

## **Protokol mehaničke ventilacije i prevencije komplikacija za kritično obolele bolesnike COVID-19**

*Protokol se zasniva na: Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected Interim guidance 13 March 2020, WHO i Surviving Sepsis Campaign: Guidelines on the Management of Critically Ill Adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19).*

Ovo je prva verzija protokola, koja se zasniva na dosadašnjim iskustvima u lečenju pacijenata COVID-19 u svetu i vodičima dobre kliničke prakse za kritično obolele. Nije napisan sa ciljem da zameni kliničko iskustvo i procenu ordinirajućih lekara, već da ojača njihove odluke primenom najnovijih saznanja.

COVID-19 je infekcija respiratornog trakta izazvana novim *corona* virusom (koji je blisko povezan sa SARS virusom). Najveći broj bolesnika ima blage kliničke simptome. Oko 14 % bolesnika zahteva hospitalizaciju i suplementarnu terapiju kiseonikom, ***dok će 5% bolesnika zahtevati prijem u jedinicu intenzivnog lečenja.***

Najteža klinička slika obuhvata pojavu ARDS-a, sepse i septičnog šoka, akutne bubrežne insuficijencije, multiorganske disfunkcije i oštećenja miokarda.

***Starije životno doba, visok SOFA skor na prijemu i koncentracija d-dimera > 1 µg/L*** na prijemu je povezana sa povećanim mortalitetom.

### **Intenzivno lečenje COVID-19 bolesnika sa akutnom respiratornom insuficijencijom**

Prevalencija *hipoksične respiratorne insuficijencije* kod bolesnika sa COVID -19 je 19%. Prava incidencija nije poznata još uvek, ali prema dosadašnjim podacima ona iznosi oko 14%, dok će 5% bolesnika zahtevati lečenje u jedinicama intenzivnog lečenja, što najčešće podrazumeva primenu mehaničke ventilacije. Faktori rizika nisu do kraja definisani, ali se smatra da bolesnici stariji od 60 godina, muškog pola sa komorbiditetima (dijabetes mellitus, maligniteti, imunodeficijencija i kardiovaskularne bolesti) imaju veći rizik za nastanak kritične bolesti.

### **1. Preporuke za lečenje bolesnika COVID-19 sa respiratornom insuficijencijom pre započinjanja mehaničke ventilacije:**

- Kiseoničnu terapiju **treba razmotriti** ukoliko je periferna saturacija hemoglobina kiseonikom (SPO<sub>2</sub>) < 92% i treba je **neodložno započeti** ukoliko je SPO<sub>2</sub> < 90%
- Kod bolesnika sa COVID-19 na kiseoničnoj terapiji ciljana **SPO<sub>2</sub> ne treba da bude veća od 96%**. Ovo je **jaka preporuka**, nije potrebno bolesnike izlagati nepotrebnoj hiperoksiji ili preranim invazivnim merama lečenja da bi se postigle više vrednosti.
- Za suplementarnu primenu kiseonika koristiti **prvo nazalne kanile**, bez ovlaživanja vazduha, preko koje se stavlja hirurška maska. Kod bilo koje tehnike cilj je da se spreči stvaranje aerosola u prostoriji gde se nalazi bolesnik.
- Ukoliko se koriste bronhodilatatori, treba primenjivati dozne pumpice. Ne preporučuje se primena nebulizera.
- **Neinvazivnu ventilaciju treba koristiti veoma selektivno**, od strane medicinskog osoblja koje ima dobro iskustvo sa primenom ove terapije. Procena efekta se izvodi u kratkom vremenskom periodu (1-2 sata). *U našim uslovima*, može da se preporuči **veoma selektivno**, samo ukoliko može da se izvede bezbedno, kod timova koji imaju iskustva u neinvazivnoj ventilaciji, dok se osoblje priprema za endotrahealnu intubaciju
- Ukoliko je na raspolaganju, **kratkotrajno može** da se razmotri primena nazalne primene visokog protoka kiseonika (**High Flow Nasal Cannula**) uz veoma **brižljivo praćenje** bolesnika i **rano postavljanje indikacije za invazivnom mehaničkom ventilacijom**.

