz zapewnieniu odpowiedniego wsparcia żywieniowego.

1. Interwencja mikrobiologiczna

(1) może zmniejszyć translokację bakterii i wtórne zakażenie. Może zwiększyć ilość dominujących bakterii jelitowych, zahamować wzrost szkodliwych bakterii, zredukować wytwarzanie toksyn i spowodować zmniejszanie infekcji spowodowanej dysbiozą mikroflory jelitowej.

(2) może zmniejszyć objawy żołądkowo-jelitowe pacjentów, zmniejszyć utratę wody w trakcie oddawania stolca, poprawić charakter stolca i częstotliwość wypróżniania i zmniejszyć biegunkę hamując zanik błony śluzowej jelit

(3) Szpital z odpowiednimi zasobami może przeprowadzić analizę flory jelitowej. W związku z tym, zgodnie z wynikami można wcześniej wykryć zaburzenie flory jelitowej antybiotyki można regulować w odpowiednim czasie i można przepisać probiotyki dzięki czemu można zmniejszyć szanse na translokację bakteryjną jelit i zakażenie.

2. Wsparcie żywieniowe

Ciężcy i krytycznie chorzy pacjenci z COVID-19, którzy są w stanie silnego stresu, znajdują się w grupie wysokiego ryzyka żywieniowego. Wczesna ocena ryzyka żywieniowego, funkcji żołądkowo-jelitowych i ryzyka aspiracji, i terminowe dojelitowe wsparcie żywieniowe jest ważne dla rokowania pacjenta

(1) Preferowane jest żywienie doustne, Wczesne żywienie dojelitowe może zapewnić lepsze odżywienie jelit, poprawić stan błony śluzowej jelit oraz jej odporność

(2) Ciężcy i krytycznie chorzy pacjenci często cierpią na ostre uszkodzenia przewodu pokarmowego które objawiają się jako wzdęcie brzucha, biegunka i gastropareza, dla zaintubowanych pacjentów zalecane jest żywienie dojelitowe

(3) Wybór rodzaju preparatu do karmienia dojelitowego.

Dla pacjentów z uszkodzeniem jelit zaleca się stosowanie preparatów złożonych z krótkich łańcuchów peptydowych które są łatwo przyswajalne. preparaty białkowe przy stosunkowo wysokich kaloriach można wybrać dla pacjentów o prawidłowym działaniu układu pokarmowego. Dla cukrzyków zaleca się stosowanie pokarmów korzystnych dla kontroli glikemii .

(4) Wartość energetyczna.

25-30 kcal na kg masy ciała, docelowa zawartość białka wynosi 1,2-2,0 g / kg dziennie.

(5) Starsi pacjenci narażeni na wysokie ryzyko aspiracji lub pacjenci z widocznym wzdęciem brzucha mogą być tymczasowo wspierani przez żywienie pozajelitowe.

X. ECMO dla pacjentów COVID-19

COVID-19 jest nową, wysoce zakaźną chorobą, z pierwotnym powinowactwem do pęcherzyków płucnych, która uszkadza płuca poważnie chorych pacjentów, prowadząc do ciężkiej niewydolności oddechowej.

W przypadku zastosowania ciągłego pozaustrojowego natleniania krwi (ECMO) w leczeniu COVID-19, lekarze muszą zwracać szczególną uwagę na następujące: czas i znaczenie interwencji, antykoagulanty i ryzyko krwawienia, koordynacja z wentylacją mechaniczną, wczesne wybudzenie przy interwencji ECMO i próby podejmowania wczesnej rehabilitacji oraz strategia postępowania w przypadku wystąpienia powikłań.

1. Czas wdrażania interwencji ECMO

1.1 Interwencja ECMO na ratunek

W przypadku wspomagania wentylacją mechaniczną, opisywane jest stosowanie przez 72h metod takich jak wentylacja mechaniczna oszczędzająca płuca oraz pozycji odwróconej (prone position). Wraz z pojawieniem się jednego z poniższych stanów, należy rozważyć włączenie interwencji ECMO na ratunek.

- (1) PaO₂ / FiO₂ <80 mm Hg (niezależnie od poziomu PEEP);
- (2) Pplat s 30 mm Hg, Pa CO₂ > 55 mm Hg;
- (3) Wystąpienie odmy opłucnowej, przeciek powietrza >1/3 objętości oddechowej, czas trwania >48 h;
- (4) Pogorszenie krążenia, dawka noradrenaliny >1 µg / (kg x min);
- (5) Pozaustrojowa resuscytacja krążeniowo-oddechowa eCPR.

1.2 Zastępcza interwencja ECMO

Gdy pacjent nie rokuje długotrwałego wspomaganie wentylacją mechaniczną, tj pacjent nie jest w stanie uzyskać oczekiwanych rezultatów, konieczne jest niezwłoczne włączenie zastępczej interwencji ECMO.

Wraz z wystąpieniem jednego z poniższych stanów, należy rozważyć wdrożenie zastępczej interwencji ECMO:

- (1) Zmniejszona podatność płuc. Po manewrze rekrutacji płucnej zgodność układu oddechowego <10 ml / cmH₂O;
- (2) Utrzymujące się zaostrzenie odmy śródpiersiowej lub odmy podskórnej oraz brak możliwości redukcji parametrów mechanicznego wspomaganie oddechu w przeciągu 48h, stosownie do oczekiwań.
- (3) PaO₂ / FiO₂ <100 mmHg bez możliwości poprawy rutynowymi metodami w ciągu 72 godzin.

1.3 Wczesne wybudzanie przy ECMO

Wczesne wybudzanie przy ECMO można zastosować u pacjentów, którzy byli wentylowani mechanicznie oraz prezentują oczekiwane wysokie parametry utrzymujące się przez ponad 7 dni i spełniają niezbędne kryteria do wczesnego wybudzenia. Działania te mogą być korzystne dla tego profilu pacjentów. Wszystkie następujące warunki muszą być spełnione:

- (1) Pacjent jest świadomy i jest w pełni zgodny. Rozumie, jak działa ECMO i jakie są wymagania dotyczące jego utrzymania;
- (2) U pacjenta nie występują powikłania w postaci chorób nerwowo-mięśniowych;
- (3) Stopień uszkodzenia płuc (skali Murry) > 2,5;
- (4) Niewielka ilość wydzieliny płucnej. Odstęp czasu między dwoma procedurami odsysania dróg oddechowych > 4 godz .;
- (5) Pacjent stabilny hemodynamicznie. Środki wazoaktywne nie są wymagane do wspomaganie krążenia

2. Metody cewnikowania

Ponieważ czas wsparcia ECMO u większości pacjentów z COVID-19 jest dłuższy niż 7 dni, metoda Seldingera powinna być stosowana w jak największym odsetku, wraz z ultrasonograficzną kontrolą przy wprowadzaniu cewnika obwodowego, co zmniejsza ryzyko krwawienia oraz ryzyko infekcji powodowanych przez cewnikowanie wewnątrznaczyniowe przez angiotomię żylną, szczególnie w przypadku wczesnego wybudzania u pacjentów ECMO. Cewnikowanie wewnątrznaczyniowe przez angiotomię żylną może być rozważane tylko u pacjentów ze złym stanem naczyń krwionośnych lub tych, u których cewnikowania nie można wykonać pod kontrolą USG, lub u pacjentów, u których metoda Seldingera nie mogła zostać zastosowana.

