

Pacienti s ochorením COVID-19 na OAIM, odporúčania a skúsenosti z druhej vlny

MUDr. JUDr. Peter Firment, MUDr. Erika Palenčíková, MUDr. Anton Turčan, MUDr. Boris Mavrodiev

Oddelenie anestéziológie a intenzívnej medicíny, FNsP J. A. Reimana, Prešov

Ochorenie COVID-19 je veľmi aktuálna otázka, ktorá je celosvetovo riešená, napriek postupnej vakcinácii. Stále sa nenašiel zázračný liek na zvrátenie pandémie. Liečba preto ostáva súborom viacerých farmakologických a režimových opatrení. Uvedený článok sa zaoberá súčasnými odporúčaniami pre kriticky chorých pacientov s COVID-19 pneumóniou a je doplnený aj o skúsenosti autorov z poskytovania zdravotnej starostlivosti na intenzívnych lôžkach takýmto osobám.

Kľúčové slová: COVID-19, neinvazívna ventilácia, pronačná poloha, terapeutická antikoagulácia, protokol

Patients with COVID-19 disease on OAIM, recommendations and experiences from the second wave

COVID-19 is an actual issue that is being solved worldwide, despite gradual vaccination. A miracle medicament to reverse the pandemic has still not been found. Therefore, treatment remains a set of several pharmacological and regimen measures. This article deals with the current recommendations for critically ill patients with COVID-19 pneumonia and is supplemented by the experience of authors in providing intensive care in such people.

Key words: COVID-19, non-invasive ventilation, prone position, therapeutic anticoagulation, protocol

Anestéziol. intenzívna med., 2021;10(1):6-16

Úvod

Napriek prebiehajúcej vakcinácii (súbežné začatie v rámci jednotlivých štátov Európskej únie od 27.12.2020), je ochorenie spôsobené koronavírusom SARS-CoV-2 stále vysoko aktuálnou témou. Celosvetovo bolo infikovaných viac ako 95 miliónov ľudí a z toho ich zomrelo viac ako 2 mil. (v SR je to vyše 5500 mŕtvych) (1). Nemocnice na Slovensku majú reprofilizované lôžka. Počty pacientov na infekčných oddeleniach, jednotkách intenzívnej starostlivosti a na umelej pľúcnej ventilácii sú stále vysoké. Uvedený článok sa venuje problematike intenzívnej starostlivosti o pacientov s týmto ochorením na základe dostupných dát zo zahraničných a domácich odporúčaní i získaných skúseností v rámci pracoviska autorov.

Na Oddelení anestéziológie a intenzívnej medicíny FNsP J. A. Reimana v Prešove je vytvorený štruktúrovaný protokol liečby a laboratórnych odberov u pacientov s COVID-19. Kapacita intenzívnych lôžok pre toto ochorenie je v uvedenom zariadení aktuálne na úrovni 12. Prežívanie hospitalizácie na OAIM u zaintubovaných pacientov sa postupne zvýšila z 22,5 % na 33,84 % resp. 15 zo 43 pacientov. Z toho 7 ich už bolo prepustených do ambulantnej starostlivosti (stav k 17.12.2020). Asi 20 osôb malo prechodne

úspešne aplikovanú neinvazívnu ventiláciu bez potreby zvyšovania jej invazivity. O cca 3 týždne po prepustení z nemocnice je týmto pacientom odporúčaná kontrola stavu na pľúcnej ambulancii.

Ochorenie COVID-19 je možné charakterizovať aj ako komplexnú, multisystémovú, zápalovú vaskulopatiu so signifikantným rizikom mortality (2). Kritickí pacienti tvoria asi 5 % z infikovanej populácie (3). Ostáva neisté, aký podiel na poškodení pľúc a zvýšenej vaskulárnej permeability má cytopatia spôsobená priamo vírusom a aký dysregulovaná imunitná odpoveď. Pri COVID-19 môže vzniknúť viacero komplikácií, či už zo samotného kritického stavu alebo aj neadekvátnou formou orgánovej podpory ako sú tzv. *self-inflicted lung injury*, *ventilator-induced lung injury*, akumulácia extravaskulárnej pľúcnej vody, nozokomiálne nákazy, syndróm multiorgánovej dysfunkcie a trombotické príhody (2).

Základná charakteristika

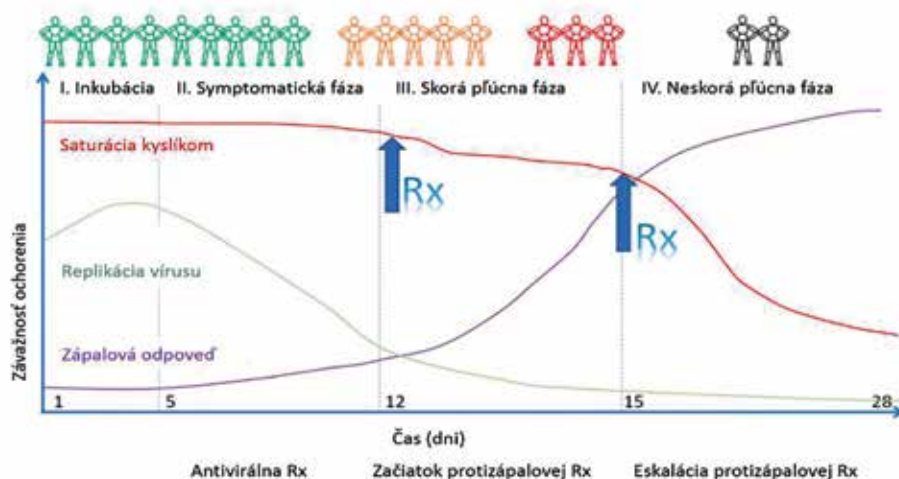
Ochorenie COVID-19 spôsobuje obalený RNA vírus, ktorého nový rýchlejší sa šíriaci variant bol identifikovaný na juhovýchode Anglicka v strede decembra roku 2020 a nachádza sa už aj na Slovensku. Šírenie nastáva prostredníctvom kvapôčok, aerosólu alebo kontaktu s kontami-

novanými predmetmi (4). Na nasledujúcom obrázku je zobrazená jednoduchá časová vizualizácia choroby (obrázok 1).

Klinická prezentácia infikovania patogénom SARS-CoV-2 je vo všeobecnosti od ľahkej nádchy až po ťažkú vírusovú pneumóniu s potenciálne fatálnym ARDS. Charakteristická je horúčka, kašeľ a dyspnoe, aj keď pacienti môžu byť asymptomatickí. Medzi komplikácie patria už uvedené multiorgánové zlyhávanie, septický šok a venózne tromboembolizmus. Existuje hypotéza, že COVID-19 je **ochorenie endotelu** (4).

Unilaterálne infiltráty na RTG hrudníka sú prítomné u 25 % pacientov a bilaterálne u 75 %. Dáta ukazujú, že 19 % hospitalizovaných pacientov vyžaduje neinvazívnu ventiláciu (NIV), 17 % pobyt na ICU, 9 % invazívnu ventiláciu a 2 % ECMO. Medián dĺžky hospitalizácie na ICU je udávaný na úrovni 23 dní (12 až 32). Na OAIM autorov je to 10 dní. Pacienti vyžadujúci invazívnu UPV majú vo všeobecnosti mortalitu 36 % až 88 %. Hlavnou príčinou smrti je respiračné zlyhanie pri ARDS. V úmrtnosti sú však veľké rozdiely medzi jednotlivými krajinami (Čína 69 %, Irán 8 %, Francúzsko 19 % a Nemecko 13 %) (4). Ako už bolo nepriamo uvedené, v zariadení tvorcov tohto článku, bola mortalita za skúmané obdobie na úrovni 66,16%.

Obrázok 1. Priebeh a závažnosť ochorenia (5)



Tabuľka 1. Svetová zdravotnícka organizácia uvádza nasledujúce dve najzávažnejšie štádiá ochorenia

Ťažké ochorenie	Kritické ochorenie
<ul style="list-style-type: none"> klinické známky pneumónie (horúčka, kašeľ, dyspnoe, tachypnoe) plus jedno z nasledujúcich: <ul style="list-style-type: none"> respiračná frekvencia > 30 dychov/min. závažná respiračná tieseň SpO₂ < 90 % pri dýchaní vzduchu 	<ul style="list-style-type: none"> prítomnosť ARDS, sepsy alebo septického šoku iné komplikácie vrátane akútnej pľúcnej embólie, akútneho koronárneho syndrómu, akútnej cievnej mozgovej príhody a delíria
zobrazovacie metódy hrudníka môžu pomôcť pri potvrdení diagnózy alebo zistenia pľúcnych komplikácií	

Uvádame tu dva dôležité epidemiologické pojmy:

Infection fatality rate (IFR) má hodnotu 0,15 % až 0,2 % a jeho definícia je množstvo úmrtí vo vzťahu ku všetkým infikovaným osobám, vrátane potvrdených, nediagnostikovaných (asymptomatických) a neohlásených prípadov.

Case fatality rate (CFR) je na úrovni 2,3 % a stúpa s vekom. Definované je ako počet úmrtí ku počtu hlásených zachytených prípadov. Podlieha skresleniu, pretože je pravdepodobné, že testovať sa budú závažnejšie stavy resp. hospitalizované osoby.

Prekonaná SARS-CoV-2 infekcia zabezpečuje ochranu tvorbou protilátok pred reinfekciou u väčšiny ľudí v trvaní okolo 6 mesiacov (4).

Zvýšený troponín sa vyskytuje u 27,3 % hospitalizovaných osôb. Akútne zlyhanie obličiek sa objavuje vo viac ako 20 % prípadov (údaje z UK) (2). Spolu s trombolizáciou ide o dobre známe komplikácie COVID-19 (6). Imunitná odpoveď hostiteľa má zásadnú úlohu v závažnosti ochorenia a výsledného zdravotného stavu

pacienta. V ťažkých prípadoch dochádza k vyčerpaniu lymfocytov a tým k lymfopénii, môže dôjsť k prehnanej aktivácii monocytov a produkcii IL-6. Maladaptívnou reakciou vzniká hyperinflamačný syndróm (2).

Na základe súčasných znalostí zvýšená hodnota D-dimérov, perzistentná lymfocytopenia a elevovaná hladina LDH naznačujú závažnejší priebeh a horšiu prognózu ochorenia (7). Pacientami v kritickej fáze ochorenia COVID-19 sú častejšie muži (52 až 84 %), ľudia vo vyššom veku a s komorbiditami. Týmto sú hlavne hypertenzia (41 - 63 %), diabetes (13 - 46 %) a obezita (6). Uvedené charakteristiky súhlasia aj s dátami z domáceho zariadenia autorov.

