



МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – ПЛЕВЕН
ФАКУЛТЕТ „МЕДИЦИНА“

ЦЕНТЪР ЗА ДИСТАНЦИОННО ОБУЧЕНИЕ

Лекция №1

COVID-19

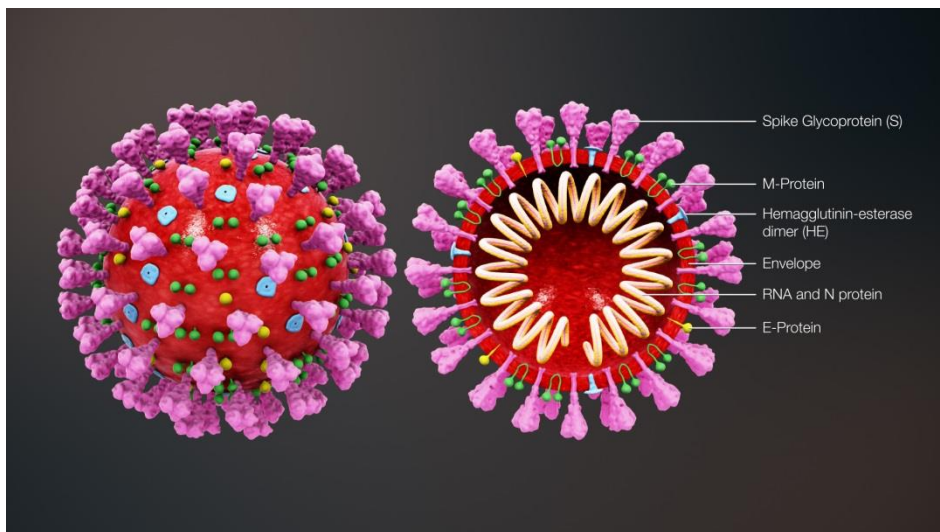
**Поведение при пациенти,
неизискващи изкуствена белодробна
вентилация (ИБВ)**

Д-р Весела Томова, д.м.,
асистент по вътрешни болести
към КПВБ – МУ-Плевен

Coronavirus – какво знаем за него

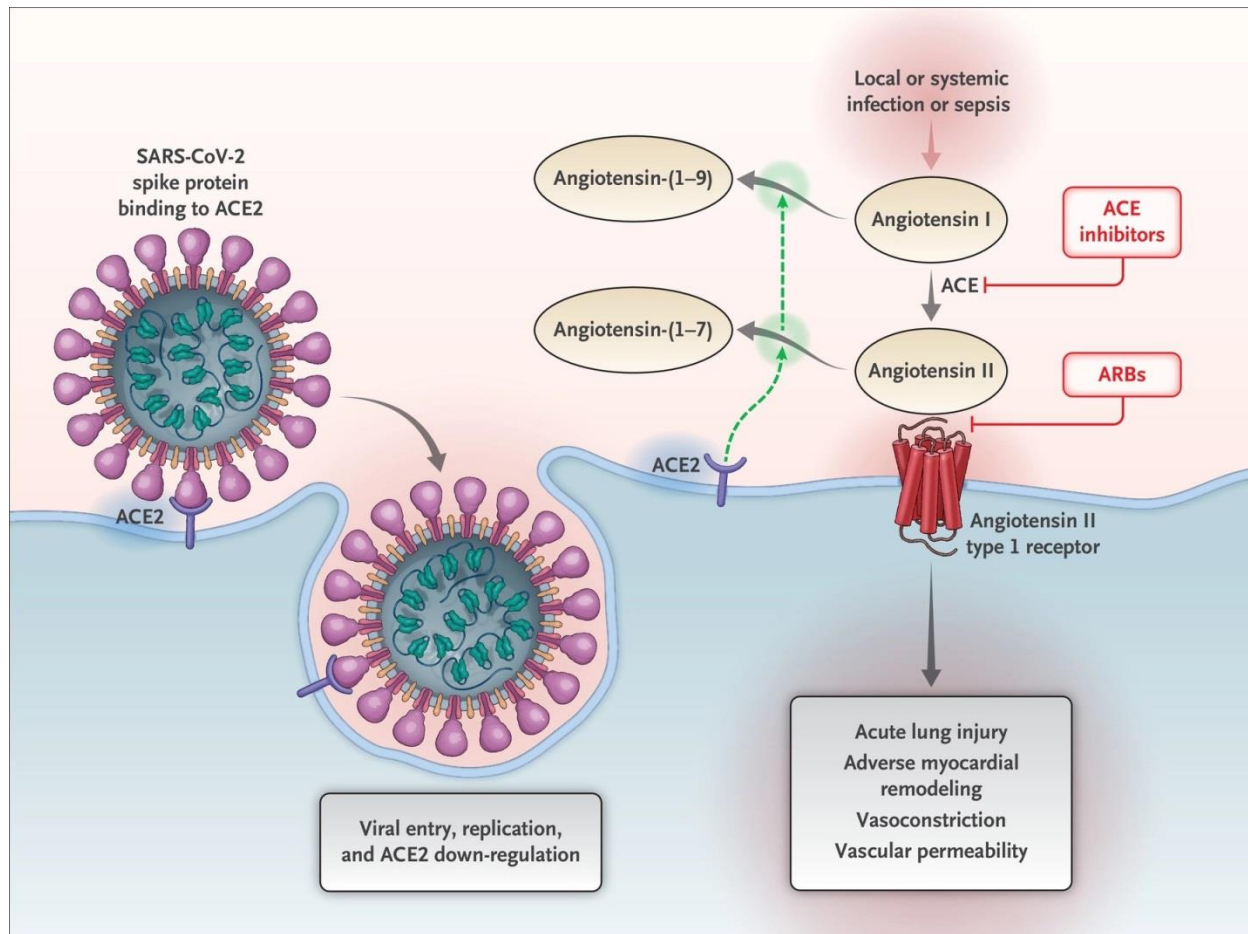
Коронавирусите са голямо семейство РНК-вируси, които са често срещани като хората, така и при някои животни (камили, говеда, котки и прилепи).