3. Wybór trybu

(1) Pierwszym wyborem dla pacjentów z zaburzeniami oddychania jest tryb V-V. Tryb V-A nie powinien być pierwszym wyborem tylko ze względu na możliwość wystąpienia problemów z krążeniem.

(2) W przypadku pacjentów z niewydolnością oddechową z powikłaniami kardiologicznymi, $PaO_2/FiO_2 < 100$ mm Hg, należy wybrać tryb V-A-V o całkowitym strumieniu > 6 Umin i $V/A = 0,5/0,5$, który jest utrzymywany przez ograniczenie przepływu.

(3) Dla pacjentów z COVID-19 bez ciężkiej niewydolności oddechowej, ale z powikłaniami sercowo-naczyniowymi prowadzącymi do wstrząsu kardiogenego, należy wybrać wspomaganie trybem V-A. Wsparcie IPPV jednak jest nadal potrzebne i należy unikać wczesnego wybudzania podczas stosowania interwencji ECMO.

4. Wartość zadana strumienia przepływu i docelowe dostarczanie tlenu

(1) Strumień początkowy $> 80\%$ pojemności minutowej serca (CO) ze współczynnikiem samocyklizacji $< 30\%$.

(2) Należy utrzymać $SpO_2 > 90\%$. $FiO_2 < 0,5$ jest wspomagane przez wentylację mechaniczną lub dodatkową tlenoterapię.

(3) Aby zapewnić docelowy strumień przepływu, kaniula 22Fr (24Fr) dająca dostęp do żyły jest pierwszym wyborem dla pacjentów o masie ciała poniżej (powyżej) 80 kg.

5. Ustawienie wentylacji

Utrzymanie normalnej wentylacji poprzez dostosowanie poziomu gazu oksygenującego:

(1) Początkowy przepływ powietrza jest ustawiony jako- Przepływ: gaz oksygenujący = 1: 1. Podstawowym celem jest utrzymanie $Pa CO_2 < 45$ mmHg. Dla pacjentów ze współistnieniem POChP $Pa CO_2 < 80\%$ poziomu podstawowego.

(2) Spontaniczna siła oddechowa pacjenta i częstość oddechów (RR) powinny być utrzymane, z $10 < RR < 20$ i bez skarg pacjenta na trudności z oddychaniem.

(3) W trybie V-A, ustawienie gazu oksygującego musi zapewnić wartość pH 7,35–7,45 dla krwi wpływającej z błony oksygenatora.

6. Anty-koagulacja i zapobieganie krwawieniu

(1) Dla pacjentów bez aktywnego krwawienia, bez krwawienia trzewnego i z liczbą płytek krwi $>50 \times 10^9 / l$, zalecana początkowa dawka heparyny wynosi 50U/kg.

(2) W przypadku pacjentów powikłanych krwawieniem lub liczbą płytek krwi $<50 \times 10^9 / L$, zalecana początkowa dawka heparyny wynosi 25U/kg.

(3) Proponuje się, aby docelowe wartości APTT wynosiły 40-60 sekund przy utrzymywaniu dawek leków przeciwkrzepliwych. Trend zmiany D-dimerów powinien być również brany pod uwagę w tym samym czasie.

(4) Operacje bez konieczności stosowania heparyny można przeprowadzić w następujących okolicznościach: wsparcie ECMO musi być kontynuowane, ale jeśli wystąpi ryzyko śmiertelnego krwawienia lub aktywne krwawienie, musi być ono kontrolowane; cała pętla powlekana heparyną i cewnikowanie z przepływem krwi $>3l/min$. Zalecany czas operacji <24 godziny. Niezbędne jest przygotowanie zamiennych urządzeń i materiałów eksploatacyjnych.

(5) Odporność na heparynę. W niektórych warunkach stosowania heparyny, aPTT nie jest w stanie osiągnąć docelowych wartości i może dochodzić do aktywacji krzepnięcia krwi. W tym przypadku aktywność osoczowej antytrombiny III (ATIII) musi być monitorowana. Jeśli aktywność się zmniejszy, należy przetoczyć świeżo zamrożone osocze (FFP) celem przywrócenia wrażliwości na heparynę.

(6) Trombopenia indukowana heparyną (HIT). W przypadku wystąpienia HIT, zalecane jest przetoczenie osocza lub zastąpienie heparyny argatrobanem.

7. Odłączanie od wspomagania ECMO i wentylacji mechanicznej

(1) Jeśli pacjent leczony przez V-V ECMO w połączeniu z wentylacją mechaniczną spełnia oczekiwania w stanie wybudzenia podczas ECMO, sugerujemy najpierw spróbować usunąć sztuczne drogi oddechowe, chyba że z wyjątkiem występowania powikłań związane z ECMO lub gdy spodziewany czas usunięcia wszystkich urządzeń wspomagających jest krótszy niż 48 godzin.

(2) Dla pacjenta, który ma zbyt dużo wydzieliny z dróg oddechowych, wymagającej częstego sztucznego odsysania, jeśli u pacjenta przewiduje się długotrwałe wspomaganie wentylacją mechaniczną, u którego spełniony jest warunek $PaO_2/FiO_2 >150$ mm Hg i czas >48 h, u którego występuje poprawa w zakresie RTG kłp, a uszkodzenia korelują z zastosowaniem ciśnieniowo zależnej wentylacji mechanicznej, wspomaganie ECMO może zostać usunięte. Nie jest zalecane, aby utrzymać intubację ECMO.

XI. Terapia osoczem dla pacjentów COVID-19.

Odkąd Behring i Kitasato w 1891r. odnotowali terapeutyczne działanie osoczowej antytoksyny błoniczej, terapia osoczem stała się ważnym elementem w immunoterapii w przypadkach ostrych chorób zakaźnych. Postęp choroby jest gwałtowny u ciężkich i krytycznie chorych pacjentów z

pojawiająca się chorobą zakaźną. We wczesnej fazie patogeny uszkodzają narządy docelowe bezpośrednio, a następnie dochodzi do poważnego uszkodzenia immunopatologicznego. Bierne przeciwciała immunologiczne mogą skutecznie i bezpośrednio neutralizować patogeny, co zmniejsza uszkodzenia w obrębie narządów docelowych, a następnie blokuje kolejne uszkodzenia immunopatologiczne. W trakcie licznych wybuchów pandemii, WHO podkreśliła również fakt, że "terapia osoczem ozdrowieńców jest jedną z najbardziej zalecanych potencjalnych terapii i była stosowana podczas innych epidemii ". Od czasu wybuchu COVID-19, początkowa śmiertelność była raczej wysoka ze względu na brak konkretnych i skutecznych działań leczniczych. Ponieważ śmiertelność jest ważnym wskaźnikiem, który wpływa na opinię publiczną, kluczowe jest działanie kliniczne, które może zmniejszyć śmiertelność w krytycznych przypadkach, mając na celu uniknięcie publicznej paniki. Jako szpital na prowincji w Zhejiang byliśmy odpowiedzialni za leczenie pacjentów z Hangzhou i osób krytycznie chorych z terenu prowincji. Istnieje wiele potencjalnych dawców osocza i krytycznie chorych pacjentów, którzy wymagają terapii osoczem w naszym szpitalu.

1. Pobieranie osocza

Oprócz ogólnych wymogów dotyczących dawstwa krwi, powinno zwrócić się uwagę na poniższe:

1.1 Dawcy

Co najmniej dwa tygodnie po wyzdrowieniu i wypisaniu ze szpitala (test kwasu nukleinowego w próbce pobranej z dolnych dróg oddechowych ujemne ~ 14 dni).