Možnosti podpory zlepšenia oxygenácie u pacientov bez ich intubácie.

Pri stavoch, kedy už nestačí bežná suplementácia kyslíkom, sú k dispozícii nazálna oxygenácia vysokým prietokom (high flow nasal oxygenation - HFNO) a neinvazívna ventilácia (klasickou maskou, celotvárovou maskou alebo helmou). Stále prebieha debata o optimálnom mó-

de ventilácie, v prípade, že ešte intubácia nie je indikovaná (4).

NIV a HFNO vytvára akýsi nárazníkový systém pre ICU u pacientov s ľahkým a stredne ťažkým respiračným zlyhaním. Zaujímavou je skutočnosť, že mortalita pacientov so zlyhaním NIV je podobná ako u pacientov, ktorí boli intubovaní už pri prijímaní na jednotku intenzívnej starostlivosti (3).

Neinvazívna ventilácia (NIV) maskou môže byť použitá ako prechodné štádium smerom k zlepšeniu stavu, alebo v prípade zhoršovania k intubácii. Existujú racionálne obavy z používania NIV pre riziko výrazného zvyšovania kontaminácie prostredia vírusom. Ako je však uvedené v ďalšom texte, disperzia častíc je pravdepodobne nižšia ako možno očakávať.

Ďalším rizikom tohto druhu ventilácie (cez oddalovanie intubácie), ktoré si musíme uvedomiť je tzv. „patient self-inflicted lung injury (P-SILI)“. Vo **včasnej fáze ARDS, keď je pacient pri vedomí a dýcha spontánne, no má veľké inspiračné úsilie s vysokými transpulmonálnymi tlakmi**, dochádza totiž k zhoršeniu stavu **samo-poškodzovaním pľúc. Môže sa to diať aj napriek dostatočnej saturácii kyslíka v krvi** (8,9). V tomto prípade by sa NIV nemala ponechávať veľmi dlho. Preto je potrebná opakovaná kontrola a spolupráca s domácim personálom u pacientov s NIV ventiláciou, ak títo neležia priamo na OAIM.

Pri neistote v rámci terapeutického rozvahy používame na domácom pracoviisku prístup skorého napojenia na NIV. Preto, ak pretrváva aj po cca 4 až 6 hodinách po napojení pacienta na NIV zapájanie pomocných dýchacích svalov, tachypnoe > 30 dychov/min, alterácia vedomia, resp. sa nezlepšujú parametre krvných plynov, alebo je potrebné progresívne zvyšovať FiO₂, tak silno odporúčame zväziť intubáciu pacienta. Nie je jasné, aké nastavenia neinvazívnej respiračnej podpory sú ideálne. Zatiaľ platí, že FiO₂ do 60 % a PEEP do 10 cmH₂O sa ukazujú byť bezpečnými. Potreba väčšej podpory je varujúcim príznakom zhoršovania sa respiračného zlyhávania (3). Uvádza sa, že vysoké rázové dýchové objemy (>9,5 ml/kg) pri NIV počas 4 hodín tejto terapie predikujú zlyhanie uvedenej metódy ventilácie (7). Tzv. HACOR skóre

Tabuľka 2.

Spôsob dodávky kyslíka	Maximálna disperzia (cm)
HFNO (do 60 l/min)	17,2 +/- 3,3
CPAP (do 20 cmH ₂ O)	33,2 +/- 3,4
Nosové okuliare (do 5 l/min)	100
Tvárová maska	40
NIV maskou (PS do 18 a PEEP 4)	50

je vhodné na zhodnotenie potreby intubácie, ktorá sa odporúča pri jeho zvýšení nad 5 bodov a je uvedené aj v rámci štandardných diagnostických a terapeutických postupov MZ SR (8). Ľahké a stredne ťažké respiračné postihnutie spojené s COVID-19 môže byť teda efektívne riešené pomocou neinvazívnej ventilácie. Nie sú dôkazy podporujúce stratégiu skorej, či neskorej intubácie (3). No pri pochybnostiach sa prikláňame na stranu už uvedeného včasného invazívneho zabezpečenia dýchacích ciest. Zo štatistik z pracoviska autorov vyplýva, že pokus o aspoň krátkodobú neinvazívnu ventiláciu pred intubáciou bol v domácom zariadení uskutočnený u 58 % pacientov.

HFNO je v regionálnych podmienkach zabezpečovaná pomocou nazálnej masky a ventilačného prístroja Aura V s režimom CFvS (resp. HFloNV). Aplikuje sa prietokom kyslíka 40 – 60 l/min. PEEP je potrebné nastaviť na nulu (vysokým prietokom sa vytvára PEEP na úrovni cca do 5 cmH₂O). Pri tomto režime musí byť zabezpečené ohrievanie a zvlhčovanie inhalovanej zmesi (odporúča sa ich zapnutie cca 10 min pred napojením pacienta – optimálna teplota pri Y-spojke je okolo 32°C, inak plyny pacient pociťuje ako veľmi horúce). Pacient je nútený otvárať ústa pre uvoľnenie tlaku, ktorý je spôsobený vysokým prietokom. Vhodné FiO₂ je na úrovni 0,5 až 0,6 – prietok je v tomto prípade dôležitejší ako samotná inspiračná frakcia kyslíka. Ak sa prekročí maximálny tlak nastavený v alarmoch, prístroj prechodne zastaví insufláciu (10,11). S týmto režimom však máme zatiaľ len obmedzené skúsenosti. HFNO sa odporúča použiť v prvej línii v prípade, ak nestačí konvenčné podávanie kyslíka a až následne pomôcky NIV (4,12).

Zo získaných dát sa je možné domnievať, že HFNO spôsobuje nižšiu disperziu častíc do vzduchu ako bežné kyslíkové okuliare. Môže to byť spôsobené tým, že vďaka zvlhčovaniu pri využití HFNO sa

generujú väčšie kvapôčky s kratšou trajektóriou. V nasledujúcej tabuľke (tabuľka 2) sú uvedené rôzne spôsoby aplikácie kyslíka a disperzia častíc pri uvedených modalitách (13). Aj iné dáta potvrdzujú, že šírenie aerosólu pri HFNO nie je väčšie ako pri použití štandardnej tvárovej masky (14).

Neinvazívnu ventiláciu je možné aplikovať buď ako jednoduchý CPAP pomocou Venturiho generátora a CPAP alebo BiPAP resp. režim tlakovej podpory pomocou ventilačného prístroja. CPAP je vhodný v prvotných štádiách respiračnej insuficiencie, je pacientom dobre znášaný a subjektívne komfortnejší ako invazívnejšie typy ventilácie. Metóda tlakovej podpory môže byť ako prvý krok rezervovaná pre pacientov s hyperkapniou, ktorí majú akútne zlyhanie chronického ventilačného ochorenia. NIV možno aplikovať pomocou helmy, celotvárovej masky alebo klasickej tvárovej masky. Nasleduje niekoľko poznámok k použitiu helmy.

Helma: Jej objem je približne 15 litrov, preto sa nedá spoliehať na monitorovaný rázový dychový objem. Helmu je potrebné fixovať na pacienta pomocou popruhov, ktoré umiestňujeme popod jeho obe ramená. Počas ventilácie nie je potrebné arteficiálne zvlhčovanie a ohrievanie (prípadne iba zvlhčovanie pri izbovej teplote) (15,16). Pri použití vrapovaných hadíc, sa tieto musia rozťahovať čo najviac, lebo inak sa môže amplifikovať hlučnosť v helme. Ak je výrazné kolísanie tlakov v helme počas dýchania, zahmlievanie alebo jej kolabovanie, je potrebné zvýšenie prietoku plynov inhalačnej zmesi. Prípadne na ventilačnom prístroji nastavenie čo najväčšieho úniku (leak), kvôli jeho tolerovaniu i kompenzácií. Na ventilátore nastavíme režim neinvazívnej ventilácie s tlakovou podporou a PEEP podľa potreby. Voľné porty musia byť počas ventilácie uzatvorené. Táto pomôcka v rámci NIV zabezpečuje najmenší únik inšpirovaných plynov a najväčší komfort v porovnaní s ostatnými možnosťami

tohto typu ventilácie. Staršie postupy pri COVID-19 však jednoznačne neodporúčali jej použitie v tejto indikácii (17). Aplikácia celotvárovej masky má veľmi podobné charakteristiky.

Veľmi praktickým je napojenie týchto pomôcok pomocou **Venturiho generátora**. Zabezpečuje sa tým jednoduchý CPAP bez potreby ventilačného prístroja. Pripojenie sa realizuje pomocou dvoch kyslíkových prietokomerov cez centrálny rozvod O₂ a rozvodku. K prietokomerom je potrebné napojiť hadičky s Venturiho generátorom, nastaviť veľkosť prietoku podľa približnej potrebnej hodnoty FiO₂ a cez hadicu ho pripojiť na helmu alebo celotvárovú masku. Na túto ventilačnú pomôcku sa na expiračnú časť ďalej nasadzuje antibakteriálny filter (kvôli infekčnosti pacienta) a na neho ešte PEEP ventil s možným nastavením PEEP od 0 do 20 cmH₂O. Tak je vlastne stanovená hodnota CPAP. Týmto systémom sa nasáva okolitý vzduch s určitou relatívnou vlhkosťou, a preto arteficiálne zvlhčovanie nie je potrebné (18).

Invazívna umelá pľúcna ventilácia je potrebná, ak uvedené predchádzajúce možnosti podpory zlyhajú. Prípadne je pacient od úvodu v **stave vyžadujúcom urgentnú intubáciu**.

Medián časovej periódy od prvých príznakov do rozvoja ARDS sa udáva na úrovni cca 8 dní (resp. 6 až 12). Hypoxémia v počiatkových fázach COVID-19 má odlišnú patofyziológiu ako je popisovaná u typického ARDS (2). Na základe novších dát sa však niektorí autori stavajú proti rozlišovaniu atypického ARDS u pacientov s COVID 19 a odporúčajú rovnaké nastavenie protektívnej ventilácie pľúc ako u klasickej formy ARDS (3). Gattinoni uvádza delenie pľúc podľa poškodenia na dva typy, a to L a H formu (19).

