

COVID-19 u jedinicama intenzivnog liječenja

COVID-19 in Intensive Care Units

ALEN PROTIĆ

Klinika za anesteziologiju, intenzivnu medicinu i liječenje boli, KBC Rijeka, Rijeka

SAŽETAK _____ Klinički se virus prezentira od vrlo blagih simptoma, blage prehlade pa sve do pneumonije koja može dovesti do akutnoga respiratornog zatajenja i u kasnijoj fazi multiorganskog zatajivanja sa smrtnošću od 2 do 10 %. Kod hospitaliziranih bolesnika intersticijska upala pluća i ARDS javljaju se obično tijekom drugog tjedna liječenja, 7 – 9 dana od početka bolesti. Neinvazivna ventilacijska potpora nije se pokazala učinkovitom u liječenju ovog tipa ARDS-a uz postojeći dodatni rizik od pojačanog širenja bolesti na medicinsko osoblje (otvoreni sustav ventilacije), a odgađanje invazivne ventilacijske potpore često dovodi do pogoršanja stanja bolesnika. Bolesnici sa saturacijom 75 – 80 % i $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 150$ zahtijevaju invazivno ventilacijsko liječenje. Kod ovih bolesnika može se javiti fulminantna kardiomiopatija čak i u stadijima oporavka od bolesti. Još nije jasno izaziva li infekcija virusnu kardiomiopatiju ili je srčana disfunkcija posljedica citokinske oluje. Pravovremeno odvajanje od mehaničke ventilacije ključni je dio uspješnog liječenja COVID-19 bolesnika iz razloga što je uopće respiratorna potpora bila u većini slučajeva granično indicirana. Produženom ventilacijom bolesnika, dužom od 5 do 7 dana stvaraju se uvjeti za naseljavanje drugih patogena počesto rezistentnih bakterija i gljivica koje nailaze na izrazito oslabljen imunološki odgovor domaćina čime je put prema sepsi značajno skraćen i ubrzan. Za kontroliranje i uspješno liječenje najtežih COVID-19 respiratornih infekcija važna je dobra organizacija jedinica intenzivnog liječenja uz jasno definirane protokole. U takvoj jedinici mora raditi dovoljan broj medicinskog osoblja, prvenstveno najiskusniji liječnici intenzivisti, medicinski tehničari koji su ujedno i najvažnije osoblje.

KLJUČNE RIJEČI: intenzivno liječenje, COVID-19, citokinska oluja, kardiomiopatija, protokol respiracijskog centra

SUMMARY _____ The virus develops from very mild symptoms, mild colds, to pneumonia that can lead to acute respiratory failure and ultimately to multiorgan failure with a mortality of 2 to 10%. In hospitalized patients, interstitial pneumonia and ARDS usually occur during the second week of treatment, 7 – 9 days from the onset of the disease. Non-invasive ventilation support has not been shown to be effective in treating this type of ARDS with the existing additional risk of increased disease spread to medical staff (open ventilation system). But delaying invasive ventilation support often leads to worsening of the patient's condition. Patients with a saturation of 75 – 80% and $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 150$ require invasive ventilation treatment. Fulminant cardiomyopathy may occur in these patients even in the stages of recovery from the disease. It is not yet clear whether the infection causes viral cardiomyopathy or whether cardiac dysfunction is due to a cytokine storm. Early weaning from mechanical ventilation is one of the key aspects of successful treatment of patients with COVID-19 because respiratory support in general was borderline indicated in most cases. Prolonged ventilation of patients for more than 5 – 7 days creates conditions for the colonization of other pathogens, often resistant bacteria and fungi that encounter a markedly weakened immune response of the host, which significantly shortens and accelerates the path to sepsis. Good organization of intensive care units with clearly defined protocols is important for the control and successful treatment of the most severe COVID-19 respiratory infections. Such units must have a sufficient number of medical staff, primarily meaning the most experienced intensive care physicians, and medical technicians who are essentially the most important personnel.