18 < Wiek > 55. Masa ciała > 50kg (dla mężczyzn) lub > 45kg (dla kobiet).

Co najmniej tydzień od ostatniego podania glikokortykosteroidów.

Ponad dwa tygodnie od ostatniego oddawania krwi.

1.2 Metoda pobierania

plazmafereza, 200-400ml każdorazowo (oparte na konsultacjach lekarskich)

1.3 Badania po pobraniu osocza

Oprócz ogólnego testu jakości i badania w kierunku chorób przenoszonych przez krew, próbki krwi muszą zostać przebadane w kierunku:

(1) Badanie kwasu nukleinowego dla SARS-CoV-2;

(2) 160-krotne rozcieńczenie do testu jakościowego wykrywania IgG i IgM swoistych dla SARS-CoV-2; lub 320-krotnie rozcieńczenie do jakościowego testu wykrywania przeciwciał. Jeśli to możliwe, zachowaj > 3ml osocza dla eksperymentu w kierunku neutralizacji wirusowej.

Należy zwrócić uwagę na następujące kwestie; podczas porównania miana neutralizacji wirusa i luminescencyjnego wykrywania ilościowego miana przeciwciał IgG stwierdziliśmy, że wykrycie obecności przeciwciał IgG specyficznego dla SARS-CoV-2 w pełni nie odzwierciedla rzeczywistej zdolności neutralizacji wirusa w osoczu. Dlatego zasugerowaliśmy test neutralizacji wirusa jako test pierwszego wyboru lub ilościowy test poziomu wszystkich przeciwciał z 320-krotnym rozcieńczeniem osocza.

2. Kliniczne zastosowanie osocza ozdrowieńców

2.1 Wskazania

(1) Ciężcy lub krytycznie chorzy pacjenci z COVID-19, którzy uzyskali dodatni wynik testu pobranego z dróg oddechowych;

(2) pacjenci z COVID-19, którzy nie są ciężko lub krytycznie chorzy, ale są w stanie osłabienia odporności; lub mają niskie wartości CT w teście kwasu nukleinowego wirusa, ale z szybkim postępem choroby w płucach.

Uwaga: Zasadniczo osocza ozdrowieńców nie należy stosować u pacjentów z chorobą COVID-19, której czas trwania przekracza 3 tyg. Ale w zastosowaniach klinicznych stwierdziliśmy, że terapia osoczem ozdrowieńców jest skuteczna u pacjentów z przebiegiem choroby przekraczającym trzy tygodnie, u których testy wirusowe w sposób ciągły wykazują wynik pozytywny (próbki z dróg oddechowych). Może to przyspieszyć działanie usuwania wirusa zwiększać liczbę limfocytów i komórek NK w osoczu, zmniejsz poziom kwasu mlekowego w osoczu oraz poprawiać funkcje nerek.

2.2 Przeciwwskazania

(1) Historia alergii na składniki osocza, cytrynianu sodu i błękitu metylenowego;

(2) W przypadku pacjentów z chorobami układu autoimmunologicznego w wywiadzie lub z selektywnym niedoborem IgA, zastosowanie osocza ozdrowieńców powinno być ostrożnie rozważone przez lekarzy.

2.3 Plan przetaczania

Zazwyczaj dawka osocza wynosi ~ 400 ml w jednej infuzji lub ~ 200 ml na infuzję w przypadku wielokrotnych infuzji.

XIII. Stosowanie leków u pacjentów COVID-19

Pacjenci COVID-19 mają często choroby współistniejące, z powodu których przyjmują wiele różnych leków. Z tego względu powinniśmy przykładać szczególną uwagę do działań niepożądanych leków i ich interakcji, aby uniknąć uszkodzeń narządów spowodowanych leczeniem oraz poprawić skuteczność terapii.

1. Rozpoznawanie działań niepożądanych leków

Zostało udokumentowane, że upośledzenie funkcji wątroby wystąpiło u 51,9% pacjentów COVID-19 przyjmujących terapię antywirusową składającą się z lopinawiru/ritonawiru połączonego z arbidolem (umifenovir). Wielowymiarowe/wieloczynnikowe analizy wykazały, że leki przeciwwirusowe oraz leki wspomagające/towarzyszące są dwoma niezależnymi czynnikami ryzyka upośledzenia funkcji wątroby. Z tego powodu monitorowanie działań niepożądanych powinno być wzmożone, a niepotrzebne połączenia leków – zredukowane. Głównymi działaniami niepożądanymi leków przeciwwirusowych są:

- I. Lopinawir/ritonawir oraz darunawir/combicistat: biegunka, nudności, wymioty, wzrost poziomu aminotransferazy, żółtaczką, dyslipidemia, wzrost stężenia kwasu mlekowego; objawy ustępują po zaprzestaniu przyjmowania leków

- II. Arbidol: wzrost poziomu aminotransferaz i żółtaczka; częstość występowania działań niepożądanych wzrasta podczas jednoczesowego stosowania lopinawiru; objawy ustępują po zaprzestaniu przyjmowania leku. Niekiedy może wystąpić spowolnienie akcji serca – z tego powodu należy unikać połączenia arbidolu z metoprololem i propranololem. Sugeruje się zaprzestanie stosowania leku kiedy akcja serca spadnie poniżej 60 uderzeń/minutę.
- III. Fapilavir: wzrost stężenia kwasu moczowego w surowicy, biegunka, neutropenia, wstrząs, piorunujące zapalenie wątroby, ostre uszkodzenie nerek. Działania te były często obserwowane u pacjentów w podeszłym wieku oraz pacjentów, u których występowała burza cytokinowa.
- IV. Fosforan chlorochiny: zawroty głowy, bóle głowy, nudności, wymioty, biegunka, wysypki skórne. Najpoważniejszym działaniem niepożądanym jest zatrzymanie akcji serca. Głównym działaniem niepożądanym jest działanie toksyczne na narząd wzroku. Przed zastosowaniem leku konieczne jest wykonanie elektrokardiogramu. Lek jest bezwzględnie przeciwwskazany u pacjentów z zaburzeniami rytmu serca (np. blokiem przewodzenia), chorobami siatkówki oraz utratą słuchu.

2. Monitorowanie stężenia terapeutycznego

Niektóre leki przeciwwirusowe oraz przeciwbakteryjne wymagają monitorowania stężenia terapeutycznego. Tabela 1 zawiera stężenia leków w osoczu oraz modyfikacje dawek.

Leczenie powinno być modyfikowane z uwzględnieniem objawów klinicznych oraz leków towarzyszących/wspomagających.