Има седем различни щамове на коронавирус:



- 229E (alpha coronavirus)
- NL63 (alpha coronavirus)
- OC43 (beta coronavirus)
- HKU1 (beta coronavirus)
- MERS-CoV (the beta coronavirus – причинител на Middle East Respiratory Syndrome, или MERS)
- SARS-CoV (beta coronavirus, причинител на acute respiratory syndrome, или SARS)
- **SARS-CoV-2** (новият коронавирус, причиняващ **coronavirus disease 2019**, или **COVID-19**)

Проникване на вируса в клетката посредством ACE2-рецептора



Vaduganathan, M., Vardeny, O., Michel, T., McMurray, J. J., Pfeffer, M. A., & Solomon, S. D. (2020). Renin–Angiotensin–Aldosterone System Inhibitors in Patients with Covid-19. *New England Journal of Medicine*.

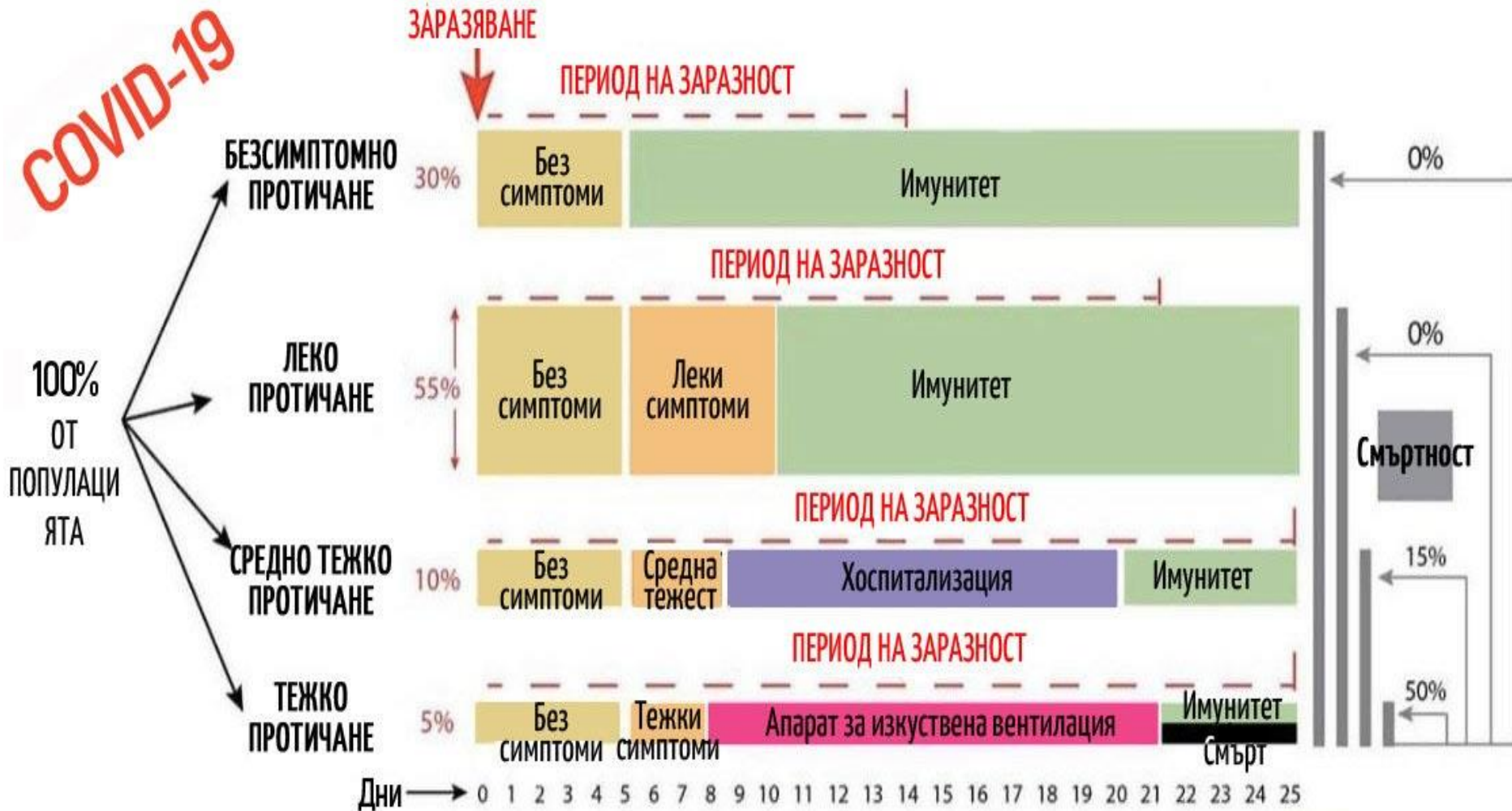
Какво знаем за заболяването COVID-19?