### **1. Preporuke za lečenje bolesnika COVID-19 na mehaničkoj ventilaciji:**

*Klinička klasifikacija slučajeva respiratorne insuficijencije:*

*Lakša klinička slika* - blagi simptomi bez znakova pneumonije na primenjenim dijagnostičkim postupcima

*Umereno teška klinička slika* - febrilno stanje i znaci respiratorne infekcije, znaci

pneumonije vizualizovani standardnim raspoloživim dijagnostičkim postupcima (Rtg pluća ili CT grudnog koša)

*Teška klinička slika* - odrasli pacijenti koji ispunjavaju sledeće kriterijume kojima je respiratorna frekvenca  $\geq 30$ /minuti,  $(\text{SPO}_2) < 93\%$  u mirovanju, parcijalni pritisak kiseonika u arterijskoj krvi ( $\text{PaO}_2$ ) /inspiratorna koncentracija  $\text{FiO}_2 \leq 300$  mmHg (frakcija inspiratornog kiseonika). Bolesnici sa  $\geq 50\%$  pogoršanja u nalazu na slici pluća u periodu od 48h treba da se klasifikuju kao teški.

*Kritično oboleli* - bilo koji od sledećih kriterijuma: respiratorna insuficijencija koja zahteva mehaničku ventilaciju, šok, bilo koja druga organska disfunkcija.

*Kritično oboleli se dalje klasifikuju u:*

1. *Rana faza:*  $100 \text{ mmHg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 150 \text{ mmHg}$  i komplijansa  $\geq 30 \text{ ml/cm H}_2\text{O}$ , bez insuficijencije drugih organa. Pacijent ima velike šanse za oporavak
2. *Srednja faza:*  $60 \text{ mmHg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 100 \text{ mmHg}$ , komplijansa pluća od 15-30 ml/cm H<sub>2</sub>O, umerena disfunkcija drugih organa, ne samo pluća
3. *Kasna faza:*  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 60 \text{ mmHg}$ , komplijansa pluća  $< 15 \text{ ml/cm H}_2\text{O}$ , difuzna konsolidacija pluća, gde je mortalitet značajno povišen.

*Mehanička ventilacija:*

- Kod COVID-19 bolesnika razvija se teška ***hipoksemična respiratorna insuficijencija***, koja ne reaguje na suplementarnu terapiju kiseonikom. Ukoliko bolesnik nastavlja da ima povećani disajni rad ili hipoksemiju koja se održava, treba planirati ***rano i elektivno započinjanje invazivne mehaničke ventilacije***.
- Endotraheanu intubaciju izvodi iskusan lekar uz sve mere prevencije širenja infekcije prema preporukama za COVID-19 (pogledati dokument)
- Primenjuje se ***protektivna ventilacija sa respiratornim volumenima od 4-8 ml/kg predviđene (idealne) telesne težine i niskim inspiratornim pritiscima (plato pritisak < 30 cmH<sub>2</sub>O)***. Ovo je jaka preporuka koja se zasniva na kliničkim preporukama za mehaničku ventilaciju bolesnika sa ARDS-om, ali se primenjuje kod svih bolesnika na mehaničkoj ventilaciji
- ***Inicijalni respiratorni volumen je 6 ml/kg*** i adaptira se prema kliničkim

efektima (sinhronizacija sa pacijentom, korekcija pH < 7.15).

- Dozvoljena je **permisivna hiperkapnija, nije indikovana respiratorna frekvencija viša od 20/min**
- Ukoliko je potrebno, pacijent treba da bude u dubokoj sedaciji i po potrebi mišićnoj relaksaciji da bi se postigli zadati ciljevi mehaničke ventilacije
- **Na Vojnomedicinskoj akademiji sedacija se započinje kontinuiranom infuzijom remifentanila.** Drugi izbor je primena kontinuirane infuzije morfina. Relaksacija bolesnika, ukoliko je potrebna za održavanje mehaničke ventilacije se obezbeđuje bolusima ili infuzijom rokuronijuma.
- Preporučena je ventilacija u prone poziciji (na trbuhu) u trajanju od 12/16h dnevno. *Uprkos dobrim efektima, ova mera se preporučuje samo ako postoji dovoljan broj medicinskog osoblja, uvežbanost i mogućnost tima da je izvede bezbedno. Zbog toga je treba primeniti u zavisnosti od lokalnih mogućnosti ili individualizovano*
- Primenjuje se **restriktivna nadoknada tečnosti**, ukoliko se tečnost ne nadoknadjuje zbog korekcije hipoperfuzije tkiva
- Kod bolesnika **sa srednje teškim ili teškim ARDS-om** treba razmotriti primenu **viših vrednosti PEEP-a**. PEEP treba titrirati prema kliničkim efektima. Iako ne postoji jaki dokazi, preporučuje se održavanje razlike inspiratornog i pritiska na kraju ekspirijuma (driving pressure) na vrednostima manjim od 15 mmHg. (**Pogledati dole prilog 1.**)
- Moguće je razmotriti primenu rekrutment manevara kod odabranih bolesnika ukoliko postoji pozitivan odgovor (responders). Njihova primena je uslovna i bez jake preporuke. Ukoliko se primenjuju, preporučuje se primena kontinuiranog pritiska. Ne preporučuje se stepeničasti rekrutment manevar.
- Kod pacijenata sa srednje teškim i teškim ARDS-om **nije indikovana rutinska kontinuirana primena neuromišićnih relaksanata**. Primenjuje se jedino kada bolesnik nije dobro sinhronizovan sa ventilatorom, kod refrakterne hipoksemije i hiperkapnije ili kada ne može da se održi zadati mod mehaničke ventilacije.
- **Treba izbegevat i dekonektiranje bolesnika** od mehaničkog ventilatora
- Preporučuje se primena **zatvorenih sistema za aspiraciju** tubusa i disajnih puteva bolesnika