KEY WORDS: intensive care, COVID-19, cytokine storm, cardiomyopathy, ICU protocol



Uvod

Virus je klasificiran u *Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus* vrstu te mu je dodijeljen naziv SARS-CoV-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*), sličan onima koji su viđeni u ranijim pandemijama. Klinički se virus prezentira od vrlo blagih simptoma, blage prehlade pa sve do pneumonije koja može dovesti do akutnoga respiratornog zatajenja i u kasnijoj fazi multiorganskog zatajivanja. Teško je utvrditi i točan broj umrlih od same infekcije, ali po dosad objavljenim radovima smrtnost je od 2 %, a u nekim državama dolazi i do 10 % oboljelih (1, 2). Na Odjel intenzivnog liječenja zaprimaju se bolesnici s

dokazanom COVID-19 infekcijom zbog razvoja akutnoga respiracijskog distres sindroma (ARDS) i/ili razvoja višeoranskoga zatajivanja. Kod hospitaliziranih bolesnika intersticijska upala pluća i ARDS javljaju se obično tijekom drugog tjedna liječenja, 7 – 9 dana od početka bolesti. Bolesnici koji zahtijevaju intenzivno liječenje češće su muškarci stariji od 70 godina uz pretilost kao najčešći komorbiditet. Iz laboratorijskih nalaza često je normalan broj leukocita, u više od 80 % bolesnika je smanjen broj limfocita, neznajna trombocitopenija je često prisutna, ali trombocitopenija ispod 100 je loš prognostički znak (2). Vrijednosti koagulograma su obično uredne. Upalni parametri (CRP i PCT) kod blažih

oblika bolesti su obično normalnih do blago povišenih vrijednosti. Povećani prokalcitonin govori u prilog bakterijskoj superinfekciji. Kod težih slučajeva značajno je povišen CRP (iznad 50) (2, 3).

Od slikovnih pretraga najčešće se koristi RTG grudnih organa kojim se dokažu bilateralna, često periferna zasjenjenja, UTZ pluća kojim se prikaže dominacija B linija što dobro reagira na povećanje PEEP-a ili znakovi bazalnih konsolidacija/atelektaza što dobro reagira na ventilaciju u pronaciji, ili CT grudnih organa kojim se dokažu bilateralne ARDS promjene.

Liječenje hipoksemije

Hipoksemija je čest simptom infekcije COVID-19, a razlikuje se od klasičnog ARDS-a jer u velikom broju slučajeva bolesnici ne pokazuju simptome dispneje, otežanog disanja niti tahipneje.

Ako klasičnom maskom nije moguće postići adekvatnu oksigenaciju, može se pokušati s HFNC – *high flow oxygen therapy via nasal cannula*, isključivo ako postoje uvjeti negativnog tlaka u prostoriji. Ne preporučuje se korištenje nebulizatora za isporučivanje terapije zbog opasnosti od širenja infekcije aerosolom. Neinvazivna ventilacijska potpora nije se pokazala učinkovitom u liječenju ovog tipa ARDS-a uz postojeći dodatni rizik od pojačanog širenja bolesti na medicinsko osoblje (otvoreni sustav ventilacije), a odgađanje invazivne ventilacijske potpore često dovodi do pogoršanja stanja bolesnika. Bolesnici sa saturacijom 75 – 80 % i $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 150$ zahtijevaju invazivno ventilacijsko liječenje (1, 3).

Pristupiti OT intubaciji:

- uz korištenje FFP2 ili FFP3 maske, vizira, jednokratnoga zaštitnog odijela, rukavice
- organizirati minimalnu potrebnu količinu medicinskog osoblja tijekom postupka
- preporučuje se korištenje videolaringoskopa
- OT intubaciju bi trebala izvesti osoba s najviše iskustva
- nakon OT intubacije obavezno napuhati *cuff* prije provjere/započinjanje ventilacije samoširećim balonom ili ventilatorom.

Započinjanje ventilatornog liječenja uz analgesijaciju prema principima ARDS-a:

- Kontrolirani modus ventilacije – postaviti maksimalni inspiratorni tlak na 35 cmH_2O .
- Obavezno je korištenje zatvorenog sustava za aspiraciju iz OT tubusa i traheje.
- Prilikom odvajanja OT od ventilatora zbog promjene ventilatora, transporta, reintubacije i sl. postaviti ventilator na *stand by* poziciju i obavezno je klemanje tubusa.
- Koristiti uzdisanje – SIGH s 10 – 15 cmH_2O .