- **Дълъг инкубационен период** – до 32 дни, средно 3-12 дни;
- **Инфектираният е заразен**, дори когато е напълно асимптомнен;
- **Клиничната картина е изключително разнообразна!**
До 50% от пациентите с налични белодробни инфилтрати могат да бъдат афебрилни в първите няколко дни!
- **Основен път на предаване: контактно-капков**, но може да бъде и въздушно-капков / аерозолен; фекално-орален;
- **Вирусът издържа в околната среда до 37 дни**

COVID-19 – типични симптоми

- **Треска**
- **Кашлица** (суха, дразнеща)
- **Затруднено дишане**
- **Мускулни болки**
- **Отпадналост**
- **По-рядко:** гастро-интестинални прояви, ринофарингит, загуба на обоняние/вкус
- **При усложнените форми** – прояви от страна на засегнатите органи и системи

Варианти на клинично протичане при COVID-19



COVID-19 – коморбидитет и смъртност



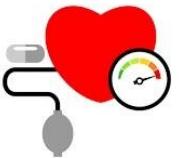
Сърдечно-съдово заболяване – 10,5%



Захарен диабет – 7,3%;



Хронично респираторно заболяване - 6,3%;

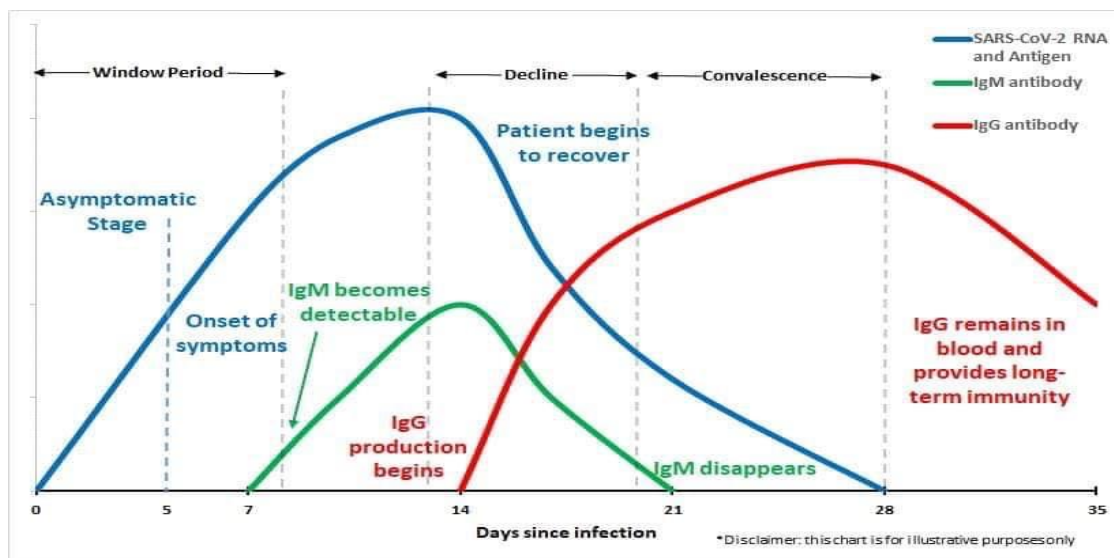


Артериална хипертония – 6%;



Онкологично заболяване – 5,6%

Лабораторни тестове за откриване на COVID-19



РЕЗУЛТАТ ОТ ТЕСТА			КЛИНИЧНО ЗНАЧЕНИЕ
PCR	IgM	IgG	
+	-	-	ПАЦИЕНТЪТ МОЖЕ ДА Е В ИНКУБАЦИОННИЯ ПЕРИОД НА ИНФЕКЦИЯ
+	+	-	ПАЦИЕНТЪТ МОЖЕ ДА Е В РАННИЯ ПЕРИОД НА ИНФЕКЦИЯ
+	+	+	ПАЦИЕНТЪТ Е В АКТИВНА ФАЗА НА ИНФЕКЦИЯ
+	-	+	ПАЦИЕНТЪТ МОЖЕ ДА Е В КЪСНИЯ ИЛИ ВЪЗСТАНОВИТЕЛНИЯ ПЕРИОД НА ИНФЕКЦИЯ
-	+	-	ПАЦИЕНТЪТ МОЖЕ ДА Е В РАННИЯ ПЕРИОД НА ИНФЕКЦИЯ, PCR РЕЗУЛТАТЪТ МОЖЕ ДА ФАПШИВО ОТРИЦАТЕЛЕН
-	-	+	ПАЦИЕНТЪТ МОЖЕ БИ Е ПРЕКАРАЛ ИНФЕКЦИЯ И Е ОЗДРАВЯЛ
-	+	+	ПАЦИЕНТЪТ МОЖЕ ДА Е ВЪВ ВЪЗСТАНОВИТЕЛНИЯ ПЕРИОД НА ИНФЕКЦИЯ, ИЛИ РЕЗУЛТАТЪТ ОТ PCR ДА Е ФАПШИВО ОТРИЦАТЕЛЕН

Причини за „фалшиво негативни“ тестове

ПРИЧИНА	МЕРКИ ЗА ЕЛИМИНИРАНЕТО ѝ
1. Негодни тестове	1. Всяка партида трябва да се контролира в референтна лаборатория
2. Специфичността и сензитивността на тестовете винаги е < 100%	2. Отклоненията генерират статистически предвидими резултати на популационно ниво
3. „Прозорци на разминаване“ между PCR-теста и тестовете за откриване на антитела	3. Динамично проследяване и интерпретация от специалист

N.B. Бързите тестове не трябва да се бъркат с бърз отговор на въпроса, дали едно остро респираторно заболяване в първата седмица от началото си е COVID-19, или не, тъй като в началото още няма антитела. Те отразяват имунния статус на отделния индивид и фазата на болестта - особено ако се съчетаят с PCR и се проследят в динамика.