Fenotyp typu L je prezentovaný fokálnymi subpleurálnymi a peribronchovaskulárnymi opacitami brúseného skla (ide o presnejší pojem ako bežne používaný „opacity mliečného skla“), atelektázami v malom množstve, nízkou hodnotou extravaskulárnej pľúcnej vody a malou elastance. Hlavným mechanizmom vzniku tejto formy je pravdepodobne dysregulácia perfúzie pľúc a pulmonálna vaskulopatia so stratou adaptívnej hypoxickej pľúcnej vazokon-

Tabuľka 3. Odporúčané nastavenie UPV podľa typu pľúcneho poškodenia

	L typ	H typ
Režim UPV	tlakovo riadená ventilácia (PCV, SIMV-P)	tlakovo riadená ventilácia (PCV, BiLevel, APRV)
Dychový objem	6 – 8 ml/kg PBW*	4 – 6 ml/kg PBW*
Pplateau	< 30 cmH ₂ O (väčšinou nie je problém dodržať)	Pplateau < 30 cmH ₂ O
PEEP	5 až 10 cmH ₂ O	PEEP > 10 cmH ₂ O
Driving pressure (Pplateau – PEEP)	< 12-15 cmH ₂ O (väčšinou nie je problém dodržať)	< 15 cmH ₂ O
Dychová frekvencia podľa pCO ₂		možná permissívna hyperkapnia, pH > 7,3

* Predictive body weight (orientačne výška pacienta v cm – 100) (2,6)

strikcie. Častá incidencia pľúcnej mikro a makrovaskulárnej trombozy napriek dobrej poddajnosti zvyšuje mŕtvvy priestor, stúpajú d-diméry a dochádza k dysfunkcii pravej komory (2).

Neurotrópný potenciál SARS-CoV-2 s narušením centrálnej kontroly dýchania sprostredkovanou pontinným pneumotaxickým centrom, sa podieľa na zvýšenom rázovom dychovom objeme v pomere k frekvencii dýchania. Nízka elasticita pľúc tiež čiastočne vysvetľuje paradoxné dýchanie bez pocitu námahy u týchto pacientov, napriek prítomnosti výraznej hypoxie (2). Ide o tzv. tichú hypoxiu (4). Aplikácia excesívneho PEEP v prípade kompliantných alveolov bez atelektáz rezultuje v ich overdistenzii, ďalej zväčšuje mŕtvvy priestor a modifikuje frakciu pravého ľavého skratu redistribúciou pľúcnej perfúzie (2). Takouto neadekvátnu UPV môže dôjsť k poškodeniu pľúc známom ako „ventilator-induced lung injury (VILI)“ (5).

Veľké množstvo pacientov s pľúcami typu L sa pomocou liečebných podporných mechanizmov zotaví, no časť z nich progreduje do tzv. H formy. Tieto fenotypy nereprezentujú dve úplne oddelené entity, ale aj kontinuálne prechodové štádiá, ktoré môžu byť ovplyvnené jednak neadekvátnou terapiou v smere orgánovej podpory a aj samotným hyperinflačným stavom pacienta. H typ má charakter typického ARDS (2).

V pomeroch oddelenia autorov sa H typ pľúcneho poškodenia vyskytol u 28 % pacientov a 16 % z L formy prešlo počas hospitalizácie do typu H. Údaje sú podobné ako uvádza aj literatúra (8). V nasledujúcej tabuľke (tabuľka 3) sú zobrazené odporúčané parametre UPV podľa uvedených fenotypov.

Všeobecné indikácie UPV

alebo HACOR >5

- SpO₂ < 90-92% napriek inhalácii O₂ (5 l/min), SpO₂ < 88% pri CHOCHP
- PaO₂/FiO₂ < 200 mmHg
- Frekvencia dýchania > 30/min
- Porucha vedomia
- Šok (8,17)

Skóre na včasné identifikovanie zlyhania NIV (HACOR)

Kategória		Body
Frekvencia srdca /min	≤120	0
	>120	1
pH	≥7,35	0
	7,30-7,34	2
	7,25-7,29	3
	<7,25	4
Glasgowské skóre	15	0
	13-14	2
	11-12	5
	≤10	10
PaO ₂ /FiO ₂	>200	0
	176-200	2
	151-175	3
	126-150	4
	101-125	5
	≤100	6
Počet dychov /min	≤30	0
	31-35	1
	36-40	2
	41-45	3
	>45	4

Pri HACOR >5 skorá intubácia významne znižuje nemocničnú úmrtnosť.

Odporúča sa neprekračovať hodnotu SpO₂ 96 % (17).

Vhodná cieľová hodnota SpO₂ je na úrovni ≥94 % počas resuscitácie pacientov, ktorí vyžadujú neodkladné zabezpečenie dýchacích ciest a kyslíkovú liečbu. Od chvíle, čo je pacient stabilný, cieľ SpO₂ >90 % u detí a netehotných dospelých (4). Objavujú sa názory o vhodnosti tolerovania aj nižších hodnôt satO₂

až na úrovni >86 %, ide o stav tzv. permissívnej hypoxie (5).

Rozhodnutie, kedy pacienta zaintubovať, je podstatným v starostlivosti o kriticky chorých (6). Intubácia by mala byť uskutočnená skúseným zdravotníkom, keďže ide o aerosól produkujúcu situáciu (12). Zo skúsenosti personálu domáceho pracoviska vyplýva, že po intubácii pacientov a ich napojení na umelú pľúcnu ventiláciu často dochádza k výraznej desaturácii a prechodnej potrebe invazívneho nastavenia parametrov ventilácie, prípadne aj s nutnosťou aplikácie otváracích manévrov. Pravdepodobne je to spôsobené zhoršením ventilačno-perfúzného pomeru pri tejto intervencii.

Na zlepšenie oxygenácie použijeme okrem navýšenia FiO₂, ktoré však samotné nezmení parametre ventilácie nasledujúce stratégie: zvýšenie PEEP, zvýšenie pomeru I:E, resp. až jeho inverziu a predĺženie postinspiračnej pauzy (v prípade objemovo riadenej ventilácie, ktorú však na lôžkovej časti nepoužívame) za účelom zlepšenia distribúcie vdychovej zmesi v pľúcach. Taktiež je možné využiť rôzne otváracie manévry (nie však schodovité zvyšovanie PEEP) a pronačnú polohu. Stratégia vyššieho PEEP je aktuálne preferovaná oproti nižšej pri stredne závažnom a závažnom ARDS. No PEEP musí byť titrovaný opatrne. Potrebné je zväžiť pronačnú polohu u ťažkého ARDS na 12 až 16 hodín denne. Niektoré odporúčania uvádzajú aj čas nad uvedeným horným limitom (4). Ukazuje sa, že pronačná poloha zlepšuje oxygenáciu a outcome u pacientov so stredne závažným a závažným ARDS, ktorí vyžadujú mechanickú ventiláciu (12). Na pracovisku autorov sa používa postup skorej pronačnej polohy v trvaní cca 16 hodín. Celkovo bola táto stratégia použitá u 77 % pacientov. Tento prístup sa teda nepoužíva len ako rescue terapia pri oxygenačnom indexe < 150 mmHg(17). Pacienti nie sú otáčani na brucho iba v prípade prechodu do paliatívnej starostlivosti, rozvoja komplikácií danej polohy (dekubity), odpájania od UPV a nedostatočnej odozvy na tento manéver (tzv. non-responderi). Ak perzistuje hypoxémia napriek zvyšujúcej sa suplementácii kyslíkom a intubácia ešte nie je indikovaná, odporúča sa pronácia pri vedomí. Nie však ako záchranná terapia, ak je intubácia už

potrebná (12). **Tracheostómiu** treba zvážiť okolo 7. dňa od napojenia na UPV. Nie sú však k dispozícii na dôkazoch založené odporúčania v prospech skorej (do 7. až 10. dňa) ani neskorej tracheostómie (po 14. až 21. dňoch) (20). Aj keď je pri nej ľahšie ošetrovanie dýchacích ciest a odpájanie od UPV, ale polohovanie na brucho tzv. *pronovanie* je náročnejšie. U nás používame zatiaľ stratégiu časového odloženia tejto intervencie.

Často sa v praxi zabúda, že umelá pľúcna ventilácia na lôžkovej časti OAIM je uskutočňovaná **jednocestným systémom** inspiračnej a expiračnej vetvy, z ktorej sa výdychové plyny dostávajú von z ventilátora (teda nejde o okruh, na rozdiel od situácie na operačnej sále pri poskytovaní anestéziologickej starostlivosti). Do pacienta sa dostávajú pri vdychu stále čerstvé plyny, ktoré sú studené a suché. Preto musí byť do inspiračnej vetvy zaradený účinný **zvlhčovač** a **ohrievač** plynov. Toto nie je možné dlhodobo zabezpečiť iba pomocou HME (heat and moisture exchanger) filtra. Pri použití týchto pomôcok ide len o pasívny dej so slabou účinnosťou, hlavne v smere zabránenia tepelných strát. Taktiež už po niekoľkých hodinách ich aplikácie, vplyvom vodných pár alebo sekrétu z dýchacích ciest, môže výrazne stúpať odpor na neprimerané hodnoty. Tým sa zvyšuje intrinický PEEP až do nebezpečných úrovní poškodzujúcich alveoly. Preto by sa malo pri umelej pľúcnej ventilácii na OAIM používať štandardné zvlhčovanie a ohrievanie inšpirovanej zmesi. Prípadná protektívna ventilácia pľúc stráca na efektívite, ak sa nedodržia tieto základné zásady (21,22). Na ochranu prostredia a personálu sa odporúča používať expiračný filter na výstupe z ventilačného prístroja. Je dôležité si uvedomiť, že u niektorých garantuje výrobca adekvátnu účinnosť len po dobu 24 hodín. Taktiež môže byť narušená ich funkcia pri zvýšenej vlhkosti, po požívaní nebulizácie a sekrétmi v expiračnej hadici.