- Gasne analize raditi prema potrebi (osnovi problem je hipoksemija, saturacija hemoglobin kiseonikom može da bude dobar kontinuirani monitoring). Poželjno je računati šant (izračunati odnos CO<sub>2</sub>/PaCO<sub>2</sub> <1 ukazuje na uvećan mrtav prostor)

## 2. *Prevenција komplikacija kod COVID-19 bolesnika na mehaničkoj ventilaciji:*

### *Tabela 1.*

#### **Cilj**

---

Skraćivanje dužine mehaničke ventilacije

- Dnevna procena mogućnosti odvajanja od mehaničke ventilacije
- Minimiziranje kontinuirane ili duboke sedacije

Prevenција VAP (ventilator induced pneumonia)

- Oralna intubacija
- Polusedeći položaj ukoliko je moguće (45<sup>0</sup>)
- Zatvoreni sistemi za aspiraciju tubusa i disajnog puta
- Koristiti nov sistem creva za mehanički ventilator za svakog bolesnika. Nije potrebna rutinska izmena, menjaju se samo u slučaju oštećenja
- Zameniti filtere za ovlaživanje ukoliko ne funkcionišu ili svakih 5-7 dana

Prevenција duboke venske tromboze

- Farmakološka prevenција niskomolekularnim heparinom ili heparinom. Kod prisustva kontraindikacija, primeniti kompresivne čarape

Prevenција infekcije centralnih venskih linija i plasiranih venskih puteva i urinarnih katetera

Prevenција nastanka dekubitusa

Prevenција stres ulkusa

Prevenција neuromišićne slabosti

- Rana enteralna ishrana (unutar 24–48 sati od prijema)
- Primena H2 antihistaminika ili inhibitora protonske pumpe
- Fizikalna terapija prema mogućnostima i u skladu sa kontrolom i prevencijom širenja infekcije

---

### **3. Lečenje septičnog šoka kod COVID-19 bolesnika na mehaničkoj ventilaciji:**

Prevalencija šoka kod odraslih bolesnika sa COVID-19 je veoma promenljiva (1-35%), u zavisnosti od populacije.

- Dijagnoza septičnog šoka se zasniva na aktuelnoj definiciji: postojanje dokazane infekcije ili sumnje na infekciju, sa hipotenzijom ispod 65mmHg, primenu vazopresora i vrednosti laktata  $\geq 2$  mmol/L, koja nije uzrokovana hipovolemijom.
- Mogu da se primene ***bolusi kristaloida 250-500 ml u trajanju od 15-30 minuta***, da bi se identifikovali pacijenti koji reaguju na volumen (volume responders)
- Za identifikaciju bolesnika koji reaguju na volumen može da se koristi test sa pasivnim podizanjem nogu (passive leg raising)
- Posebna pažnja se obraća ***izbegavanju hipervolemije*** (hipoksemija i respiratorna insuficijencija)
- Preporučene tečnosti su ***Hartmanov rastvor*** i eventualno (ukoliko je indikovano) 0,9% rastvor NaCl.
- ***Ne primenjuju se koloidni rastvori!!!***
- ***Takođe, ne preporučuje se rutinska upotreba rastvora albumina!!!***