Алгоритъм за действие според резултатите от тестването за COVID-19

Комбинираното използване на тестовете за COVID-19, с цел ограничаване разпространението и циркулацията на вируса



Възможност за връщане към по-активен начин на живот и работа

Скрининг при съмнение за COVID-19

Епидемиологични данни

1. Пребиваване във високорискова зона преди ≤ 14 дни;
2. Контакт с PCR-позитивен преди ≤ 14 дни;
3. Контакт с клинично съмнителен във високорисков регион преди ≤ 14 дни;
4. ≥ 2 случая с фебрилитет и/или респираторни с-ми в ограничени пространства (работна/учебна среда)

Клинични данни

1. Фебрилитет и/или респираторни симптоми;
2. КТ – множество ранни и периферни засенчвания; в развитие - множествени засенчвания и в двата бели дроба; в тежките случаи - консолидация на паренхимата; плевралните изливи са редки;
3. Leu – N. или \downarrow ; Ly - \downarrow ; CRP - \uparrow

Интерпретация на резултатите

ПОДОЗРИТЕЛЕН СЛУЧАЙ:

1 епидемиологичен + 2 клинични критерия,
или

без епидемиологичен, с 3 клинични критерия,
или

без епидемиологичен, с 1-2 клинични критерия, но не
може да се изключи COVID-19 на рентген/КТ

**PCR-тест се препоръчва само при лица,
отговарящи на критериите за подозрителен случай**

Поведение спрямо подозрителните и доказаните случаи на COVID-19

- Съмнителните и доказаните случаи трябва да бъдат разделени;
- Съмнителните трябва да са в отделни стаи, всяка от които с лична баня;
- Потвърдените случаи трябва да са в подобни стаи с разстояние между леглата не по-малко от 1,2 метра и собствена баня;
- Забранява се свиждане, но са разрешени личните електронни устройства за връзка с близките;
- Обучавайте пациентите да предотвратяват разпространението на вируса с инструктаж за носене на маски, миене на ръцете, начина на откашляне, самонаблюдение и домашна карантина.

COVID-19 – клинична класификация (1)

1. Леки случаи:

- Повишена температура, оплаквания от стр. на дихателната система и др.;
- Сравнително добро общо състояние;
- Не се установяват данни за пневмония при образните изследвания

2. Умерено тежки случаи:

- Повишена температура, оплаквания от стр. на дихателната система и др.;
- Сравнително добро или леко до средно увредено общо състояние;
- Пневмонични изменения от образните изследвания.

COVID-19 – клинична класификация (2)

3. Тежки случаи:

- Дихателна честота ≥ 30 /мин;
- $O_2\text{-Sat} \leq 93\%$, и/или $PaO_2/FiO_2 \leq 300$ mm Hg;
- Прогресия на белодробните лезии $> 50\%/24\text{-}48$ часа

4. Критични случаи:

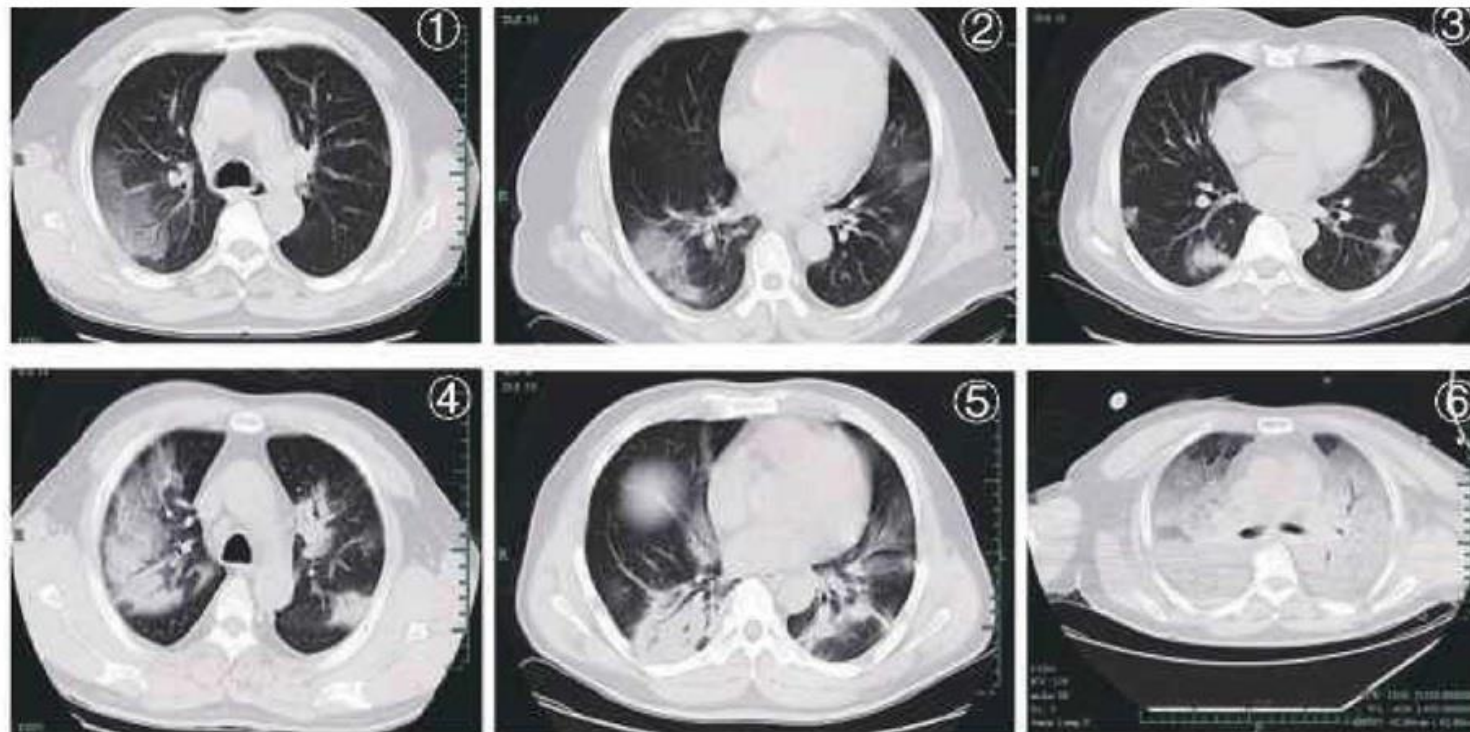
- Дихателна недостатъчност, изискваща ИБВ;
- Шок;
- Друга органна недостатъчност, изискваща лечение в реанимационно отделение;
- Дифузната консолидация на паренхима на двата бели дроба е късен стадий на тежко протичане

Лабораторни изследвания

1. **ПКК – обичайна находка:** нормални или понижени Leu; ↓Ly; понякога – анемия и понижение (нетежко) и на Thr.
2. **Маркери на инфламаторния отговор:** CRP, прокалцитонин, феритин, D-dimer, тотална и субпопулация на левкоцити, IL-4, IL-6, IL-10, TNF-α, фибриноген.
Повишеното CRP с нормален прокалцитонин – типично за вирусната инфекция. Покачването на прокалцитонина + ↑↑CRP – маркер за наслаждане на бактериална инфекция;
3. **Показатели на дихателната функция:** алкално-киселинно равновесие (= киселинно-алкален статус или рН-метрия); мониторинг на O₂-Sat!
4. **Показатели на бъбречната функция** (урея, креатинин, пик.к-на, урина за протеинурия);
5. **Показатели на чернодробната функция** (трансаминази – ASAT, ALAT; БР – общ и директен, LDH; АФ; GGTP);
6. **Коагулационен статус (+ D-dimer!);**
7. **Показатели за миокардна увреда** (СК-МВ; Тропонин Т или I; BNP или NT-pro-BNP);
8. **Мониторинг на гликемията;**
9. **Хемокултури** – при съмнение за сепсис и др.
10. **Скрининг за хепатит В, С и ТБК (задължителен, ако се прилагат КС!).**

Лоши прогностични белези: ↑↑CRP, ↓Leu + ↓↓Ly; ↓Thr; ↑D-dimer или др. коагулационни нарушения; ↑↑IL-6 („цитокинова буря“); спад на O₂-Sat под 93%; позитивиране на маркерите за бъбречна, чернодробна или миокардна увреда.

Типични белодробни лезии при COVID-19



Фигури 1-6. КТ находка при COVID-19: 1, 2 – типичните засенчвания; 3 – нодули и ексудат; 4, 5 – мултифокални консолидиращи се лезии; 6 – дифузна консолидация („бял“ бял дроб).

Лечение на леките случаи

- Изолация в дома. Считат се за здрави, когато дадат два последователни негативни PCR-теста през 24 часа. Остават под карантина още 28 дни.
- Симптоматични средства: антипиретици (парацетамол, аналгин) – при температура над 38 гр., витамини В, С, D, Zn, Se;
- Оводняване р.о.
- При липса на насложена бактериална инфекция, антибиотиците са неефективни.
- **При по-младите хора, без коморбидности, заболяването протича най-често олигосимптомно или асимптомно, но се срещат и тежки случаи, вкл. такива с фатален край! Смъртността малко по-висока от тази при грип В – около 0,5%.**
- **ВНИМАНИЕ: може да настъпи внезапно влошаване – поради прогресия на олигосимптомни или асимптомни до момента белодробни инфилтрати, поради „цитокинова буря“(8-10-12 ден) или поради наслагване на бактериална инфекция!**

Лечение на среднотежките случаи

- **Хоспитализация!**
- **Кислородотерапия** – при O_2 -Sat под 93% - да стартира максимално рано! Контролирана O_2 -Th. с високодебитна носна канюла (HFNC) – при следните пациенти: $SpO_2 < 93\%$, $PaO_2/FiO_2 < 300$ mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa), дихателен честота > 25 /минута в покой или изразена Rö-прогресия.