Nazwa leku	Czas pobrania próbki krwi	Zakres stężeń	Zasady modyfikacji dawek
lopinavir/ritonavir	(peak) 30 minut po podaniu leku (trough) 30 minut przed podaniem leku	lopinavir: (trough) > 1 µg/mL (peak) < 8,2 µg/mL	Skorelowane ze skutecznością leku i działaniami niepożądanymi.
imipenem	10 minut przed podaniem leku	1 ~ 8 µg/mL	Dostosowanie dawki oparte o minimalne stężenie hamujące (MIC) danego patogenu.
meropenem	10 minut przed podaniem leku	1 ~ 16 µg/mL	
wankomycyna	30 minut przed podaniem leku	10 ~ 20 mg/L (15 ~ 20 mg/L w ciężkim zakażeniu MRSA)	Najniższe stężenie leku koreluje z niepowodzeniem terapii oraz nefrotoksycznością. Jeżeli stężenie jest zbyt wysokie należy zmniejszyć częstotliwość podawania leku lub wielkość dawek.
linezolid	30 minut przed podaniem leku	2 ~ 7 µg/mL	Najniższe stężenie leku koreluje z mielosupresją. Konieczne jest wykonywanie kontrolnych morfologii i badań biochemicznych krwi.

worykonazol	30 minut przed podaniem leku	1 ~ 5,5 µg/mL	Najniższe stężenie koreluje ze skutecznością terapeutyczną oraz działaniami niepożądanymi takimi jak upośledzenie funkcji wątroby.
--------------------	------------------------------	---------------	--

3. Zwracanie uwagi na potencjalne interakcje leków.

Leki przeciwwirusowe takie jak lopinawir/ritonawir są metabolizowane w wątrobie przez enzym CYP3A. Jeżeli pacjenci otrzymują leki wspomagające/towarzyszące należy dokładnie monitorować możliwe interakcje. Tabela 2 zawiera interakcje pomiędzy lekami przeciwwirusowymi a popularnymi lekami przyjmowanymi z powodu chorób współistniejących.

Nazwa leku	Potencjalne interakcje	Przeciwwskazane połączenia lekowe
lopinawir/ritonawir	Podczas stosowania z lekami metabolizowanymi przez CYP3A (np. statyny, takrolimus, worykonazol), stężenie leków w osoczu może wzrosnąć, prowadząc do 153% wzrostu AUC (poła pod krzywą) rywaroksabanu, 5,9-krotnego wzrostu AUC atorwastatyny oraz 13-krotnego wzrostu AUC midazolamu. Należy zwracać uwagę na objawy kliniczne i stosować monitorowanie stężenia terapeutycznego.	Bezwzględnie przeciwwskazane łączenie z amiodaronem (śmiertelne zaburzenia rytmu serca), kwetiapiną (śpiączka), symwastatyną (rabdomioliza).
darunawir/cobicistat	Podczas stosowania z lekami metabolizowanymi przez CYP3A i/lub CYP2D6, stężenie leków w osoczu może wzrosnąć. Patrz lopinawir/ritonawir.	Patrz lopinawir/ritonawir.
arbidol	Wchodzi w interakcje z substratami, inhibitorami i induktorami CYP3A4, UGT1A9.	--- (brak odpowiednich danych)
fapilawir	– Teofilina zwiększa biodostępność fapilawiru. – Fapilawir zwiększa biodostępność acetaminofenu 1,79-krotnie. – Stosowany łącznie z pyrazynamidem powoduje wzrost poziomu kwasu moczowego w osoczu. – Stosowany łącznie z repaglinidem powoduje wzrost stężenia repaglinidu w osoczu.	--- (brak odpowiednich danych)

Fosforan chlorochiny	--- (brak odpowiednich danych)	Bezwzględnie przeciwwskazane łączenie z lekami wydłużającymi QTc takimi jak moksyflokscyna, azytromycyna, amiodaron, itd.
-----------------------------	-----------------------------------	---

4. Unikanie „szkód medycznych” u specjalnych grup pacjentów

Specjalne populacje stanowią kobiety w ciąży, pacjenci z niewydolnością nerek i wątroby, pacjenci wentylowani mechanicznie, pacjenci poddawani technikom ciągłym leczenia nerkozastępczego (CRRT) itd. Podczas stosowania leków należy wziąć pod uwagę następujące aspekty:

- I. kobiety w ciąży:
 - lopinawir/ritonawir może być stosowany
 - bezwzględnie przeciwwskazane stosowanie favipiraviru i fosforanu chlorochiny
- II. pacjenci z niewydolnością wątroby:
 - preferowane są leki wydalone przez nerki takie jak penicyliny, cefalosporyny itd.
- III. pacjenci z niewydolnością nerek (włączając pacjentów hemodializowanych):
 - preferowane są leki wydalone przez wątrobę lub łącznie przez wątrobę i nerki takie jak linezolid, moksyflokscyna, ceftriakson itd.
- IV. pacjenci poddawani technikom ciągłym leczenia nerkozastępczego (CRRT) przez 24 godziny:
 - wankomycyna: dawka wysycająca 1 g i podtrzymująca 0,5 g/12 h
 - imipenem: maksymalna dawka dobową nie powinna przekraczać 2 g

XIV Interwencja psychologiczna u pacjentów z COVID-19

1. Napięcie emocjonalne i objawy u pacjentów z COVID-19

Pacjenci z potwierdzonym COVID-19 często wykazują objawy takie jak żal i uraza, samotność i bezsilność, depresja, lęk i fobia, rozdrażnienie oraz zaburzenia snu. Niektórzy pacjenci mogą doświadczać ataków paniki. Badania psychologiczne w oddziałach zakaźnych pokazują, że około 48% pacjentów z potwierdzonym COVID-19 wykazywało psychiczne napięcie już na początku przyjęcia, w większości spowodowane ich emocjonalną odpowiedzią na stres. Procent majaczenia jest wysoki wśród pacjentów w stanie krytycznym. Istnieje nawet doniesienie o zapaleniu mózgu wywołanym przez SARS-CoV-2 prowadzącym do objawów psychologicznych takich jak nieprzytomność i nadpobudliwość.

2. Ustanowienie dynamicznego mechanizmu do ewaluacji i ostrzegania przed kryzysem psychologicznym

Stan psychiczny pacjentów (indywidualne napięcie psychiczne, nastrój, jakość snu i ciśnienie) powinien być monitorowany co tydzień po przyjęciu oraz przed wypisem. Narzędzia samooceny obejmują Kwestionariusz samooceny (Self-Reporting Questionnaire) SRQ 20, Kwestionariusz Zdrowia Pacjenta (Patient Health Questionnaire) PHQ-9 i Kwestionariusz Lęku Uogólnionego (General Anxiety Disorder 7) GAD-7. Narzędzia oceny wzajemnej obejmują: Kwestionariusz Skali Depresji Hamiltona (Hamilton Depression Rating Scale – HAMD), Kwestionariusz Skali Lęku Hamiltona (Hamilton Anxiety

Rating Scale – HAMA), Skala Oceny Objawów Pozytywnych i Negatywnych (Positive and Negative Syndrome Scale – PANSS). W tak unikalnym środowisku jakim są oddziały zakaźne zalecamy, aby zachęcać pacjentów do wypełniania kwestionariuszy za pomocą telefonów komórkowych. Lekarze mogą zbierać wywiad oraz przeprowadzić ocenę z użyciem skali poprzez kontakt twarzą w twarz lub rozmowę online.

3. Interwencja i leczenie oparte na ocenie

3.1. Zasady interwencji i leczenia

Dla pacjentów w stanie łagodnym, sugerowana jest interwencja psychologiczna. Psychologiczna samoregulacja obejmuje techniki relaksacji oddechowej i trening uważności. Dla pacjentów w stanie umiarkowanym i ciężkim sugerujemy stosowanie psychoterapii w połączeniu z leczeniem farmakologicznym. Nowe leki przeciwdepresyjne, anksjolityki i benzodiazepiny mogą być przepisane w celu poprawienia nastroju oraz jakości snu pacjenta. Leki przeciwpsychotyczne drugiej generacji, na przykład olanzapina czy kwetiapina, mogą być użyte do łagodzenia objawów psychotycznych takich jak złudzenia i urojenia.

