

Doporučený postup SIL ČLS JEP léčby pacientů s onemocněním covid-19

Kümpel Petr, Holub Michal, Roháčová Hana, Plíšek Stanislav

Upozornění: V textu uvedená léčba vychází z klinických studií a je podpořena evidencí. Léčba experimentální je uvedena samostatně.

Pacienti splňující kritéria pro domácí léčbu

	Izolace, klidový režim, symptomatická léčba: antipyretika, expektorancia (ACC, Erdomed apod.), léčba GIT potíží, event. antitusika
	2x denně sledovat teplotu, puls, dechovou frekvenci, podle stavu kontaktovat lékaře, ev. pravidelné telefonické kontroly lékařem

Hospitalizovaný pacient

• Všichni hospitalizovaní pacienti	
	Posouzení chronicky užívaných léků – ACEi ponechat (vysadit jen při hypotenzi); statiny ponechat (vysadit při elevaci ALT nad 3násobek horní hranice normy - HHN); snížit chronickou dávku kortikoidů pod ekvivalent 0,2 mg/kg den methylprednisolonu při ponechání ostatní imunosupresivní léčby.
	Při známkách bakteriální infekce širokospektrá ATB, optimálně po konzultaci s ATB centrem
	Laboratorní a pomocná vyšetření: krevní obraz a diferenciální krevní obraz s počtem lymfocytů, CRP, laktát, prokalcitonin (PCT), kreatinfosfokináza (CPK), d-dimery, feritin, LDH, ALT, AST, bilirubin, urea, kreatinin, minerály, hs-troponin T, dle možnosti interleukin-6, dle stavu RTG plic, event. HRCT či CT angiografie při podezření na plicní embolii
• Pacienti s mírným onemocněním	
	Symptomatická léčba
	Sledovat rizikové faktory (dechová frekvence, puls, saturace O ₂ , CRP)
• Pacienti se středně těžkým onemocněním, zejména pokud jsou zatíženi nejméně jedním rizikovým faktorem	
	Rizikové faktory: <ul style="list-style-type: none">- věk > 60 let, HIV+, diabetes mellitus s A1c > 7,6 %, hypertenze, závažná plicní či kardiovaskulární choroba, BMI > 35, renální insuficience, aktivní malignita,- dechová frekvence > 24, puls > 125, saturace O₂ (SpO₂) < 93 % bez oxygenoterapie- CRP > 100 mg/l, elevace troponinu, CPK > dvojnásobek HHN, d-dimery > 1,0 mg/l, absolutní počet lymfocytů < 1,0 buněk x 10⁹/l, feritin > 300 µg/l, IL-6 > 80 pg/ml, dle HRCT > 50% postižení plicní tkáně
	Sledování vitálních funkcí 4x denně, <u>Oxygenoterapie</u> s cílem SpO ₂ > 90 %, u těhotných je cílem SpO ₂ > 92-95 %, u nemocných s chronickou hyperkapnií 88-92 %, V individuálních případech u nemocných se závažným chronickým plicním onemocněním i hodnoty nižší. Pro většinu kriticky nemocných je preferováno nejnižší možné FiO ₂ , ideálně s cílem SpO ₂ 92-96 %. Vyšší hodnoty SpO ₂ nepřinášejí benefit. Prakticky lze začít se základní polomaskou průtokem 5 l/min., při splnění oxygenačního cíle je možné průtok kyslíku snižovat (Cave: riziko retence CO ₂ při průtocích menších než 5 l/min., zvážit možnost přechodu na kyslíkové brýle), při nedosažení cíle s průtokem ≥ 10 l O ₂ /min. zvážit užití HFNO ev. jiných metod. Pronační polohy mohou být přínosné i pro pacienty se spontánní ventilací. <u>Kortikoterapie:</u> Dexamethason 6 mg i. v. nebo p. o. 1x denně. Léčba je přínosná u pacientů