N.V. Някои тежки пациенти с $PaO_2/FiO_2 < 300$ (най-често по-възрастни) нямат очевидни симптоми на дихателен дистрес! PaO_2/FiO_2 е чувствителен и точен индикатор за оксигенационна функция.

Цел:

- O_2 -Sat 93-96% при пациенти без хронично белодробно заболяване;
- O_2 -Sat 88-92% при пациенти с ХДН II ст.;
- O_2 -Sat 92-95% при пациенти с десатурация под 85% при ежедневни дейности

Стартиране с ниско ниво на въздушен поток през HFNC и постепенно увеличаване до 40-60 L/min, когато PaO_2/FiO_2 е между 200-300 mmHg (до купиране на симптомите на задух и тежест в гърдите).

Първоначален поток от поне 60 L/min - незабавно за пациенти с очевиден дихателен дистрес.

При неповлияване и съотв. клинични индикации – интубация и ИБВ.

Антивирусна терапия - показания

- Умеренотежки и тежки случаи;
- Възрастни пациенти;
- Пациенти с коморбидности;
- Пациенти с тревожни симптоми и/или бърза прогресия

N.V. Антивирусните лекарства не се препоръчват за употреба при млади пациенти, без съпътстващи заболявания и с лека форма на заболяването

(препоръка на Китайската асоциация за международен обмен и промотиране на медицински и здравни грижи – СРАМ – м.02.2020 г.)

4-аминохинолинови антималярици

Chloroquine и Hydroxychloroquine

- антималярици;
- имуномодулатори при РА и др. колагенози;
- вер. противовирусно д-е: ↓ рН-зависимото „разсъбличане“ на вирусната РНК; потискат свързването на вируса с ACE2; модулират Zn-хомеостаза

Дозировка и начин на приложение

Hydroxychloroquine

2 x 200 мг през 12 ч., с храната

Алтернативен курс с натоварване:

2 x 400 мг – I-ви ден; после 2 x 200 мг

Продължителност – 5 (7) дни

Chloroquine phosphate

1000 мг начална доза, последвана от

2 x 500 мг през 12 ч., с храната

Продължителност – 5 (7) дни

Chloroquine база

2 x 300 мг през 12 ч., с храната

Продължителност – 5 (7) дни

Фармакокинетика и лекарствени взаимодействия на хининовите производни

- Метаболизира се под действие на CYP2C8, CYP3A4, CYP2D6;
- Дълъг плазмен полуживот;
- Елиминация чрез урината (изходно с-е и метаболити);
- **Могат да удължат QT-интервала** и да предизвика камерна тахикардия тип torsade de pointes (сърдечен арест, ВСС). **Не трябва да се комбинират с amiodarone (поради риск от камерна аритмия)!** Проаритмични ефекти могат да се наблюдават и при комбиниране с quinidine, flecainide, moxifloxacin, sotalol, макролиди! **Повишават плазмените нива на digoxin! ЕКГ-мониторинг ежедневно – stop при QTc \geq 500 ms!**
- Антиацидните средства намаляват бионаличността им!

Противопоказания и интоксикация

Свръхчувствителност към хинин/хинидин и производни, *myasthenia gravis*, порфирия, ретинопатии, лечение с *amiodarone*! Внимание при епилепсия, Г-б-ФД-недостатъчност, коагулопатии, чернодробна и бъбречна недостатъчност!

Симптоми на остра интоксикация: вазодилатация и хипотония, потискане на сърдечния контрактилитет, аритмии, сърдечен арест. От страна на ЦНС - обърканост, гърчове, кома.

Chloroquine има малка терапевтична ширина и не може да се елиминира чрез диализа! Еднократна доза от 30 mg/kg може да бъде летална.

Remdesivir

- Широкоспектърен нуклеозиден аналог, с активност при множество различни РНК-вируси.
Фармакологичната мишена при коронавирусите е РНК-зависимата-РНК-полимераза
- Бърз метаболизъм
- **Режим на дозиране: натоварваща доза 200 mg (30-минутна венозна инфузия) в първия ден, след това 100 mg, веднъж дневно**
- **Продължителност: 2-10 дни**

Индикации и контраиндикации за Remdesivir (Gilead)

Критерии на включване, формулирани от Gilead:

- Хоспитализирани пациенти в интензивно отделение, на апаратно дишане и позитивирана с RT-PCR диагноза на SARS-Cov-2 инфекция.

Критерии за изключване, формулирани от Gilead:

- Данни за полиорганна недостатъчност;
- Необходимост от инотропни средства;
- Креатининов клирънс < 30 ml/min, диализа или хемофилтрация;
- Стойности на серумните аминотрансферази повишени над 5 пъти над горната референтна граница

Бременност

- Няма достатъчно данни за дефиниране на съотношението полза/риск

Lopinavir/ritonavir

- **Фармакология:** комбиниран HIV-протеазен инхибитор, използван при високоефективната антиретровирусна терапия. При SARS-CoV-2 фармакологичните мишени са 3-химотрипсиновите и папаиноподобните протеази. *Средство на I линия в Китай; понастоящем не се препоръчва като препарат на I линия в САЩ.*
- **Режим на дозиране:** 2 x 400/100 mg (т.е. 2 x 2 таблетки от 200/50 mg)
- **Продължителност:** 5-10 дни (макс. 14-15 дни)
- Може да се комбинира се с **Umifenovir (Arbidol)** 200 mg – 2 x 1 капс., както и с небулизиран интерферон алфа
- **Множество странични действия** (разнообразни ГИТ-смущения, AV-блок; ОМИ; ДВТ/БТЕ, конвулсии, тремор, нефрит, хематурия, зрително/слухови нарушения и др.)