Hemokoagulačný systém

Infekcia spôsobená SARS-CoV-2 má veľké množstvo klinických manifestácií. Ako už bolo uvedené, závažnejší priebeh ochorenia je sprevádzaný hyperkoagulačným stavom s poškodením

Tabuľka 4. Rizikové faktory vzniku trombózy a laboratórne abnormality pri COVID 19

Rizikové faktory	Laboratórne zmeny	Klinické prejavy
<ul style="list-style-type: none"> - Akútne ochorenie s imobilizáciou - Febrilita, dehydratácia - Respiračná insuficiencia - Poškodenie pečenej funkcie + Individuálne faktory vzniku trombózy - Obezita, varixy, autoimúne ochorenia, hereditárna trombofília, chemoterapia, imunosupresívna liečba, hormonálna a biologická liečba 	<ul style="list-style-type: none"> ↑ D-diméry, FDP ↑↔↓ Trombocyty, (trombocytopenia zriedkavejšia) ↓ lymfocyty ↓ TFPI ↑ cytokiníny (IL-6) ↑ PT, aPTT (mierne predĺžené) 	<ul style="list-style-type: none"> TEN (trombembolická choroba) - akútna pľúcna embólia Akútne koronárne syndróm Trombotická CMP Systémová trombembólia Diseminovaná intravaskulárna koagulopatia (DIC)

endotelu a následne vyšším rizikom venózných trombotických a tromboembolických komplikácií. Čo výrazne zvyšuje mortalitu. Uvádá sa, že u 25 % kriticky chorých pacientov s COVID-19 sa vyvinie venózný tromboembolizmus a 40 % z nich umrie (23). Ťažké formy infekcie SARS-CoV-2 postihujúce primárne pľúcny parenchým vykazujú laboratórne abnormality vo vzťahu ku krvotvorbe a hemostáze. Prítomnosť aktivovanej koagulačnej kaskády pri infekcii SARS-CoV-2 má špecifické označenie: **koagulopatia asociovaná s COVID-19** (CAC). Súhrn rizík a laboratórnych nálezov pri tomto je zobrazený v nasledujúcej tabuľke 4.

Hemostatická dráha je jednou zo základných zložiek vrodenej imunity. Proces hemostázy má pri infekčných ochoreniach protektívnu funkciu. Koncentraciou antimikrobiálnych bunkových elementov v oblasti zápalu pomáha lokalizovať zápalový proces a zabraňuje jeho šíreniu v organizme (24). V situácii závažných infekcií ako je to napr. pri sepe, dochádza k dysregulácii koagulačnej kaskády s hyperaktiváciou koagulačnej cesty, ktorej výsledkom je vznik konzumpčnej koagulopatie, ktorá sa prejavuje ako diseminovaná intravaskulárna koagulopatia (DIC). Existuje niekoľko teórií o základných mechanizmoch rozvoja DIC pri septických stavoch. Dôležitú úlohu zohrávajú bakteriálne polyfosfáty aktivujúce krvné doštičky, endotelová expresia tkanivového faktora z dôvodu ich vystavenia cytokinóm a tvorba extracelulárnych pascí neutrofilov (NETs).

Patofyziológia vzniku trombózy u COVID-19:

Klasická Virchowova triáda vzniku trombózy zahŕňa stázu, hyperkoagulačný

stav a endotelálne poškodenie. Väčšina pacientov s COVID-19 vykazuje kombináciu všetkých troch faktorov. Infekcia SARS-CoV-2 je pri závažnom priebehu spojená so systémovou zápalovou odpoveďou, ktorá spôsobuje narušenie rovnováhy v prokoagulačných a antikoagulačných mechanizmoch hemostázy.

Imunitná odpoveď indukovaná SARS-CoV-2 infekciou má dve fázy. Počas inkubačnej doby a včasného symptomatického štádia vzniká špecifická imunitná odpoveď, cieľom ktorej je eliminovať vírus a zabrániť progresii ochorenia do pľúcneho štádia. SARS-CoV-2 sa však predilekčne šíri do dolných dýchacích ciest, čo je podmienené vysokou koncentráciou ACE-2 receptorov na pneumocytoch 2. typu. Pľúcna fáza je charakterizovaná poklesom vírusovej replikácie a vírusovej nálože, ale s masívnym uvoľnením prozápalových cytokínov a tvorbou pľúcnych infiltrátov. Vznikajúce zápalové cytokíny (IL-6, IL-8, TNF α) potencujú apoptózu buniek v pľúcach, pečeni, obličkách a ďalších tkanivách, čo ďalej aktivuje koaguláciu s rozvojom multiorgánovej dysfunkcie. Výsledkom je generalizovaná vaskulitída malých ciev s masívnou mikrotrombotizáciou. Tieto mechanizmy vedú pri sepe k vzniku diseminovanej intravaskulárnej koagulopatie. U pacientov postihnutých závažnou formou COVID-19 vzniká klinická komplikácia vo forme trombózy a nie krvácania, ktoré je typické pre dekompenzovaný syndróm diseminovanej intravaskulárnej koagulopatie. V prípade CAC je v porovnaní s DIC, prítomná vysoká koncentrácia fibrinogénu a koagulačného faktora VIII, čo nesvedčí pre prebiehajúcu konzumpciu. Pre pacientov s pľúcnou formou COVID-19 nie je typická ani závažná trombocytopenia (25).

Pri tvorbe lokálneho protokolu liečby u kriticky chorých pacientov, autori vychádzali z troch kľúčových bodov patogenézy závažnej pľúcnej formy COVID 19:

Hyperinflamácia (cytokínová búrka) – je potrebné si uvedomiť, že za štádium organizovanej pneumónie ako aj poškodenie ostatných orgánov, je zodpovedný narušený imunitný systém, ktorého bunky poškodzujú pľúca, srdce a ostatné orgány. Je všeobecne akceptovaná teória, že SARS-CoV-2 spôsobuje aberantnú aktiváciu T lymfocytov a makrofágov, výsledkom ktorej je vznik cytokínovej búrky. Pitevné nálezy preukázali minimálne vírusové cytopatické poškodenie, čo viedlo k záverom, že hostiteľa zabíja skôr imunitná odpoveď hostiteľa ako samotný vírus.

Hyperkoagulačný stav - dysregulovaný imunitný systém poškodzuje endotel a aktivuje zrážanie krvi, čo spôsobuje tvorbu mikro a makrotrombov. K aktivácii zrážania môže dochádzať priamo v dôsledku zvýšenej expzie faktora Xa, ako aj v dôsledku poškodenia endotelu pri uvoľňovaní veľkých agregátov von Willebrandovho faktora. ACE-2 receptory sú prítomné aj na krvných doštičkách, čo môže prispieť k ich ďalšej masívnej agregácii. Tieto krvné zrazeniny zhoršujú prietok krvi. Je potrebné poznamenať, že trombotická mikroangiopatia je predominantne zameraná na pľúcnu a mozgovú cirkuláciu.

Závažná hypoxémia – organizovaná pneumónia spolu s mikrotrombózou v pľúcnej cirkulácii závažne poškodzuje transport kyslíka na alveolokapilárnej membráne výsledkom čoho je oxigenačné zlyhanie s výrazným zhoršením V/Q pomeru.

Vo svetle vyššie uvedených poznatkov, hlavným problémom bol pri spracovaní nášho protokolu prístup k intenzite antikoagulačnej liečby. V súčasnej dobe nie je jasné, aká intenzita antikoagulácie je u pacientov bez dokázanej hlbkej žilovej trombózy alebo pľúcnej embólie optimálna. Napriek tomu, že prevencia tromboembolie antikoaguláciou v terapeutickom režime vo svetle súčasných poznatkov nie je podporená spoľahlivými údajmi z klinických štúdií, sme sa rozhodli, že markerom rozho-

dovania sa pre aplikáciu LMWH v profylaktickom alebo terapeutickom režime je hladina D-diméru (2mg/l), s následným dosiahnutím cieľových hodnôt antiXa. Tab. V prípade predpokladu problematickeho vstretávania LMWH prechádzame na nefrakcionovaný heparín s dosiahnutím cieľových hodnôt aPTT.

Na základe toho sa autorom ako kľúčová intervencia javila antikoagulačná a antiagregačná liečba. Jednak ako prevencia tromboembolizmu (základná intervencia u všetkých pacientov hospitalizovaných na jednotkách intenzívnej medicíny bez ohľadu na diagnózu), ale zároveň ako redukcia tvorby mikrotrombov v pľúcnom riečisku a následne zlepšenie resp. zabránenie ďalšieho zhoršovania V/Q pomeru. Dostupné odporúčania však v prístupe k antikoagulačnej liečbe, nie sú konzistentné (27).

Typické hematologické abnormality prítomné v nálezoch pacientov na pracovisku autorov sú: vysoká hladina D dimérov a fibrinogénu. Trombocytopeniu zaznamenali len u malej skupiny pacientov (u ktorých bola v predchorobí malignita). PT a aPTT bývajú v norme alebo mierne znížené a hladina ATIII bez patologickej odchýlky. V prvých mesiacoch pandémie autori u pacientov zvolili profylaktický režim LMWH. Podávaný bol nadroparín s monitorovaním antiXa. Napriek eskalácii dávky sa nedarilo dosiahnuť cieľovú hodnotu antiXa okolo 0,4 IU/ml a dochádzalo k ďalšej elevácii D dimérov. Preto aj vzhľadom na sekčné nálezy pacientov z pracoviska autorov (s nálezmi trombov) a vysokých hodnôt D-dimérov ako nepriaznivého prognostického faktora bol postup prehodnotený. V štúdiách sa ukazuje tendencia smerom k redukcii mortality u tých ventilovaných pacientov, ktorí dostávali terapeutickú antikoaguláciu (4). V rôznych odporúčaniach sa stále častejšie objavuje tento prístup k podávaniu LMWH. Marik a spol. napríklad považuje za hladinu D-diméru, od ktorej je potrebná terapeutická antikoagulácia na úrovni 3 až 5-násobku normy antiXa resp. ak má D-dimér stúpajúcu tendenciu (5).

Ako marker rozhodovania sa pre profylaktický alebo terapeutický režim autori zvolili hladinu D-diméru 2 mg/l. Pri jeho vyšších hodnotách bola eska-

lovaná antikoagulácia s prechodom na terapeutický režim s cieľovou hodnotou antiXa 0,8-1 IU/ml. Zároveň bol prechod na aplikáciu enoxaparínu. Hladina D-dimérov a antiXa je monitorovaná denne až do stabilizácie hodnôt. Pri zmene dávkovania, parameter antiXa sa hodnotí až po troch podaných dávkach LMWH. Napriek intenzívnej antikoagulačnej liečbe autori zaznamenali krvácavé komplikácie len u jedného pacienta. V tomto prípade išlo o hematúriu, avšak pacient bol na duálnej antiagregačnej liečbe.

COVID infekcia spôsobuje výraznú aktiváciu trombocytov, čo prispieva k závažnému protrombotickému stavu a zvýšenej zápalovej odpovedi (4). Aj keď v súčasnosti nie je všeobecne odporúčaný, aspirín by mohol byť efektívny v prevencii tvorby krvných zrazenín u pacientov s týmto ochorením (5). V štúdií bolo užívanie aspirínu v prvých 24 hodinách od prijmu alebo v období 7 dní pred začiatkom hospitalizácie, spojené so signifikantne nižšou potrebou UPV, prijatia na ICU a nižšou nemocničnou mortalitou, no nie s poklesom trombózy (28). Preto sa stal anopyrín súčasťou aj terapie na domácom oddelení autorov za stanovených podmienok.