	<p>s těžším průběhem na oxygenoterapii či UPV; u lehčích forem covid-19 není doporučena . Dexamethason se aplikuje zpravidla nejdříve 6. den od počátku klinických příznaků (předpokládá se modulace nadměrné prozáněťové odpovědi). Je nutné zvážit rizika podání kortikoidů při možné superinfekci (např. PCT > 0,5 ng/ml) a při známkách imunosuprese. Tato terapie v multicentrické studii RECOVERY, ve které bylo zařazeno 2104 pacientů hospitalizovaných ve 175 nemocnicích NHS (National Health System, Spojené království), prokázala zlepšení přežití těžkých a kritických průběhů covid-19, ale u středně závažných průběhů covid-19 bez oxygenoterapie dexamethason neprokázal účinnost. Doporučovaná délka podávání je 7-10 dnů, event. déle v sestupném dávkování. Dávka dexamethasonu 6 mg denně odpovídá 160 mg hydrocortisonu, 40 mg prednisonu a 32 mg methylprednisolonu. Důkazy podporující použití těchto kortikosteroidů místo dexamethasonu jsou limitované.</p> <p><u>Prevence TEN:</u> covid-19 je spojen se zvýšeným rizikem tromboembolických příhod vzniklých v důsledku mikrotrombotizace. Zavedená udržovací antikoagulační ani antiagregační léčba nemá být během hospitalizace pro covid-19 přerušována, pokud to nevynutí průběh onemocnění. K zavedené antiagregační léčbě má být přidána profylaktická dávka nízkomolekulárního heparinu (LMWH), pokud není riziko krvácení. LMWH - enoxaparin či nadroparin – v profylaktické dávce je vhodný u všech hospitalizovaných pacientů. Podrobněji viz Doporučený postup České společnosti pro trombózu a hemostázu ČLS JEP v aktuální verzi (15)</p>
	<p>Rekonvalescentní plazma (optimálně 2 T.U. nebo 5-6 ml/kg) - co nejdříve od přijetí k hospitalizaci (optimální je podání plazmy pacientům s nízkou [i předpokládanou nízkou] hladinou vlastních protilátek a během prvních 3 dnů trvání klinických příznaků), indikace viz Doporučený postup použití rekonvalescentní plazmy (RP) v léčbě dospělých pacientů s covid-19. Referováno je použití rekonvalescentní plazmy u 35 322 pacientů s covidem-19 (koordinuje Mayo Clinic, Minesota). Léčba je považována za bezpečnou s nejvyšší účinností při časném podání preparátu, který obsahuje vyšší titr virus-neutralizačních protilátek.</p> <p>Remdesivir (Veklury 100 mg infusní roztok) - u nemocných s oxygenoterapií (léčba kyslíkem s nízkým průtokem) by měl být nasazen co nejdříve a neměl by být indikován u nemocných, kteří potřebují HFNO, NIV nebo UPV. U pacientů je dostačující doba podávání 5 dnů (1. den 200 mg a 2-5. den 100 mg). Randomizovaná kontrolovaná studie u 1063 pacientů prokázala zkrácení délky hospitalizace pacientů s covidem-19 a naznačila trend lepšího přežití středně závažných průběhů covidu-19. Panel expertů doporučuje přednostně používat remdesivir u pacientů s potřebou oxygenoterapie $spO_2 < 93\%$ a obrazem oboustranné pneumonie při zobrazovací metodě. Remdesivir je určen pro dospělé a dospívající nad 12 let (> 40 kg tělesné hmotnosti), je kontraindikován pro pacienty s těžkou renální insuficiencí (eGFR < 30 ml/min.) a elevací ALT nad pětinasobek HHN. Optimální indikace remdesiviru je u pacientů s trváním klinických příznaků do 7 dnů s potvrzenou diagnózou PCR testem nebo antigenem, dlouhodobou příznivou prognózou pacienta, „frailty score“ v pásmu 1-6, lymfopenií < 1,0 buněk x 10⁹/l, případně přítomnosti dalších komorbidit (např. hematoonkologického onemocnění, obezita, hypertenze, diabetes mellitus). Léčbu je třeba přerušit u pacientů, u nichž je pozorován vzestup ALT nad pětinasobek HHN. V léčbě lze pokračovat, pokud hladina ALT klesne pod pětinasobek HHN. Remdesivir se objednává pomocí nemocniční lékárny a indikace musí být schválena vedoucím pracoviště, KKIP a členem virtuální indikační skupiny. Pokud je potřeba dávat remdesivir déle než 5 dnů, je nutné další schválení.</p>
	<p><u>Experimentální léčba</u></p> <p>Favipiravir (Avigan) – 1. den 2x 1800 mg, od 2. dne 2x 800 mg p.o., maximálně do 14. dne, inhibitor syntézy RNA - T705. V současné době je v ČR dostupný v omezeném množství. V případě zájmu ho lze objednat prostřednictvím nemocniční lékárny. Favipiravir je vhodné</p>