Други антивирусни препарати

- **Atazanavir** – вече не се препоръчва като средство на първа линия;
- **Дарунавир/кобицистат** 1 табл. дневно (за пациенти с непоносимост към Лопинавир/Ритонавир);
- **Фавипиравир** (алтернатива) - 1600 mg натоварваща доза, последвана от 3 x 600 mg
- **Фапилавир**
- **Umifenovir** (Арбидол) 2-3 x 200 mg

Н.В. Едновременна употреба на три или повече антивирусни лекарства не се препоръчва!

Антибиотици – две стратегии:

1. Антибиотици само при доказано насложена бактериална инфекция (клинично влошаване + ръст на CRP + повишен прокалцитонин > 0,5 ng/ml, левкоцитоза с неутрофилия, гнойни храчки и др.) и/или изолиран патогенен бактериален причинител
Внимание за кандидоза!

2. Превантивно антибиотично лечение при средно тежки и тежки случаи: средство на избор – **Azithromycin 500 mg еднократно, после x 250 мг за 4 дни (протокол на YNHHS Initial Treatment Algorithm for Hospitalized ADULTS with Non–Severe* COVID-19 – update 03.04.2020)**

Кортикостероиди

Не се препоръчва рутинното им приложение – риск от удължено време за елиминиране на вируса!

Индикации за КС:

- тежък и много тежък стадий на заболяването
- персистираща висока температура (39 градуса)
- типични КТ изменения или засягане на белия дроб > 30 %
- бързи изменения в КТ находката (повече от 50% от дроба за 48 часа)
- IL-6 > 5/ULN

Дозировка: Methylprednisolon 0,75 – 1,5 mg/kg т.т. (средно 2 x 40 мг/дн., при критични случаи до 2 x 80 мг/дн.). Редукция на дозата при благоприятно повлияване – курс 5 (7) дни. При доза ≤ 20 мг/дн. – може перорален метилпреднизолон (Medrol).

Н.В. Следене на K⁺; Glu; чернодробни показатели! КС да се дават в съчетание с PPI!

Други лечебни средства

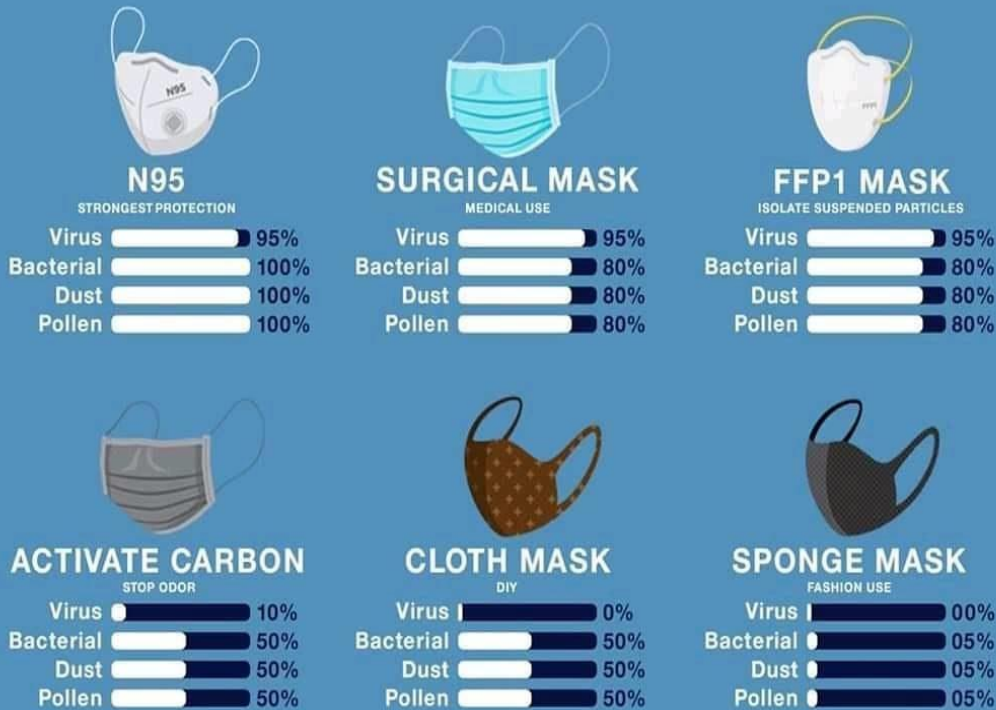
- **Антитела срещу IL-6-рецептора (Th. срещу „цитокиновата буря“):** Tocilizumab – еднократна доза 8 mg/kg т., но не повече от 800 mg; Sarulimab (в експериментална фаза);
- **«Изкуствен черен дроб» (ALSS)** – лечение за супресия на циткиновата каскада при критично болни. Ефекти: ↓↓ IL-2, 4, 6 и TNF- α ; ↑O₂-Sat
- **Реконвалесцентна плазмена терапия** (донорска плазма от преболедували от COVID-19: IgG-антитела - ↑ пасивен имунитет);
- **β -Interferon;**
- **Кръвопреливане** (протеини на вируса „откъсват“ желязото от хема на хемоглобина → тежка десатурация, ↑↑↑ оксидативен стрес, вторичен белодробен и полиорганен възпалителен отговор);
- **Ivermectin** (противопаразитно средство) – експериментални доказателства, няма достатъчен опит за ефекта му в клинични условия;
- **BCG-ваксина** (като първична профилактика в извънепидемична обстановка);
- **Специфична ваксина срещу SARS-CoV-2** (разработват се няколко, първи опити върху хора);
- **Витамини B, C, D, Zn и Se**