V nasledujúcej tabuľke (tabuľka 5) je uvedený lokálny prístup podľa protokolu k problematike antikoagulácie a antiagregácie.

Cirkulácia

Na posúdenie **stavu volémie** je vzhľadom na obmedzené zdroje a technické vybavenie počas pandémie COVID-19, vhodné používať jednoduché dynamické metódy: test pasívneho zdvihnutia dolných končatín (passive leg rising test), variáciu vývrhového objemu alebo pulzového tlaku (tlakovej amplitúdy – teda variáciu rozdielu medzi systolickým a diastolickým tlakom). Ako vhodné parametre sa taktiež javia kolapsibilita a distenzibilita dolnej dutej žily, monitorovanie hladiny (klírens) laktátu, kapilárny návrat a teplota kože (17). Odhad volemičného stavu podľa statického parametru ako je centrálny venózný tlak (CVT), je pri jeho zvýšených hodnotách nespoľahlivý. Situáciu navyše sťažuje aj okolnosť používania vyšších hodnôt PEEP pri invazívnej UPV. V jednej malej štúdií a zistilo, že zvýšenie PEEP o 5

cmH₂O vedie k vzostupu CVT o približne 2,5 cmH₂O (t. j. približne 1,9 mmHg) (29). Tekutinový manažment na základe uvedených dynamických parametrov a klírensu laktátu, viedol u neCOVIDových kriticky chorých pacientov k zníženiu mortality, skráteniu dĺžky hospitalizácie na OAIM a trvania UPV (30,31).

Tekutinový manažment:

Adekvátna tekutinová resuscitácia znižuje mortalitu pacientov, skracuje ich pobyt na OAIM, vrátane skrátenia dní na UPV. Odporúča sa zaistiť a udržiavať euvolemiu. Prednosť oproti liberálnemu prístupu ma konzervatívny tekutinový manažment (17). U pacientov s COVID-19 predstavuje správny tekutinový manažment veľkú výzvu. Pacienti sú často hypovolemickí. Na druhej strane poškodená alveolo-kapilárna membrána predisponuje pacientov s ťažkou formou COVID-19 pneumónie k úniku tekutiny do parenchýmu pľúc a k vzniku pľúcneho edému, čo zhorší už aj tak znížený prestup kyslíka do cirkulácie. Agresívna tekutinová resuscitácia nie je preto všeobecne vhodná.

Prevalencia šoku u pacientov s COVID-19 je podľa dostupných údajov značne variabilná (od 1 % až 35 %) (32), je vyššia v prípade kriticky chorých pacientov hospitalizovaných na OAIM (20 až 35 %) (33). Šok u pacientov s COVID-19 môže byť spôsobený hypovolémiou, poškodením myokardu, sepsou, pľúcnou embóliou alebo ich kombináciou. Napriek cytokínovej búrke nie je vazodilatačný šok pri nekomplikovanom COVID-19 častý (ak však nejde o komplikáciu v dôsledku bakteriálnej sepsy). Predpokladá sa, že je to v dôsledku toho, že TNF-alfa, ktorý je potrebný na vznik vazodilatačného šoku, je iba minimálne zvýšený (5).

Hypovolémia môže byť spôsobená celkovou dehydratáciou organizmu pri vysokej horúčke, potení a zrýchlenom dýchaní (pacient dýcha aj ústami). Hypovolémia sa „demaskuje“ po rýchlom úvode potrebnom na intubáciu a pri sedácii. Príjem tekutín sa môže znížiť aj v dôsledku sprievodných príznakov ako je gastroenteritída. Náchylnejší na rozvoj šoku sú geriatrickí pacienti a pacienti s komorbiditami (diabetes, KVS ochorenia) (34).

Na tekutinovú liečbu kriticky chorých pacientov sa odporúča používať **balansované kryštaloidné roztoky** (17,35).

Tabuľka 5: Referenčné rozmedzie pre liečbu COVID

anti-Xa	profylaktická dávka: 0,4 – 0,5 IU/ml	Cave! anti-Xa hodnotí najskôr po stabilizácii hladín – to znamená po 2 až 3 dávkach LMWH terapeutickú dávku podávať, ak sú D-diméry >2 mg/l LMWH podávať aj pri trombocytopénii, pokiaľ počet trombocytov nie je $\leq 30 \times 10^9/l$
	terapeutická dávka: 0,8 – 1,0 IU/ml (pri používaní 2x denne)	

Ak je predpoklad problematického vstrebávania LMWH (napr. nutná výrazná cirkulačná podpora, resp. potreba dvojkombinácie vazopresorov a pokles klírensu Cr pod 15 ml/min), prejsť na kontinuálny i.v. nefrakcionovaný heparín – nasycovacia dávka 80 j/kg, udržiavacia dávka 18 j/kg/hod (maximálne 2000 j./hod). Kontrolu vykonávať pomocou merania aPTT každých 4-6 hod., po stabilizácii hladín raz za 12-24 h hod. Cieľové hodnoty aPTT 55-70 s (1,6-2,3 APTT-R).

Anopyrín podávať 100 mg/deň (pozor pri renálnej insuficiencii a nepodávať pri trombocytopénii $<150 \times 10^9/l$) – pri zvýšenej agregabilite TR, vždy pri trombocytoch nad $300 \times 10^9/l$

Roztoky hydroxyetylškrobu sa u pacientov so sepsou a septickým šokom zakažuje podávať, roztoky želatíny a dextransu nie sú taktiež vhodné.

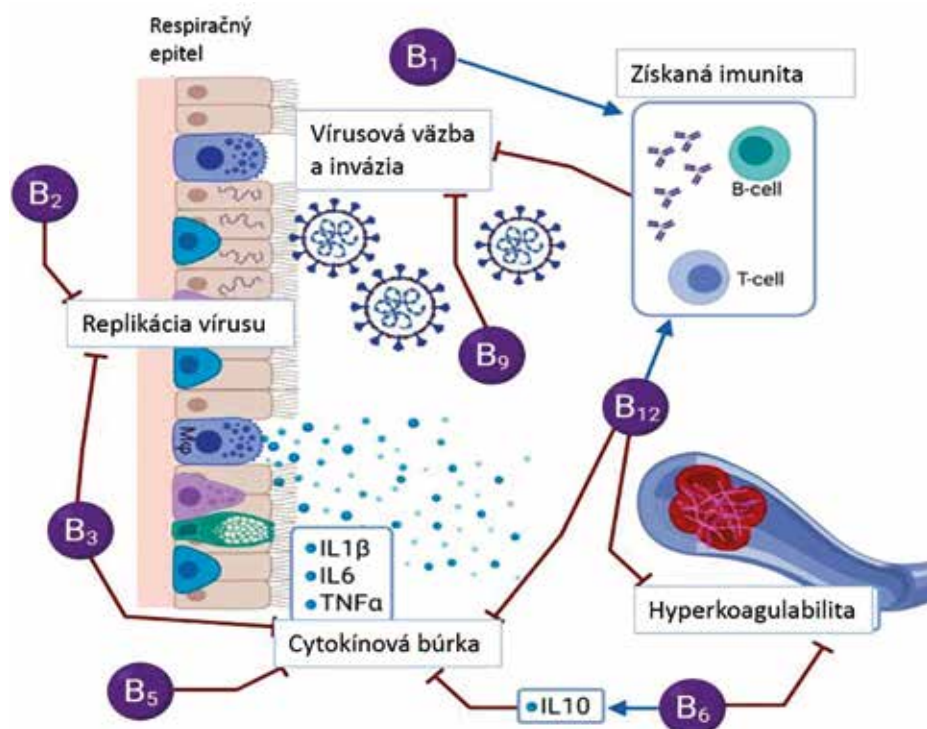
U pacientov v šoku sa navrhuje udržiavať MAP >60 až 65 mmHg (17). Ak sa tento cieľ nepodarí dosiahnuť pri tekutinovej liečbe, nasadzuje sa včasne ako vazopresor prvej voľby katecholamín **noradrenalín**. V metaanalýze klinických štúdií kriticky chorých pacientov sa nepreukázalo, že použitie vyššej cieľovej hodnoty MAP oproti uvedenej vedie k zníženiu mortality kriticky chorých pacientov (36). Pri dávke noradrenalínu nad 0,2 – 0,3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ je vhodné pridať **vazopresín** (0,01 až 0,03 IU/min). Dopamín sa v prípade dostupnosti noradrenalínu neodporúča používať, a to ani v „renoprotektívnych“ dávkach. Výhodou vazopresínu je, že pri jeho aplikácii nedochádza k takej pľúcnej vazokonstrikcii ako pri používaní samotného noradrenalínu s výhodným výsledným efektom pre ventiláciu pacienta (2). V prípade dokázanej akútne vzniknutej ťažkej myokardiálnej dysfunkcie je odporúčaná aplikácia **dobutamínu** (17). Na podporu účinku katecholamínov sa pri septickom šoku používajú kortikosteroidy v stresovej dávke, t. j. 200 mg hydrokortizónu denne alebo ekvivalentnej dávky iného kortikosteroidu. **Diuretiká** by sa nemali používať, pokiaľ u pacienta nie sú prítomné známky preťaženia tekutinami.

Myokardiálne poškodenie sa popisuje u 23 % kriticky chorých COVID-19 pacientov (37). Čo predstavuje aj riziko ľahšieho vzniku pľúcneho edému po tekutinovej náloži. Zvýšenie hladiny troponínu je časté (najmä vysoko senzitivného troponínu). Ide o silný prediktor mortality. U pacientov, ktorí neprežijú, troponín stúpa stabilne od 4. dňa (38). Potenciálne

príčiny elevácie troponínu u pacientov s COVID-19 sú:

- myokardiálne poškodenie (elevácia troponínu bez EKG alebo ECHO nálezu, ktoré by svedčilo pre ischémiu myokardu)
- typ I infarktu myokardu (napr. ruptúra plaku) – je pravdepodobne najmenej častá príčina
- typ II infarktu myokardu (stresový IM)
- stresová kardiomyopatia (Takotsubo)
- vírusová myokarditída.