3.2. Rekomendacje dotyczące leczenia psychotropowego u pacjentów w wieku podeszłym
Sytuacja medyczna pacjentów w wieku średnim lub podeszłym z COVID-19 jest często komplikowana przez choroby somatyczne takie jak nadciśnienie tętnicze i cukrzyca. Dlatego przy wyborze leku psychotropowego należy przywiązać szczególną uwagę do interakcji lekowych oraz jego wpływu na układ oddechowy. Rekomendujemy użycie citalopramu, escitalopramu itp. w celu łagodzenia objawów depresji i lęku; benzodiazepin takich jak estazolam, alprazolam itp. do łagodzenia lęku i poprawy jakości snu; olanzapinę, kwetiapinę itp. do łagodzenia objawów psychotycznych.

XV Terapia rehabilitacyjna pacjentów z COVID-19

Pacjenci w stanie ciężkim i krytycznym, zarówno w fazie ostrej jak i rekonwalescencji, cierpią na różne stopnie dysfunkcji, zwłaszcza niewydolność oddechową, dyskinezje i zaburzenia poznawcze.

1. Terapia rehabilitacyjna dla pacjentów w stanie ciężkim i krytycznym

Celem wczesnej interwencji rehabilitacyjnej jest zmniejszenie trudności w oddychaniu, łagodzenie objawów, minimalizowanie lęku i depresji i zmniejszenie występowania powikłań. Przebieg wczesnej interwencji terapeutycznej obejmuje ocenę rehabilitacyjną, terapię i ponowną ocenę.

1.1. Ocena rehabilitacyjna

Oparta na ogólnej ocenie klinicznej, zwłaszcza ewaluacji funkcjonalnej. Podkreśla się zawarcie w niej oceny oddychania, stanu kardiologicznego, ruchu i AOL. Należy skupić się na ocenie rehabilitacji oddechowej, która zawiera ocenę aktywności klatki piersiowej, amplitudę aktywności przepony, wzorzec oddechowy i częstotliwość itp.

1.2. Terapia rehabilitacyjna

Terapia rehabilitacyjna pacjentów z COVID-19 w stanie ciężkim lub krytycznym głównie zawiera pozycjonowanie pacjenta, ćwiczenia oddechowe i fizjoterapię.

1. Pozycjonowanie pacjenta (position management)

Drenaż związany z postawą pacjenta może zredukować wpływ płwociny na drogi oddechowe, co jest szczególnie ważne w poprawie stosunku wentylacji do perfuzji. Pacjenci muszą nauczyć się

przyjmować samą pozycję, która umożliwia grawitacji pomoc w drenowaniu wydzielin z płatów płuc lub segmentów płuc. Dla pacjentów używających środków uspokajających i cierpiących na zaburzenia przytomności, można zastosować łóżko pionizujące albo łóżko z możliwością podniesienia głowy (30° – 45° - 60°), o ile pozwala na to stan pacjenta. Stanie to najlepsza pozycja ciała do oddychania w stanie spoczynku, która może skutecznie podnieść wydajność oddechową pacjenta i zachować objętość płuc. Dopóki pacjent czuje się dobrze, należy pozwolić mu przyjąć pozycję stojącą i systematycznie zwiększać czas stania.

2. Ćwiczenia oddechowe

Ćwiczenia mogą całkowicie rozciągnąć płuca, pomóc wydzielinom z pęcherzyków płucnych i dróg oddechowych usunąć się do dużych dróg oddechowych, aby płwocina nie zbierała się na dnie płuc. To zwiększa pojemność życiową płuc i wzmacnia funkcje płuc. Głębokie powolne oddychanie i oddychanie rozszerzające klatkę piersiową połączone z rozszerzeniem ramion to dwie główne techniki ćwiczeń oddechowych.

2.1. Głębokie powolne oddychanie

Podczas wdechu, pacjent powinien robić co w swojej mocy, by poruszać aktywnie przeponą. Oddychanie powinno być tak głębokie i powolne jak to możliwe, aby uniknąć zmniejszenia wydajności oddychania spowodowanego płaskim i szybkim oddechem. Porównując z oddychaniem torem piersiowym, ten rodzaj oddychania wymaga mniej siły mięśniowej, ale ma lepszą objętość oddechową i stosunek wentylacji do perfuzji, który może być użyty do dostosowania oddechu przy doświadczaniu duszności.

2.2. Oddychanie rozszerzające klatkę piersiową z rozszerzeniem barków

Zwiększa wentylację płucną. Podczas brania wolnego głębokiego oddechu, pacjent rozszerza swoją klatkę piersiową i barki podczas wdechu, i powraca swoją klatkę piersiową i barki do pozycji wyjściowej podczas wydechu. Z powodu szczególnych czynników patologicznych wirusowego zapalenia płuc, powinno się unikać wstrzymywania oddechu na długi czas aby nie zwiększać obciążenia funkcji oddechowych i serca, a także zużywania tlenu. Tymczasem należy unikać zbyt szybkich ruchów. Dostosuj częstość oddychania do 12-15 razy na minutę.

3. Aktywny cykl technik oddechowych

Może efektywnie usunąć wydzielinę z oskrzeli i poprawić funkcję płuc bez zaostrzenia hipoksemii i obstrukcji dróg oddechowych. Składa się z trzech etapów (kontroli oddychania, rozszerzenia klatki piersiowej i wydychania). Sposób tworzenia cyklu oddechowego powinien być rozwinięty zgodnie ze stanem pacjenta.

4. Trening/technika podwyższonego ciśnienia wydechowego (PEP)

Śródmiąższe płuca u pacjentów z COVID-19 jest poważnie uszkodzone. W wentylacji mechanicznej, niskie ciśnienie i niska objętość oddechowa są konieczne w celu uniknięcia uszkodzenia śródmiąższa płuc. W związku z tym, po usunięciu wentylacji mechanicznej, technika podwyższonego ciśnienia wydechowego może być użyta w celu wspomagania ruchu wydzielin z nisko objętościowych segmentów płuc do segmentów wysokoobjętościowych, zmniejszając trudność odkształcania. Podwyższone ciśnienie wydechowe może być wytworzone przez wibracje przepływu powietrza, które wibruje(rezonuje?) drogi oddechowe, aby osiągnąć ich wsparcie. Wydzieliny mogą wówczas być usunięte, gdy szybki przepływ wydechowy porusza te wydzieliny.

5. Fizjoterapia

Obejmuje ultrakrótkie fale, oscylatory, zewnętrzny rozrusznik przepony, elektryczne stymulowanie mięśni itp.

XVI. Transplantacja płuc u pacjentów z COVID-19

Transplantacja płuc jest skutecznym leczeniem dla końcowego stadium przewlekłej choroby płuc. Jednakże, jest to rzadkość, że transplantacja płuc jest przeprowadzana w leczeniu ostrych infekcyjnych chorób płuc. Bazując na aktualnej praktyce klinicznej i jej wynikach, FAHZU wskazał ten rozdział jako odniesienie dla pracowników medycznych. Ogólnie rzecz biorąc, opieramy się na wynikach badań, dajemy z siebie wszystko by ratować ludzkie życie i jeśli mimo to zmiany płucne nie zmniejszają się znacząco po wdrożeniu odpowiedniego leczenia oraz pacjent jest w stanie krytycznym, możemy rozważyć transplantację płuc .