- Udisajni volumen 4 – 6 mL/kg prediktivne tjelesne težine.
- Frekvencija 18 – 22/min uz održavanje permisivne hiperkapnije bez značajne acidoze $\text{pH} > 7,30$.
- Ova skupina bolesnika često zahtijeva viši PEEP i visoki FiO_2 : preporučeni PEEP 12 – 15 cmH_2O , FiO_2 50 – 70 %. Ne preporučuje se koristiti FiO_2 veći od 70 % na razdoblje duže od 4 sata.
- Kod bolesnika s COVID-19 infekcijom često je održan *compliance* pluća te je moguće koristiti *recruitment* manevre.
- Ako se nije uspjelo s kontroliranim modusom ventilacije, indicirano je pokušati s APRV modusom ventilacije: *P high* 30 cmH_2O , *P low* 0; *T high* 5 s, *T low* 0,5 s. Smanjiti *P high* ako je udisajni volumen veći od 6 mL/kg TT.
- Ako tijekom 12 sati nije došlo do stabilizacije respiracije ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 > 150$), indicirano je bolesnike okretati u poziciju na trbuh na period od 12 sati uz mišićnu relaksaciju.
- Kontrola uspješnosti terapije se uz acidobazni status može pratiti i ultrazvukom pluća.
- Vrijednosti feritina iznad 300 ng/mL uz kliničke znakove ARDS-a ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 150$) sa ili bez hemodinamske nestabilnosti govori u prilog citokinske oluje, indicirano je primijeniti hemopurifikaciju Cytosorbom kroz 24 h.

Liječenje izvantjesnom oksigenacijskom potporom (ECMO) trebalo bi se razmatrati ovisno o kliničkoj prezentaciji bolesnika kao i njegovim mogućnostima za oporavak plućne funkcije.

Bronhoskopiju nije indicirano činiti ako nije dokazana atelektaza. Bronhoskopijom se povećava mogućnost prijenosa uzročnika bolesti na medicinsko osoblje kao i prilikom uzimanja BAL-a pa su metode koje se preporučuju za uzimanje uzoraka radi mikrobiološke analize endorahealni bris ili uzimanje uzorka sputuma. Česte aspiracije mogu dovesti do povećanog stvaranja atelektaza, pogotovo u stražnjim i donjim partijama pluća, pa je sugestija da se one izvode isključivo kada je to potrebno, a ne rutinski.

Indicirano je postavljanje traheostome sedmog dana ventilatornog liječenja radi olakšanog odvajanja od strojne ventilacijske potpore (1 – 3).

Kriteriji za odvajanje od strojne ventilacijske potpore:

- Normalna tjelesna temperatura ili negativni kontrolni brisevi na SARS-CoV-2 virus.
- Euvolemija, bez većeg pozitivnog balansa tekućina.
- $\text{FiO}_2 < 50$ %, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ omjer > 150 i PEEP < 10 cmH_2O .
- Na CPAP modusu do 25 udisaja u minuti i tlačne potpore do 8 cmH_2O .
- Budan bolesnik, održanog stanja svijesti (GCS 13 – 15).

Hemodinamska optimalizacija

Bolesnici s COVID-19 infekcijom u rijetkim se slučajevima prezentiraju pod slikom septičkog šoka. Agresivna nado-

knada volumena može pogoršati simptome ARDS-a te je preporučena restriktivna nadoknada volumena uz korištenje vazokonstriktorne potpore noradrenalinom u dozi 0,02 – 0,5 mcg/kg/min.

Kod ovih bolesnika može se javiti fulminantna kardiomiopatija, čak i u stadijima oporavka od bolesti. Još nije jasno izaziva li infekcija virusnu kardiomiopatiju ili je srčana disfunkcija posljedica citokinske oluje. Povišene vrijednosti troponina su prognostički vrlo loš znak, ne zahtijevaju invazivnu kardiološku obradu. D-dimer iznad 1,0 mg/L je najznačajniji loš prognostički faktor (3, 4). Po učinjenoj UTZ dijagnostici primjenjuje se inotropna potpora.

Diuretska potpora

Bubrežno zatajivanje u COVID-19 infekciji još nije dovoljno istraženo pa se zaključci odnose na SARS infekciju: 7 % bolesnika razvija bubrežno oštećenje. Razvoj bubrežnog zatajivanja je najlošiji prognostički čimbenik (90 % smrtnost). Ako je anurija prisutna duže od 12 sati uz adekvatnu hemodinamsku i volumnu optimalizaciju, indicirano je liječenje dijalizom.

Ciljana antibiotska terapija uvodi se ovisno o razvoju bakterijske infekcije i antibiogramu, VAP ili cUTI. Česti su uzročnici *Acinetobacter baumannii* i *Aspergillus fumigatus*.

Kortikosteroidna terapija je moguća u kasnijoj fazi pri znakovima razvoja fibroze pluća (1, 5).

Antikoagulacijska terapija je nužna zbog zabilježenih tromboemboličkih incidenata u COVID-19 bolesnika tijekom intenzivnog liječenja.