Cieľom vyšetrení by malo byť posúdenie EKG zmien, ECHO nálezu a celkový klinický kontext. Vo väčšine prípadov nebude potrebná špecifická terapia, ako to býva pri akútnom koronárnom syndróme (aj čo sa týka perkutánnej koronárnej intervencie). **Kardiomyopatia** môže prebiehať aj fulminantne a rozvinúť sa aj v neskoršom období, keď sa už pacient zotavuje, resp. zotavil z respiračného zlyhania. Kardiogénny šok je podľa niektorých autorov podstatnou príčinou smrti (7 až 33 % úmrtí) (37). Nie je jasné, či vzniká v dôsledku niektorého typu kardiomyopatie alebo dysfunkcie myokardu pri systémovom zápale. Palpitácie sa vyskytujú podľa jednej malej štúdie u 7 % pacientov (39). Podľa iného zdroja je **arytmia** prítomná u 17 % pacientov (37). Kauzálnu súvislosť s vírusovou infekciou nie je možné jednoznačne potvrdiť (arytmia môže byť dôsledkom systémového zápalu, metabolických príčin a pod.). Na pracovisku autorov zaznamenali tendenciu niektorých pacientov k rozvoju **závažnej bradykardie** (podiel môže mať aj hlboká analgosedácia s vysokými dávkami opioidov). Výskyt bradykardie u pacientov s ťažkým priebehom COVID-19 sa popisuje aj v literatúre (40,41). Predpokladá sa, že k nej vedie skôr kardiálna dysautómia a vágová hyperaktivita než samotné postihnutie sinoatriálneho uzla (41).

Obrázok 2. Zhrnutie účinkov vitamínov skupiny B u pacientov s COVID-19 (42)

Vitamíny

Použitie **vitamínov skupiny B** sa uvádza vo viacerých štúdiách u pacientov s COVID-19 (42,43,44,45). Sumár účinkov je zhrnutý na nižšie uvedenom obrázku (obrázok 2). Vitamín B pomáha nielen vytvárať a udržiavať zdravý imunitný systém, ale môže potenciálne predchádzať príznakom, znižovať prejavy COVID-19 alebo liečiť infekciu SARS-CoV-2 (42). Zlý stav výživy vedie k predispozícii na infekcie. Vitamíny skupiny B modulujú imunitnú odpoveď znižovaním prozápalových cytokínov a zápalovej odpovede, potláčajú respiračné a gastrointestinálne príznaky, taktiež zabraňujú hyperkoagulácii. Vedú k potenciálnemu zlepšeniu výsledkov a skráteniu doby pobytu v nemocnici u pacientov s COVID-19. Tiamín má ochranný účinok pred cytokínovou búrkou, navrhuje sa používať ho v dávke 200 mg každých 12 hodín u kriticky chorých s týmto ochorením (5).

Vitamín C (kyselina askorbová) je vitamín rozpustný vo vode, o ktorom sa predpokladá, že má priaznivý vplyv na pacientov s ťažkým až kritickým priebehom ochorenia. Je to antioxidant a zametač voľných radikálov, ktorý má protizápalové vlastnosti, ovplyvňuje bunkovú imunitu a vaskulárnu integritu, slúži ako kofaktor pri tvorbe endogénnych catecholamínov (46,47).

Vitamín C má v kombinácii s kortikosteroidmi synergický silný protizápalový účinok (5). Keďže potreba vitamínu C môže byť v stavoch oxidačného stresu zvýšená, jeho suplementácia bola prínosná pri mnohých ochoreniach, vrátane závažných infekcií a sepsy. Pretože vážny priebeh COVID-19 môže spôsobiť sepsu a syndróm akútnej respiračnej tiesne (ARDS), študuje sa potenciálna úloha vysokých dávok vitamínu C pri zmierňovaní zápalu a poškodenia ciev u pacientov s COVID-19.

Aktuálne nie sú k dispozícii dostatočné údaje na vytvorenie odporúčaní v prospech, ani proti použitiu vitamínu C na liečbu COVID-19 u kriticky chorých pacientov (12). Ak sa však aplikujú, tak v dávkach do 3 g každých 6 hodín. Ako súčasť záchranej terapie sa navrhuje použiť megadávky do 25 g vitamínu C denne (5).

Vitamín D je rozhodujúci pre metabolizmus kostí a minerálov. Receptor vitamínu D je exprimovaný na imunitných bunkách, ako sú B-lymfocyty, T-lymfocyty a bunky prezentujúce antigén. Pretože tieto bunky môžu syntetizovať aktívny metabolit vitamínu D, má tento vitamín tiež potenciál modulovať vrodené a adaptívne imunitné reakcie (48).

Nedostatok vitamínu D (definovaný ako sérová koncentrácia 25-hydroxycholecalciferolu ≤ 20 ng/ml) je bežný.

V USA ide najmä o osoby hispánskeho pôvodu a čiernej rasy. Tieto skupiny sú nadmieru zastúpené medzi prípadmi COVID-19 v USA. Nedostatok vitamínu D je tiež častejší u starších pacientov a pacientov s obezitou a hypertenziou. Tieto faktory boli spojené s horšou prognózou pacientov s COVID-19. V pozorovacích štúdiách bola nízka hladina vitamínu D spojená so zvýšeným rizikom komunitnej pneumónie u starších dospelých (49). Suplementácia vitamínu D môže zvyšovať hladinu T-regulačných lymfocytov u zdravých jedincov a pacientov s autoimunitnými ochoreniami. Môže tiež zvyšovať aktivitu týchto lymfocytov (47). V metaanalýze randomizovaných klinických štúdií sa ukázalo, že suplementácia vitamínu D chráni pred akútnou infekciou dýchacích ciest (50). V dvoch randomizovaných, dvojito zaslepených, placebo kontrolovaných štúdiách, podávanie vysokých dávok vitamínu D kriticky chorým pacientom s nedostatkom vitamínu D (avšak nie COVID-19) neznížilo dĺžku pobytu v nemocnici, ani úmrtnosť v porovnaní s placebo (51,52). Vysoké hladiny vitamínu D môžu spôsobiť hyperkalciémiu a nefrokalciózu (53).

Význam suplementácie vitamínu D v prevencii alebo liečbe COVID-19 nie je známy. Zdôvodnenie používania vitamínu D je z veľkej časti založené na imunomodulačných účinkoch, ktoré by potenciálne mohli chrániť pred infekciou COVID-19 alebo znižovať závažnosť ochorenia. V súčasnosti prebiehajú alebo sa plánujú viaceré pozorovacie štúdie hodnotiace prínos vitamínu D pri prevencii a liečbe COVID-19. V profylaxii je možné použiť vitamín D3 1 000 až 3 000 IU/deň. Odporúčaná denná dávka je 800 až 1 000 IU/deň. Bezpečná denná hranica najvyššej dávky je pravdepodobne do 4 000 IU/deň (5). Nedostatok vitamínu D sa spája so zvýšeným rizikom získania COVID-19 a úmrtia na túto chorobu (4). Suplementácia vitamínu D sa preto môže ukázať ako efektívny a lacný zásah na zníženie dopadu tejto choroby, najmä u zraniteľnej populácie (starší, černosi, obézni a obyvatelia oblasti nad 45° zemepisnej šírky). Zdá sa, že vitamín D má väčší význam v profylaxii než pri liečbe pacientov s COVID-19 (5). Dáta poukazujú na to, že prevalencia nedostatku vitamínu D je

u starších pacientov na úrovni 40 až 100 %. Pri infekcii sa jeho potreba ešte zvyšuje. V minulosti bola preto istý čas rachitída považovaná za infekčné ochorenie (54).

Zvýšené koncentrácie intracelulárneho **zinku** účinne inhibujú replikáciu mnohých RNA vírusov (55). Bolo preukázané, že zinok zvyšuje cytotoxicitu a indukuje apoptózu, ak sa používa in vitro so zinkovým ionofórom (napr. chlorochínom). Ukázalo sa tiež, že chlorochín zvyšuje intracelulárnu absorpciu zinku in vitro (56). V súčasnosti sa skúma vzťah medzi zinkom a COVID-19, vrátane toho, ako nedostatok zinku ovplyvňuje závažnosť COVID-19 a či suplementácia zinku môže zlepšiť klinické výsledky. Hladiny je ťažké presne merať, pretože zinok je distribuovaný ako zložka rôznych proteínov a nukleových kyselín (57). V klinických štúdiách sa v súčasnosti hodnotí suplementácia zinku samotného alebo v kombinácii s hydroxychlorochínom na prevenciu a liečbu COVID-19. Optimálna dávka zinku na liečbu COVID-19 nie je stanovená. Odporúčaná denná dáva pre elementárny zinok je 11 mg denne pre mužov a 8 mg pre negravidné ženy. Dávky použité v registrovaných klinických štúdiách pre COVID-19 sa líšia, s maximálnou dávkou síranu zinočnatého 220 mg (50 mg elementárneho zinku) aplikovaného 2-krát denne.

Dlhodobá suplementácia zinku môže spôsobiť nedostatok medi s následnými reverzibilnými hematologickými defektmi (anémia, leukopénia) a potenciálne ireverzibilnými neurologickými prejavmi (myelopatia, parestézie, ataxia, spasticita) (58,59). Suplementácia zinku už po dobu 10 mesiacov je spojená s deficitom medi (60). Okrem toho môže perorálny zinok znižovať absorpciu liekov viažucich sa na polyvalentné kationy. Pretože sa nepreukázalo, že by zinok mal klinický prínos a mohol by byť škodlivý, panel expertov odporúča nepoužívať vyššie uvedenú suplementáciu zinku na prevenciu COVID-19, s výnimkou klinického skúšania. Neexistujú dostatočné údaje na odporúčanie pre alebo proti použitiu zinku na liečbu pacientov s COVID-19 (12).

Antibiotická liečba

Hlavné ciele antibiotickej politiky na ICU v súvislosti s pandémiou SARS-CoV-2 zostávajú nezmenené:

- racionálna preskripcia antibiotickej liečby ako základný pilier prevencie rozvoja antimikrobiálnej rezistencie u ventilovaných pacientov s predpokladom predĺženia pobytu na jednotkách intenzívnej starostlivosti ako rozhodujúci bod u pacienta prijatého s COVID-19.
- minimalizácia toxicity: samostatný problém, ktorý je podmienený kombinovaným užívaním antivirov a antibiotík s potenciováním závažných vedľajších a nežiadúcich účinkov.
- zlepšený „outcome“ vzhľadom na vysokú mortalitu pacientov s COVID-19.