1. Ocena przed transplantacją

- (1) Wiek : rekomendowane u pacjentów poniżej 70 roku życia. Osoby powyżej 70-ki są tematem dokładnej oceny innych organów i pooperacyjnej zdolności do zdrowienia.
- (2) Przebieg choroby : nie istnieje bezpośrednia korelacja pomiędzy długością przebiegu choroby a jej ciężkością. Jednakże u pacjentów z krótkim przebiegiem choroby (mniej niż 4-6 tygodni), całościowa medyczna ocena jest zalecana do oceny czy odpowiednie leczenie, wspomaganie oddechu i wsparcie ECMO zostały zapewnione.
- (3) Wydolność płuc : bazujemy na parametrach z TK płuc, wentylacji i ECMO – jest to konieczne do oceny czy istnieje szansa na wyzdrowienie.
- (4) Ocena funkcji innych ważnych narządów : a. ocena stopnia świadomości pacjenta w stanie krytycznym używając TK i EEG jest istotna, jeżeli większość z nich jest zsedowanych przez dłuższy czas; b. ocena kardiologiczna, włączając w to EKG i ECHO skupiając się na ocenie prawidłowego rozmiaru serca, ciśnienia w tętnicy płucnej i funkcji lewego serca; c. poziom kreatyniny i bilirubiny w surowicy również powinien być monitorowany, u pacjentów z niewydolnością wątroby transplantacja płuc nie powinna być brana pod uwagę do czasu uregulowania funkcji wątroby i nerek
- (5) Test kwasu nukleinowego dla COVID-19 : pacjent powinien mieć wynik negatywny dla co najmniej 2 kolejnych testów wykonanych w czasie dłuższym niż 24h. Duża ilość wyników COVID-19 powracających się z negatywnego w pozytywny po leczeniu, jest rekomendacją do zmiany standardu na 3 kolejne wyniki negatywne. Idealna sytuacją byłby gdyby, wyniki negatywne były obserwowane we wszystkich płynach ciała, włączając w to krew, płwocinę, wydzielinę z nosogardła, popłuczyny oskrzelowo-pęcherzykowe, mocz i kał. Co najmniej płwocina i popłuczyny oskrzelowo-pęcherzykowe powinny być negatywne.
- (6) Ocena statusu infekcji : niektórzy pacjenci COVID-19 mogą mieć różne inne infekcje bakteryjne, a zatem pełna medyczna ocena jest zalecana do oceny kontroli infekcji, szczególnie wielolekoopornej bakteryjnej infekcji. Co więcej, plany pooperacyjnego leczenia antybakteryjnego powinny zostać utworzone do oszacowania ryzyka infekcji pooperacyjnej.
- (7) Przedoperacyjny proces oceny dla transplantacji płuc u pacjentów COVID-19 : plan leczenia proponowany przez zespół ICU → wielospecjalistyczna dyskusja → wyczerpująca ocena medyczna → analiza i leczenie względnych przeciwwskazań → wstępna rehabilitacja przed transplantacją płuc

2. Przeciwwskazania

Tu proszę odnieść się do Porozumienia 2014 ISHLT : dokument o selekcjonowaniu kandydatów do przeszczepu płuc wydany przez International Society for Heart and Lung Transplantation (aktualizowany w 2014).

XVII. Normy dotyczące wypisu i dalszej obserwacji pacjentów z COVID-19

1. Normy dot. Wypisu

- (1) Temperatura ciała w normie na przestrzeni co najmniej 3 dni (temperatura w ucho niższa niż 37,5°C)
- (2) Znaczna poprawa w zakresie objawów z układu oddechowego
- (3) Negatywny wynik testu a obecność patogenu układu oddechowego w dwóch kolejnych testach (próbki pobrane w odstępie co najmniej 24-o godzinnym); jeśli to możliwe, testy na obecność kwasu nukleinowego w stolcu mogą zostać przeprowadzone w tym samym czasie
- (4) Badania obrazowe płuc pokazują znaczną poprawę w zakresie zmian
- (5) Nie stwierdza się współwystępujących zaburzeń ani komplikacji wymagających hospitalizacji
- (6) SpO₂>93% bez wspomagania tlenem
- (7) Wypis zatwierdzony przez interdyscyplinarny zespół medyczny

2. Leczenie po wypisie

Zazwyczaj stosowanie leków przeciwwirusowych nie jest konieczne po wypisaniu pacjenta. Możliwe jest stosowanie leczenia objawowego jeśli pacjenci doświadczają łagodnego kaszlu, osłabienia apetytu, nalotu na języku itp. Leki przeciwwirusowe mogą być używane przez trzy pierwsze dni po uzyskaniu negatywnego wyniku testu u wypisanych pacjentów z mnogimi zmianami w płucach.

3. Izolacja domowa

Pacjenci muszą zastosować 2 tygodnie izolacji po wypisaniu do domu. Zalecane warunki izolacji obejmują:

1. Niezależną przestrzeń życiową z częstym wietrzeniem i dezynfekcją;
2. Unikanie kontaktu z niemowlętami, osobami starszymi i osobami z obniżoną odpornością;
3. Pacjent i jego rodzina muszą nosić maseczki ochronne i często myć ręce
4. Dwukrotny pomiar temperatury ciała w ciągu dnia (rano i wieczorem), zwracając szczególną uwagę na wszystkie zmiany w stanie pacjenta

4. Dalsza obserwacja

Wyspecjalizowany lekarz powinien zostać wyznaczony do obserwacji każdego z wypisanych pacjentów. Pierwszy kontakt z pacjentem (telefoniczny) powinien nastąpić nie później niż 48 godzin po wypisaniu do domu. Kolejne kontrole następuje w po 1 tygodniu, 2 tygodniach i 1 miesiącu od wypisania. Kontrola obejmuje sprawdzenie funkcji wątroby i nerek, morfologię, test na obecność kwasu nukleinowego w płwocinie i stolcu i test wydolności oddechowej lub TK płuc, ocenione odpowiednio do stanu pacjenta. Kontrol telefoniczne powinny zostać wykonane 3 i 6 miesięcy po wypisie.

5. Postępowanie z pacjentami z ponownie dodatnim wynikiem testu po wypisie

W naszym szpitalu zastosowano surowe warunki wypisów. W przypadku naszego szpitala nie wystąpiła sytuacja, gdy próbki płwociny i stolca w kontroli dały wynik pozytywny. Istnieją jednak doniesienia o przypadkach pacjentów z ponownie dodatnimi wynikami po wypisaniu w zgodzie z narodowymi wskazaniami (negatywny wynik dwóch kolejnych wymazów z gardła pobranych w odstępie 24 godzin; temperatura ciała w normie przez 3 dni, znaczna poprawa objawów, jawna reabsorpcja zmian zapalnych w obrazowaniu płuc). Przypadki te wynikają głównie z błędów występujących przy pobieraniu próbek do badań i wyników fałszywie negatywnych. W przypadku takich pacjentów rekomenduje się następujące postępowanie:

- (1) izolacja w zgodzie ze standardami dla pacjentów z COVID-19
- (2) Kontynuacja leczenia przeciwwirusowego które wykazało się skutecznością w trakcie poprzedzającej hospitalizacji
- (3) Wypisanie pacjenta jedynie w przypadku zaobserwowania polepszenia obrazu płuc i negatywnych wyników testów płwociny i stolca w trzech kolejnych testach, z odstępem 24-o godzinnym
- (4) Izolacja domowa i wizyty kontrolne po wypisie zgodnie ze wspomnianymi wyżej zaleceniami

Dodatek

I. Przykłady postępowania z pacjentami z COVID-19

1. Zalecenia dla łagodnych przypadków COVID-19

1.1 Ogólne zalecenia

- Izolacja powietrzna, monitorowanie saturacji krwi O₂, terapia tlenowa przez cewnik nosowy