SLIKA 1. COVID Respiracijski Centar (CRC) KBC-a Rijeka; bolesnik u fazi otpuštanja iz CRC-a prema odjelu Infektološke klinike nakon 5 dana mehaničke ventilacije i intenzivnog liječenja.



Rasprava i zaključak

Pravovremeno odvajanje od mehaničke ventilacije ključni je dio uspješnog liječenja COVID-19 bolesnika iz razloga što je respiratorna potpora bila u većini slučajeva granično indicirana. Naime, česti suhi kašalj (napinje pomoćne respiratorne muskulature), nekvalitetan san i fizičko iscrpljivanje nerijetko su razlog respiratorne insuficijencije. Mehanička ventilacija u tom slučaju premošćuje krize bolesnika, a nikako nije lijek. Štoviše, produženom ventilacijom bolesnika, dužom od 5 do 7 dana stvaraju se uvjeti za naseljavanje drugih patogena počesto rezistentnih bakterija i gljivica koje nailaze na izrazito oslabljen imunološki odgovor domaćina čime je put prema sepsi značajno skraćen i ubrzan. Iz navedenog razloga, nakon stavljanja bolesnika na mehaničku ventilaciju nužno je čekati pravi trenutak poboljšanja kliničkih i laboratorijskih parametara te parametara na respiratoru, odvojiti ga od mehaničke ventilacije i odmah ekstubirati. Za takvu strategiju liječenja nužna je analgesodacija kratkodjelujućim sedativima ili anestheticima kako ne bi izgubili 1 do 3 dana na metabolizam dugodjelujućih sedativa.

Za kontroliranje i uspješno liječenje najtežih COVID-19 respiratornih infekcija važna je dobra organizacija jedinica intenzivnog liječenja uz jasno definirane protokole. U takvoj jedinici mora raditi dovoljan broj medicinskog osoblja, prvenstveno najiskusniji liječnici intenzivisti, medicinski tehničari koji su ujedno i najvažnije osoblje (nužno je imati minimalno 0,75 sestara po bolesniku), te fizioterapeuti čija je uloga važna odmah po odvajanju bolesnika od mehaničke ventilacije. Dovoljne količine kvalitetne zaštitne opreme preduvjet su za rad s ovakvim bolesnicima jer su obitelji medicinskog osoblja koje je u neposrednom kontaktu s COVID-19 bolesnikom najugroženija populacija (slika 1). Osim fizički zahtjevnog rada pod zaštitnom opremom i s 2 do 3 para rukavica, sljedeći puno važniji opterećujući faktor je psihološki pritisak na svakog liječnika, medicinskog tehničara, fizioterapeuta i spremačicu koji rade u COVID-19 zoni zaraze. Naime, opterećenje i strah je od same zaraze, od zaražavanja članova svojih obitelji (nerijetko i starije životne dobi) te strah od prenošenja zaraze na svoje kolege i druge bolesnike čime se zaraza prema iskustvima iz Kine i Italije počinje eksponencijalno širiti uz istovremeno blokadu zdravstvenog sustava.

LITERATURA

1. Bouadma L, Lescure FX, Lucet JC, Yazdanpanah Y, Timsit JF. Severe SARS-CoV-2 infections: practical considerations and management strategy for intensivists. *Intensive Care Med* 2020;46:579–82. DOI:10.1007/s00134-020-05967-x
2. Phan LT, Nguyen TV, Luong QC i sur. Importation and Human-to-Human Transmission of a Novel Coronavirus in Vietnam. *N Engl J Med* 2020;382:872–4. DOI:10.1056/NEJMc2001272
3. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X i sur. Early transmission dynamics in wuhan, china, of novel coronavirus-infected pneumonia. *N Engl J Med* 2020;382:1199–207. DOI: 10.1056/NEJMoa2001316
4. Zhu N, Zhang D, Wang W i sur. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* 2020;382:727–33. DOI:10.1056/NEJMoa2001017
5. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A i sur. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA*. 2020;323:1574–81. DOI:10.1001/jama.2020.5394.



ADRESA ZA DOPIŠIVANJE:

prof. dr. sc. Alen Protić, dr. med.
Klinika za anesteziologiju, intenzivnu
medicinu i liječenje boli
Tome Strižića 3, 51 000 Rijeka
e-mail: anesteziologija@kbc-rijeka.hr

PRIMLJENO/RECEIVED:

11. svibnja 2020./May 11, 2020

PRIHVAĆENO/ACCEPTED:

10. srpnja 2020./July 10, 2020