V súvislosti s pandémiou, sú stratégie antibiotickej politiky, ktoré boli odporúčané a implementované v posledných desaťročiach ignorované. A to aj napriek medzinárodným usmerneniam a odporúčaniam, ktoré vychádzajú zo skúsenosti a poznatkov s inými vírusovými ochoreniami (napr. chrípka a iné koronavírusové infekcie). Incidencia bakteriálnych superinfekcií na jednotkách intenzívnej starostlivosti je v týchto prípadoch len okolo 14 %. Napriek tomu, že neexistujú dôkazy o tom, že bakteriálna superinfekcia je hlavným problémom pacientov prijatých na ICU, je empirické podávanie ATB veľmi rozšírené. Naopak existujú presvedčivé dôkazy, že rozhodujúcu úlohu v závažnosti ochorenia má zápalová odpoveď. Bakteriálna pneumónia vzniká v určitom časovom odstupe od prijatia na ICU s klinickým a mikrobiologickým obrazom neskorej ventilátorovej pneumónie. Podľa posledných meta-analýz je výskyt koinfekcií u pacientov s COVID-19 iba 3,5 %, pričom 14 % z nich vzniká v neskoršom štádiu. Incidencia všetkých bakteriálnych a mykotických infekcií u kriticky chorých pacientov je približne 8 %. Koinfekcia je definovaná ako podozrenie na bakteriálnu pneumóniu u COVID-19 pacientov do 48 až 72 hodín od vzniku ochorenia. Bakteriálna pneumónia vznikajúca po tomto časovom intervale sa označuje ako sekundárna infekcia (61,62).

Empirická ATB liečba pri potvrdenej alebo vysoko pravdepodobnej infekcii SARS-CoV-2 pri miernom alebo stredne ťažkom priebehu nie je odporúčaná. Pri ťažkom stave ochorenia a u pacientov vyžadujúcich ventilačnú

podporu sa odporúča skôr začatie empirickej ATB terapie (ide o stredne silné odporúčanie so slabými dôkazmi). Tento prístup je odôvodnený hlavne v prípadoch prítomnosti klinického podozrenia (napr. novovzniknuté infiltráty alebo nástup teploty po jej predchádzajúcom poklese). Pred začatím empirickej ATB liečby by sa mal odobrať materiál na mikrobiologické vyšetrenie (silné odporúčanie, silné dôkazy). Po mikrobiálnom odbere a potrebe rýchlej reakcie v smere zmeny ATB terapie myslieť na možnosť telefonického konzultácie s mikrobiologickým laboratóriom a zistenia mikroskopického nálezu (G+ /G-). Pri aplikovanej empirickej antibiotickej liečbe je nutné ju denne prehodnocovať a v prípade potreby deeskalovať (16). Tento prístup je dôležitý z pohľadu minimalizovania nežiaducich účinkov a zbytočnej ATB liečby (12). Liečba antibiotikami by mala byť vo všeobecnosti čo najkratšia ako je možná (5 až 7 dní) (4). Sú nedostatočné dáta na podporu empirickej širokospektrálnej antibiotickej terapie pri absencii inej indikácie (12). Je potrebné si uvedomiť, že väčšina pacientov s ťažkým stavom spôsobenom COVID-19 má elevovanú hodnotu CRP, no normálne hladiny prokalcitonínu. Samozrejme, ak už nejde o baktériovú superinfekciu (7).

Na rozvoji sepsy má zvyčajne podiel bakteriálna alebo fungálna superinfekcia. V terapii je indikovaná včasná cielená (pri nedostupnosti kultivačných vyšetrení empirická) antimikrobiálna liečba, snaha o odstránenie zdroja sepsy, vrátane kontroly a eventuálnej výmeny invazívnych vstupov a dodržiavanie zásad balíčka Surviving Sepsis Campaign (19). V skorších odporúčaní pre liečbu COVID-19 bol uvedený azitromycín aj pre jeho udávané antivirové vlastnosti. Výsledky UK RECOVERY trial však ukazujú, že jeho použitie je bez klinického benefitu a nemá sa používať, ak nie je iná indikácia (4,63).

Na pracovisku autorov na základe lokálnej mikrobiologickej situácie a miery rezistencie zvolili pre empirickú antibiotickú liečbu v prvej línii ampicilín/sulbaktám (resp. levofloxacin pri alergii na penicilín). Denne sa potreba antibiotickej liečby prehodnocuje na základe

klinických a laboratórných parametrov. Za veľký problém považujú antibiotickú liečbu zahájenú ešte pred prijatím na OAIM, kedy už vstupné mikrobiologické nálezy boli charakteristické vysokou mierou multirezistentných G-kmeňov (išlo najmä o nález *Klebsiella pneumoniae* v spúte). Taktiež mali početné záchyty kvasiniek a aspergilová infekcia bola zachytená v štyroch prípadoch. V rovnakej početnosti sa objavila aj klostrídiová enterokolitída. Autori predpokladajú, že v súvislosti so sekundárnymi prevozmami pacientov medzi nemocnicami z kapacitných dôvodov pre aktuálne zhoršenú epidemiologickú situáciu, bude narastať výskyt rezistentných kmeňov baktérií.

Poznámky k farmakologickej liečbe

V súčasnosti neexistuje žiadne jednotlivé samostatné „zázračné“ liečivo na terapiu COVID-19. Skôr ide o viacero látok, o ktorých sa diskutuje, či prebiehajú klinické štúdie. Nižšie uvádzame viaceré z nich. Antivírusová terapia má väčší efekt v skorej fáze choroby, zatiaľ čo imunosupresívna, resp. antiinflamačná liečba je účinnejšia v neskoršom štádiu (4).

Dexametazón v dávke 6 mg i.v. po dobu 10 dní sa odporúča na základe výsledkov štúdie Recovery. Tento glukokortikoid redukuje mortalitu u tých pacientov, ktorí potrebujú kyslíkovú suplementáciu (6).

Marik a spol. odporúčajú v starostlivosti o kriticky chorých uprednostniť metylprednizolón v dávke 40 mg/12 hod i.v. (5). Na základe vlastného protokolu autori podávajú dexametazón počas celého pobytu, ak nie sú prítomné kontraindikácie. Veľa nádejí sa v poslednom čase vkladá do **ivermektínu**. Tento liek je antiparazitikum, ktoré má aj veľmi silné antivírusové a protizápalové vlastnosti proti SARS-CoV-2. Ukazuje sa jeho pozitívny účinok v profylaxii, inkubačnej dobe, symptomatickom štádiu i neskoršej pľúcnej fáze ochorenia. Dávkovanie tejto perorálnej látky v kritickom stave je nasledovné: 0,2 mg/kg 1. a 3. deň; prípadne opakovať na 5. a 7. deň, ak je slabá odpoveď na terapiu (5,64). **Melatonín** sa v množstve 10 mg na noc odporúča aj kvôli jeho antiinflamatórnemu efektu.

Tiež sa spomína v tejto indikácii podávanie statínov a famotidínu (5).

Nedávno celosvetovo výrazne propagovaný liek remdesivir, už WHO v súčasnosti neodporúča v žiadnom zo štádií ochorenia, či v rámci profylaxie. National Institutes of Health v USA áno, ak je potrebná kyslíková suplementácia, a to buď samostatne alebo v kombinácii so spomínaným dexametazónom (4). Ohľadom **aviptadilu**, čo je syntetický vazoaktívny intestinálny peptid s protizápalovými účinkami priamo v pľúcach, prebieha v USA 2. a 3. fáza klinických štúdií. Existuje v intravenózne i inhaláčnej forme (4,6).

Baricitinib je perorálny inhibítor Janusovej kinázy. FDA schválila už skôr jeho použitie na terapiu reumatoidnej artritídy (12) a aj jeho núdzové použitie pre COVID-19 (6). Prebiehajú ohľadom neho ešte klinické štúdie (5). Má teoretický antivírusový efekt v inhibícii závažného ARDS. Zabraňuje vstupu a infekcii pľúcnych buniek vírusom inhibíciou kinázy, ktorá reguluje endocytózu vírusu do pneumocytov typu dva. Taktiež moduluje inflamačnú odpoveď (12). Baricitinib v kombinácii s remdesivírom skracuje medián do zotavenia sa pacienta (7 dní) oproti remdisiviru s placebom (8 dní) a tiež znižuje mortalitu (4).

V otázke podávania plazmy rekonvalescentov ide zatiaľ o nízku úroveň dôkazov, neisté až nekonzistentné výsledky štúdií a zatiaľ nepostačujúce dáta pre klinickú prax (4,6). Ukazuje sa, že intravenózne podávané imunoglobulíny, ak sa použijú ako adjuvantná terapia v rámci 48 hodín od príjmu, môžu znížiť potrebu použitia UPV, čas hospitalizácie a aj 28-dňovú mortalitu (daná štúdia však mala viaceré limitácie) (4). Ak je nato prítomná indikácia, paracetamol aj ibuprofen sú pri uvedenom ochorení odporúčané. Napriek obavám, nie sú dostupné dáta o závažných nežiaducich príhodách u COVID-19 pacientov, ktorí užívali NSAID (napr. ibuprofen). Resp. nemali efekt na akútne poskytovanú zdravotnú starostlivosť, dlhodobé prežívanie a ani na kvalitu života. V otázke použitia probiotík sa objavujú dôkazy, že črevná dysmikrobiota zohráva rolu v patogenéze COVID-19. Môže ísť o doplnkový prístup

v prevencii a liečbe poškodenia alebo zápalu sliznice cez moduláciu črevného mikrobiómu. Je však potrebný ďalší výskum (4).

Záver

Uvedený článok bol skoncipovaný na základe dát, ktoré sú známe vo vedeckej obci k aktuálnemu dátumu jeho tvorby. Taktiež boli do neho zahrnuté informácie a postupy, ktoré sa uplatňujú na pracovisku autorov a lokálne sa ukazuje ich benefit v praxi.

Postupné zníženie úmrtnosti oproti prvým prípadom, bolo na pracovisku autorov pravdepodobne spôsobené viacerými faktormi. Pacienti sú aktuálne pri zhoršení klinického stavu konzultovaní z bežného infekčného lôžka s personálom oddelenia JIS alebo OAIM skôr, a teda sa dostanú k intenzívnej starostlivosti ešte v reverzibilnej fáze ochorenia. Taktiež bola intenzifikovaná antikoagulačná liečba (u väčšiny pacientov podávajú terapeutickú dávku) a zmenili predtým aplikovaný LMHW na enoxaparín, ktorý sa uvádza vo viacerých odporúčaniach (5). V oblasti ventilácie má podľa názoru autorov význam skorá pronačná poloha a popri samotnej protektívnej ventilácii pľúc, tolerancia nižších hodnôt saturácie O₂ u stabilných pacientov.

Čo sa týka ochranných pomôcok, prekonalí istý psychický blok a zracionalizovali ich používanie. Často namiesto overalu používajú chirurgický plášť. Z informácií zo zahraničia sa ukazuje, že väčší počet nozokomiálnych nákaz majú tie pracoviská, na ktorých je zabezpečená až „nadmieru komfortne“ ochrana zdravotníckeho personálu.