1.2 Diagnostyka

- Test na RNA koronawirusa (trzy obszary) (plwocina) raz dziennie
- Test na RNA koronawirusa (trzy obszary) (kał) raz dziennie
- Morfologia krwi, profil biochemiczny, badanie moczu, badanie kału + krew utajona, koagulogram + D-dimery, gazometria + poziom kwasu mlekowego, badanie ASO + RF + CRP + CCP, OB, morfologia PCT, grupa krwi + czynnik Rh, poziom TSH, markery sercowe + analiza ilościowa troponiny w surowicy krwi, koagulologia(INR, APTT, TT, D-dimery), test na wirusy układu oddechowego, cytokiny, badanie na antygen krążący dla Candida i Aspergillus, test metabolizmu D-glukozy do D-arabinitolu, badanie ACE
- USG wątroby, pęcherzyka żółciowego, trzustki oraz śledziony, EKG i TK płuc

1.3 Leki

- Arbidol (Umifenowir) 200mg w tabletkach doustnie trzy razy dziennie
- Lopinawir/Ritonawir 2 tabletki doustnie co 12 godzin
- Interferon w sprayu, 1 spray donosowo trzy razy dziennie

2. Zalecenia dla umiarkowanych przypadków COVID-19

2.1 Ogólne zalecenia

- Izolacja powietrzna, monitorowanie saturacji krwi O₂, terapia tlenowa przez cewnik nosowy

2.2 Diagnostyka

- Test na RNA koronawirusa(trzy obszary) (plwocina) raz dziennie
- Test na RNA koronawirusa (trzy obszary) (kał) raz dziennie
- Morfologia krwi, profil biochemiczny, badanie moczu, badanie kału + krew utajona, koagulogram + D-dimery, gazometria + poziom kwasu mlekowego, badanie ASO + RF + CRP + CCP, OB, morfologia PCT, grupa krwi + czynnik Rh, poziom TSH, markery sercowe + analiza ilościowa troponiny w surowicy krwi, koagulologia(INR, APTT, TT, D-dimery), test na wirusy układu oddechowego, cytokiny, badanie na antygen krążący dla Candida i Aspergillus, test metabolizmu D-glukozy do D-arabinitolu, badanie ACE
- USG wątroby, pęcherzyka żółciowego, trzustki oraz śledziony, EKG i TK płuc

2.3 Leki

- Arbidol (Umifenowir) 200mg w tabletkach doustnie trzy razy dziennie
- Lopinawir/Ritonawir 2 tabletki doustnie co 12 godzin
- Interferon w sprayu, 1 spray donosowo trzy razy dziennie
- 0,9% NaCl 100ml + Ambroksol 30mg wlew dożylny kroplowy dwa razy dziennie

3. Zalecenia dla ciężkich przypadków COVID-19

3.1 Ogólne zalecenia

- Izolacja powietrzna, monitorowanie saturacji krwi O₂, terapia tlenowa przez cewnik nosowy

3.2 Diagnostyka

- Test na RNA koronawirusa(trzy obszary) (plwocina) raz dziennie
- Test na RNA koronawirusa (trzy obszary) (kał) raz dziennie
- Morfologia krwi, profil biochemiczny, badanie moczu, badanie kału + krew utajona, koagulogram + D-dimery, gazometria + poziom kwasu mlekowego, badanie ASO + RF + CRP + CCP, OB, morfologia PCT, grupa krwi + czynnik Rh, poziom TSH, markery sercowe + analiza ilościowa troponiny w surowicy krwi, koagulologia(INR, APTT, TT, D-dimery), test na wirusy układu oddechowego, cytokiny, badanie na antygen krążący dla Candida i Aspergillus, test metabolizmu D-glukozy do D-arabinitolu, badanie ACE
- USG wątroby, pęcherzyka żółciowego, trzustki oraz śledziony, EKG i TK płuc

3.3 Leki

- Arbidol (Umifenowir) 200mg w tabletkach doustnie trzy razy dziennie
- Lopinawir/Ritonawir 2 tabletki doustnie co 12 godzin
- Interferon w sprayu, 1 spray donosowo trzy razy dziennie
- 0,9% NaCl 100ml + metyloprednizolon 40mg wlew dożylny kroplowy raz dziennie
- 0,9% NaCl 100ml + pantoprazol 40mg wlew dożylny kroplowy raz dziennie
- Caltrate 1 tabletka raz dziennie
- Immunoglobulina 20g wlew dożylny kroplowy raz dziennie
- 0,9% NaCl 100ml + Ambroksol 30mg wlew dożylny kroplowy dwa razy dziennie

4. Zalecenia dla krytycznych przypadków COVID-19

4.1 Ogólne zalecenia

- Izolacja powietrzna, monitorowanie saturacji krwi O₂, terapia tlenowa przez cewnik nosowy

4.2 Diagnostyka

- Test na RNA koronawirusa(trzy obszary) (plwocina) raz dziennie
- Test na RNA koronawirusa (trzy obszary) (kał) raz dziennie
- Morfologia krwi, grupa krwi + czynnik Rh, badanie moczu, badanie kału + krew utajona, test na wirusy układu oddechowego, TSH, EKG, gazometria + elektrolity + kwas mlekowy + GS, posiew krwi JEDEN RAZ
- Morfologia krwi, profil biochemiczny, koagulogram + D-dimery, gazometria + kwas mlekowy, peptyd natriuretyczny, markery sercowe, analiza ilościowa troponiny w surowicy krwi, immunoglobuliny + dopełniacz, cytokiny, posiew plwociny, CRP i PCT RAZ DZIENNIE
- Pomiar poziomu glukozy we krwi co 6 godzin
- USG wątroby, pęcherzyka żółciowego, trzustki oraz śledziony, EKG i TK płuc