	<p>zvážit v terapii u lehčího průběhu covidu-19 a kratší anamnézou (optimálně 3-4 dny trvání klinických příznaků). Favipiravir je potenciálně teratogenní a před jeho podáním je nutné vyloučit těhotenství</p> <p>Isoprinosin (Isoprinosine) – při poklesu počtu lymfocytů $< 0,8 \text{ buněk} \times 10^9/\text{l}$ je možné zvážit podání 2x 1 g p.o. Léčba se podává do vzestupu počtu lymfocytů nad dolní hranici normy ($> 1,2 \text{ buněk} \times 10^9/\text{l}$). Při terapii je nutné monitorovat hladinu kyseliny močové. Podávání při lymfopenii je v souladu s SPC preparátu Isoprinosine, účinnost u covid-19 nebyla testována v kontrolovaných studiích.</p>
<p>• Pacienti s těžkým onemocněním</p>	
	<p>Izolace na JIP/ARO, komplexní léčba, oxygenoterapie - dle stavu polomaska > polomaska s rezervoárem > HFNO > NIV či invazivní UPV (indikace invazivní ventilace je zvažována individuálně na základě posouzení přínosu u nemocných se selháním méně invazivních postupů podpory oxygenace a ventilace). Indikace a kontraindikace k ECMO se řídí aktualizovanými doporučením ELSO a je zvažována při selhání invazivní ventilace a pronační polohy.</p>
	<p>Tekutinová léčba: Pokud pacient nejeví známky poruchy perfúze periferních tkání, je doporučena snaha o restriktivní tekutinovou politiku a udržení negativní nebo vyrovnané bilance Přetížení tekutinami může být bezprostředně spjato se zhoršením oxygenace.</p> <p>Kyslíková terapie Použití HFNO/NIV je možné, nemělo by však docházet ke kontaminaci prostředí aerosolem, tzn., že tyto pomůcky musí maximálním možným způsobem těsnit a v případě NIV je doporučeno upřednostnit masky celoobličejové nebo helmy. HFNO je upřednostňována před NIV.</p> <p>Kortikoidy – viz výše Prevence TEN – viz výše</p>
	<p>Remdesivir – u pacientů na HFNO, NIV, UPV či ECMO nebylo ve studii ACTT-1 prokázáno lepší přežití při podání remdesiviru, nicméně, pacienti na HFNO a NIV se rychleji uzdravovali.</p> <p>Rekonvalescentní plazma (optimálně 2 T.U. nebo 5-6 ml/kg). Dle doporučeného postupu léčby covid-19 RP je navrženo její podání co nejdříve (optimálně do 3 dnů) od rozvoje klinických příznaků vyžadujících hospitalizaci v dávce 5-6 ml/kg tělesné hmotnosti (obvykle 2 T.U.). U RP obsahující nižší titr VNT (160 a méně, resp. ekvivalentní hodnota použitého imunologického protilátkového testu) může být podáný objem vyšší. Optimální je podání RP pacientům s nízkou hladinou vlastních protilátek. Ke zvážení je podání RP rizikovým nemocným s pozitivitou SARS-CoV-2 ještě před rozvojem klinických příznaků.</p>
	<p>Podpůrná léčba Vitamin C – kyselina askorbová – různá dávkování, např. 12 g v pomalé i.v. infuzi každých 12 hodin 1.-7. den, podpůrný efekt jako antioxidant a kofaktor mnohých fyziologických reakcí. Vitamin D (vitamin D3 - Vigantol 2000 I.U. denně nebo 15000 I.U. 1x týdně)</p>

Je žádoucí sběr údajů o všech pacientech léčených v ČR postupy off label a jejich průběžné hodnocení jak na národní, tak celoevropské úrovni s následnou rychlou úpravou současného doporučeného postupu.