Друга неспецифична терапия

- **Вливания на водно-солеви и глюкозни разтвори** – внимателно!
Прекомерният внос на течности влошава хипоксемията при пациенти със COVID-19! Пациентите да се поддържат леко „сухи“!
- **Нутритивна поддръжка** (енергийна доставка 25-30 kcal на kg телесно тегло, целево протеинно съдържание 1,2-2,0 g/kg дневно);
- **Пробиотици/пребиотици** – при антибиотично лечение;
- **Антикоагулант** – влиза в съображение при +/-D-dimer; при ↑↑D-dimer – висок риск от тробоемболични усложнения → терапевтична доза НМХ (Енохарапин или Nadroparin 2 x 0,4 s.c. през 12 часа);
- **Ambroxol i.v.** 2 x 30 mg във физ.р-р 2 x 100 ml през 12 часа;
- **Гастропротекция** (венозен PPI – Pantoprazol 40 mg/дн i.v.);
- **Лечение на съпътстващите заболявания** (N.B. Терапията с ACEI или ARB при пациенти с хипертония или др. сърдечно заболяване да не се прекъсва, освен в случаите на хипотония, хиперкалиемия или др. специфични контраиндикации!)

Специфично лечение няма!

MASK PROTECTION EFFICIENCY

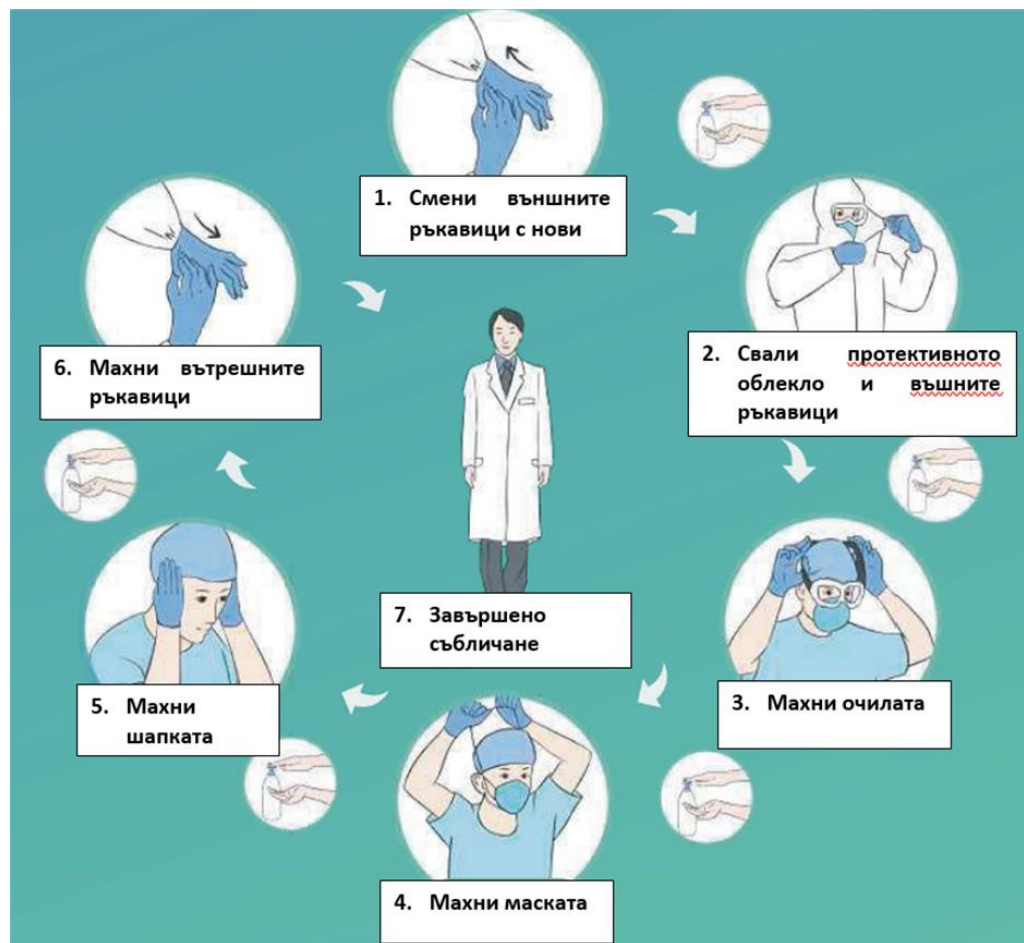


- Социална изолация;
- Дезинфекция;
- Защита (лични предпазни средства)

Поставяне на ЛПС за работа в COVID-19 – среда



Сваляне на ЛПС след работа в COVID-19 – среда



N.B. Измиване и дезинфекция на ръцете – задължително преди всяка стъпка и след последната стъпка от гореописания алгоритъм!

PCR-лаборатория – МУ-Плевен