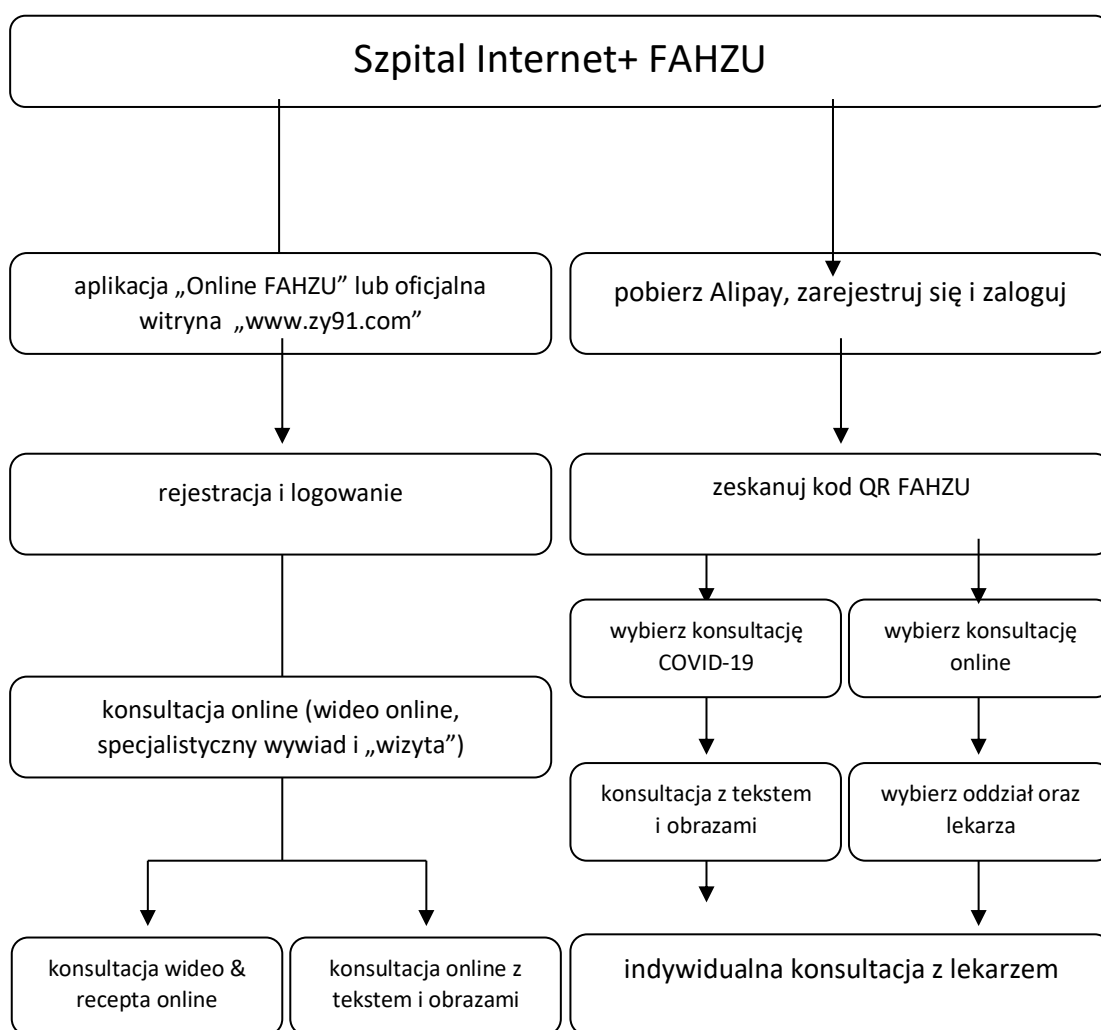
4.3 Leki

- Arbidol (Umifenowir) 200mg w tabletkach doustnie trzy razy dziennie
- Lopinawir/Ritonawir 2 tabletki doustnie co 12 godzin (lub darunawir 1 tabletka raz dziennie)
- 0,9% NaCl 10ml + metyloprednizolon 40mg wlew dożylny kroplowy raz dziennie
- 0,9% NaCl 100ml + pantoprazol 40mg wlew dożylny kroplowy raz dziennie
- Immunoglobulina 20g wlew dożylny kroplowy raz dziennie
- Peptydy grasicze 1,6mg ih biw
- 0,9% NaCl 10ml + Ambroksol 30mg dożylnie dwa razy dziennie

- 0,9% NaCl 50ml + izoproterenol 2mg iv-vp jeden raz
- Albuminy surowicy krwi 10g wlew dożylny kroplowy raz dziennie
- 0,9% NaCl 100ml + piperacylina/tazobaktam 4,5 wlew dożylny kroplowy co 8 godzin
- Żywienie enteralne w zawiesinie (Peptisorb) 500ml przez zgłębnik nosowo-gardłowy dwa razy dziennie

II. Proces konsultacji online w celu diagnostyki i leczenia

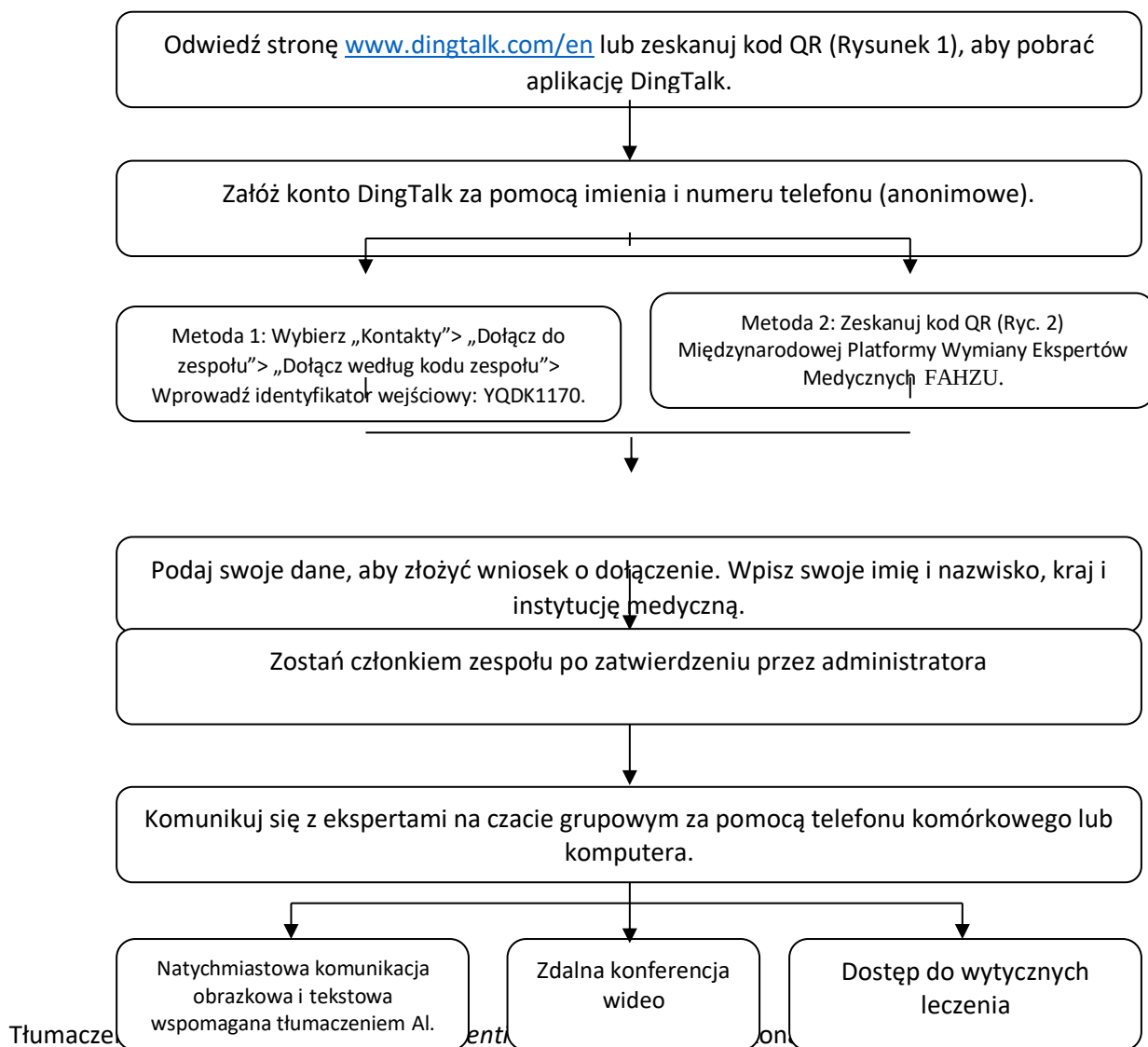
II.1 Konsultacje online związane z diagnozą i leczeniem



Zapraszamy do kontaktu z nami:

Email: zdy6616@126.com, zyinternational@163.com

II.2 Platforma online dla komunikacji lekarzy



Konrad Firlej, Marta Sprawka, Michał Dutkiewicz, Justyna Kancłerska, Aneta Niedziółka, Kacper Koralewicz, Marlena Nowakowska, Magdalena Kosobucka i Joanna Forycka