Poslední aktualizace 4. 12. 2020

Seznam zkratk

A1c, glykovaný hemoglobin

ACEi, inhibitory angiotenzin konvertázy

ATB, antibiotikum

BMI, index tělesné hmotnosti

CPK, kreatinfosfokináza

ECMO, extrakorporální membránová oxygenace

eGFR, odhad glomerulární filtrace

ELSO, Extracorporeal Life Support Organization

HFNO, vysokoprůtoková nosní oxygenoterapie

HHN, horní hranice normy

HRCT, vysoce rozlišovací počítačová tomografie

LMWH, low molecular weight heparin

NIV, neinvazivní ventilace

OTI, orotracheální intubace

PCT, prokalcitonin

RP, rekonvalescentní plazma

TEN, tromboembolická nemoc

T.U., transfuzní jednotka

UPV, umělá plicní ventilace

VNT, virus neutralizační test

Literatura

1. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult in patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Lancet Published Online First: 11 March 2020. doi:10.1016/S0140-6736(20)30566-3

2. Agostini ML, Andres EL, Sims AC, Graham RL, Sheahan TP, Lu X, et al. Coronavirus Susceptibility to the Antiviral Remdesivir (GS-5734) Is Mediated by the Viral Polymerase and the Proofreading Exoribonuclease. *mBio* 2018; 9. doi:10.1128/mBio.00221-18
3. Sheahan TP, Sims AC, Leist SR, Schäfer A, Won J, Brown AJ, et al. Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV. *Nature Communications* 2020; 11. doi:10.1038/s41467-019-13940-6
4. Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res* Published Online First: 4 February 2020. doi:10.1038/s41422-020-0282-0
5. Organization WH. Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected: interim guidance, 13 March 2020. Published Online First: 2020. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331446> (accessed 16 Mar 2020).
6. Interim Clinical Guidance for Patients Suspected of/Confirmed with Covid-19 in Belgium 19 March 2020; Version 4
7. Kluge S, Janssens U, Welte T, Carstens S, Marx G, Karagiannidis Ch. Empfehlungen zur intensiv medizinischen Therapie von Patienten mit COVID-19., *Med Klin Intensiv med Notfmed* <https://doi.org/10.1007/s00063-020-00674-3> Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2020
8. <http://www.sukl.cz/sukl/prehled-hodnocenych-leciv-na-nemoc-covid-19>
9. <https://www.ersnet.org/covid-19-guidelines-and-recommendations-directory>
10. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 - Preliminary Report [published online ahead of print, 2020 Jul 17]. *N Engl J Med*. 2020;10.1056/NEJMoa2021436. doi:10.1056/NEJMoa2021436
11. Použití kortikosteroidů u covid-19. Česká společnost intenzivní medicíny. https://csim.cz/wp-content/uploads/Kortikosteroidy-u-Covid-19_5.10.2020.pdf
1. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al; ACTT-1 Study Group Members. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Final Report. *N Engl J Med*. 2020 Nov 5;383(19):1813-1826. doi: 10.1056/NEJMoa2007764
13. Convalescent plasma associated with reduced COVID-19 mortality in 35,000-plus hospitalized patients. <https://newsnetwork.mayoclinic.org/discussion/convalescent-plasma-associated-with-reduced-covid-19-mortality-in-35000-plus-hospitalized-patients/>
14. [https://www.lkcr.cz/aktuality-322.html?do\[loadData\]=1&itemKey=cz_100138](https://www.lkcr.cz/aktuality-322.html?do[loadData]=1&itemKey=cz_100138)
15. Doporučený postup České společnosti pro trombózu a hemostázu ČLS JEP verze: COVID_tromboprofylaxe_doporučení_ČSTH_final_2020-11-13 1 ANTITROMBOTICKÁ PROFYLAXE U NEMOCNÝCH S COVID-19