- Ukoliko je potrebno, primeniti vazopresore. Prvi izbor za ove bolesnike je *Noradrenalin*. Mogu da se koriste i *adrenalin i vazopresin*. Zbog neželjenih efekata, *dopamin se ne preporučuje* kao vazopresorna ili inotropna terapija.
- Doza vazopresornih lekova se titrira do dostizanja vrednosti srednjeg arterijskog pritiska od 60-65 mmHg.
- Ukoliko postoji low cardiac output, primenjuju se inotropi. Prvi izbor je Dobutamin.
- Primenjuje se hemodinamski monitoring u zavisnosti od mogućnosti i raspoloživosti monitora

#### ***4. Adjuvantna terapija kod COVID-19 bolesnika na mehaničkoj ventilaciji:***

- ***Ne preporučuje se rutinska primena intravenskih kortikosteroida. Ovo su lekovi koji imaju potencijalno štetno dejstvo!!!***
- Kortikosteroidna terapija treba da se koristi veoma selektivno, u terapiji COPD ili astme, kao i kod rezistentnog septičnog šoka (prema preporukama).

#### ***Razmotriti u lokalnom protokolu:***

1. Kod otežane intubacije, ograničiti broj pokušaja (maksimum tri pokušaja), posle čega se plasira LMA i nastavlja ventilacija niskim inspiratornim pritiscima
2. Ne preporučuje se auskultacija bolesnika i rutinsko korišćenje stetoscopa. U slučaju pogoršanja, indikovati RTG snimak pluća (ili ultrazvuk pluća ukoliko je moguće)
3. Bronhoskopije se svrstavaju u procedure koje stvaraju veliku količinu aerosola, zbog čega treba ograničiti njihovu upotrebu. Bronhoalveolarna lavaža treba da bude ograničena i primenjena samo prema posebnim indikacijama zbog veoma visokog rizika od stvaranja aerosola.

4. Trahealni aspirat ima manju rizik za stvaranje aerosola i nekada može da se dobije bez dekonektiranja bolesnika od aparata za mehaničku ventilaciju.

Sve preporuke su podložne promenama u zavisnosti od daljih saznanja vezanih za COVID 19. Timovima se preporučuje usvajanje strategije lečenja, primena adekvatne trijaže bolesnika i primena dokazanih, osnovnih mera lečenja bolesnika u jedinicama intenzivnog lečenja. **Prioritet je primena sredstava lične zaštite najvišeg nivoa za sve medicinske radnike koji rade u jedinicama intenzivnog lečenja** (pogledati dokument o ličnoj zaštitnoj opremi).

Prilog 1. Tabela odredjivanja PEEP-a, u odnosu na zadatu vrednost FiO<sub>2</sub>.

**PAŽNJA:** ova tabela se odnosi na bolesnike koje ispunjavaju kriterijume za dijagnozu ARDS-a. U početnoj fazi virusne pneumonije, ukoliko postoji hipoksemija, bez smanjene komplijanse pluća, vrednosti PEEP-a ne treba da prelaze vrednost od 10 cm H<sub>2</sub>O.

PEEP	Fraction of Inspired Oxygen (FiO <sub>2</sub> )							
	0.3	0.4	0.5	0.6	0.7	0.8	0.9	1.0
Control PEEP ranges, cm H <sub>2</sub> O	5	5-8	8-10	10	10-14	14	14-18	18-24
Lung open ventilation PEEP ranges, cm H <sub>2</sub> O								
Before protocol change	5-10	10-14	14-20	20	20	20	20	20-24
After protocol change	5-10	10-18	18-20	20	20	20-22	22	22-24

## Literatura

1. WHO: Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected. Interim guidance 13 March 2020
2. Wax RS, Christian MD. Practical recommendations for critical care and anesthesiology teams caring for novel coronavirus (2019-nCoV) patients. Can J Anaesth. 2020, published online
3. Alhazzani W, Møller MH, Arabi YM et al. Surviving Sepsis Campaign: Guidelines on the Management of Critically Ill Adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). This article has undergone peer-review and has



been accepted for co-publication in the Journals Intensive Care Medicine (ICM) and Critical Care Medicine (CCM). This is not yet the definitive version of the manuscript, as it will undergo copyediting and typesetting before it is published in its final form with a DOI.

4. Redacted from notes from Prof. L. Gattinoni, Milan – Italy. Preliminary observations on the ventilator management of the ICU COVID-19 patients. Experience from Lombardy, March 2020