Zo širšieho pohľadu je istým pozitívom, okrem postupne šíriacej sa vakcinácie aj objavenie sa určitého pocitu súdržnosti a spriaznenosti u veľkého množstva zdravotníckych pracovníkov z rôznych krajín po celom svete. Početné webináre a online vzdelávacie platformy umožňujú výmenu názorov a vlastných medicínskych skúseností v tejto oblasti. Ide o isté zjednocovanie, prelínanie a znižovanie obrovských vzdialeností, čo by malo mať v konečnom dôsledku benefit aj pre samotného pacienta. Veríme, že tento efekt pretrvá aj do doby post-Covidovej.

Literatúra

1. <https://www.worldometers.info/coronavirus/coronavirus-cases/>
2. [https://bjanaesthesia.org/article/S0007-0912\(20\)30734-0/fulltext](https://bjanaesthesia.org/article/S0007-0912(20)30734-0/fulltext)
3. Grasselli G, Cattaneo E, Scaravilli V. Ventilation of coronavirus disease 2019 patients. *Current Opinion in Critical Care*. 2021 Feb 1;27(1):6-12. <https://doi.org/10.1097/MCC.0000000000000793>.
4. <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-us/3000168/pdf/3000168/Coronavirus20disease2020192028COVID-1929.pdf>
5. <https://covid19criticalcare.com/>
6. Berlin DA, Gulick RM, Martinez FJ. Severe Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 Dec 17;383(25):2451-2460. doi: 10.1056/NEJMcip2009575. Epub 2020 May 15. PMID: 32412710.
7. Kluge S, Janssens U, Welte T, et al. Recommendations for treatment of critically ill patients with COVID-19: Version 3 S1 guideline. *Anaesthesist*. 2020 Nov 27:1-11. doi: 10.1007/s00101-020-00879-3. Epub ahead of print. PMID: 33245382; PMCID: PMC7694585.
8. www.health.gov.sk/Zdroje?Sources/tlacove_spravny/coronavirus/SDTP-starostlivost-o-kriticky-chorych.pdf
9. Török P: Prednáška P-SILI. <https://www.covidvnmocnicich.sk/edukacne-materialy/>
10. Čandík, P. et al. Ventiláčna podpora vysokým prietokom plynov aplikovaným nazálne – High flow nasal ventilation (HFloNV). *Anestéziol. intenzívna med*. 2017; 6 (1): 11–14.
11. www.chirana.eu/partnerska-zona/stomatologicka-technika/preview-file/2019-07_aura_v-manual_sk-3716.pdf
12. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>
13. <https://medicalstaff.islandhealth.ca/sites/default/files/covid-19/management-and-treatment/rx-guidance/covid-high-flow-oxygen-recommendations-bccdc.pdf>
14. Li J, Fink JB, Ehrmann S. High-flow nasal cannula for COVID-19 patients: low risk of bio-aerosol dispersion. *Eur Respir J*. 2020 May 14;55(5):2000892.
15. Chiumello D, Chierichetti M, Tallarini F, et al. Effect of a heated humidifier during continuous positive airway pressure delivered by a helmet. *Crit Care*. 2008;12(2):R55. doi: 10.1186/cc6875.
16. Ueta K, Tomita T, Uchiyama A, et al. Influence of humidification on comfort during noninvasive ventilation with a helmet. *Respir Care*. 2013 May;58(5):798-804.
17. 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). *Intensive Care Med*. 2020;46(5):854-87.
18. Brusasco C, Corradi F, Di Domenico A, et al. Continuous positive airway pressure in Covid-19 patients with moderate-to-severe respiratory failure [published online ahead of print, 2020 Oct 8]. *Eur Respir J*. 2020;2002524. doi:10.1183/13993003.02524-2020.
19. Firment J, Záhorec R, Grochová M, Hudák V, Romanová L, Firment P, Turčan A, Hutňanová Z, Čučhráč L, Török P: Postupy pri starostlivosti o kriticky chorých pacientov s COVID-19. *Anestéziol. intenzívna med*. 2020;9(1):6-15.
20. Lamb CR et al. Use of Tracheostomy During the COVID-19 Pandemic. *CHEST* 2020; 158(4):1499-1514.
21. <http://www.chirana.eu/Dychacia-technika/preview-file/zvlhcovanie-19042020-4019.pdf>
22. Török P, Donič V, Firment J: *Zvlhcovanie_04012021_v.45_IPMVDcov.pdf* (covidvnmocnicich.sk)
23. Görlinger K, Dirkmann D, Gandhi A, Simioni P. COVID-19-associated coagulopathy and inflammatory response: what do we know already and what are the knowledge gaps? *Anesth Analg*. 2020;131:1324–1333.
24. Engelmann B, Massberg S. Thrombosis as an intravascular effector of innate immunity. *Nat Rev Immunol*. 2013;13(1):3445. doi:10.1038/nri3345.
25. Karetová D, Bultas J. Koagulopatie provázajúcej ťažšej formy koronavirové infekcie (COVID-19) – incidence trombotických komplikácií, jak jim predchádzat a jak je léčit. *Cor VASA* 2020;62(Suppl.1):22-26.
26. Review of the Emerging Evidence Supporting the Efficacy of Ivermectin in the Prophylaxis and Treatment of COVID-19 [FLCCC Alliance; Updated Dec. 7, 2020].
27. Thachil J. et al. *J Thromb Haemost*. 2020;18:2138-2144.
28. Chow JH., Khanna AK, Kethireddy, S, et al. Aspirin Use is Associated with Decreased Mechanical Ventilation, ICU Admission, and In-Hospital Mortality in Hospitalized Patients with COVID-19, *Anesthesia & Analgesia*: October 21, 2020 - Volume Publish Ahead of Print - Issue - doi: 10.1213/ANE.0000000000005292.
29. Shojaei M, Sabzghabaei A, Alimohammadi H, et al. Effect of Positive End-Expiratory Pressure on Central Venous Pressure in Patients under Mechanical Ventilation. *Emerg (Tehran)*. 2017;5(1):e1.
30. Bentzer P, Griesdale DE, Boyd J, et al. Will this hemodynamically unstable patient respond to a bolus of intravenous fluids? *JAMA*. 2016;316(12):1298-1309.
31. Pan J, Peng M, Liao C, et al. Relative efficacy and safety of early lactate clearance-guided therapy resuscitation in patients with sepsis: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(8):e14453.
32. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020 Apr 7;323(13):1239-1242.
33. Yang X, Yu Y, Xu J, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: A single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med*. 2020 Feb 24.
34. Fujikura Y, Kawano S, Kouzaki Y, et al. Mortality and severity evaluation by routine pneumonia prediction models among Japanese patients with 2009 pandemic influenza A (H1N1) pneumonia. *Respir Investig*. 2014; 52(5):280-7.
35. Semler MW, Self WH, Wanderer JP, et al. Balanced crystalloids versus saline in critically ill adults. *N Engl J Med*. 2018;378(9): 829-839.
36. Sarkar S, Singh S, Rout A. Mean arterial pressure goal in critically ill medical patients: a metaanalysis of RCT. *Chest* 158 (4), A336.
37. Ruan, Q., Yang, K., Wang, W. et al. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med* 46, 846–848 (2020).
38. Zhou F, Yu T, Du R, et al: Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: A retrospective cohort study. *Lancet* 2020; 395:1054–1062.
39. Liu K, Fang YY, Deng Y, et al. Clinical characteristics of novel coronavirus cases in tertiary hospitals in Hubei Province. *Chin Med J (Engl)*. 2020 May 5;133(9):1025-1031.
40. Amaratunga, E. A., Corwin, D. S., Moran, L., & Snyder, R. (2020). Bradycardia in Patients With COVID-19: A Calm Before the Storm?. *Cureus*, 12(6), e8599.
41. Larue J., De Jode P., Timsit JF., et al. Severe Bradycardia in Critically Ill Patients with COVID-19. *Circulation*. 2020;142:A17124.
42. Shakooh H, Freehan J, Mikkelsen K, et al. Be well: A potential role for vitamin B in COVID-19. *Maturitas* 2020.
43. Santos LM. Can vitamin B12 be an adjuvant to COVID-19 treatment? *GSC Biological and Pharmaceutical Sciences* 2020; 11.
44. Tan CW, Ho LP, Kalimuddin S, et al. Cohort study to evaluate effect of vitamin D, magnesium, and vitamin B12 in combination on severe outcome progression in older patients with coronavirus (COVID-19). *Nutrition* 2020; 80:1110-17.
45. Zhang P, Tsuchiya K, Kinoshita T, et al. Vitamin B6 prevents IL-1B protein production by inhibiting NLRP3 inflammasome activation. *J Biol Chem* 2020; 291:24517-27.
46. Wei XB, Wang ZH, Liao XL, et al. Efficacy of vitamin C in patients with sepsis: an updated meta-analysis. *Eur J Pharmacol*. 2020;868:172889.
47. Fisher BJ, Seropian IM, Kraskauskas D, et al. Ascorbic acid attenuates lipopolysaccharide-induced acute lung injury. *Crit Care Med*. 2011;39(6):1454-1460.
48. Aranow C. Vitamin D and the immune system. *J Investig Med*. 2011; 59(6): 881-886.
49. Lu D, Zhang J, Ma C, et al. Link between community-acquired pneumonia and vitamin D levels in older patients. *Z Gerontol Geriatr*. 2018;51(4):435-439.
50. Martineau AR, Jolliffe DA, Hooper RL, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ*. 2017;356:i6583.
51. Amrein K, Schnedl C, Holl A, et al. Effect of high-dose vitamin D3 on hospital length of stay in critically ill patients with vitamin D deficiency: the VITdAL-ICU randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;312(15):1520-1530.
52. National Heart Lung and Blood Institute PCTN, Ginde AA, et al. Early high-dose vitamin D3 for critically ill, vitamin D-deficient patients. *N Engl J Med*. 2019;381(26):2529-2540.
53. Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL, Del Valle HB, eds. *Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D*. Washington (DC): National Academies Press (US); 2011.
54. Belsky JB, Wira CR, Jacob V, Sather JE, Lee PJ. A review of micronutrients in sepsis: the role of thiamine, l-carnitine, vitamin C, selenium and vitamin D. *Nutr Res Rev*. 2018 Dec;31(2):281-290. doi: 10.1017/S0954422418000124. Epub 2018 Jul 9. PMID: 29984680.
55. Velthuis AJ, van den Worm SH, Sims AC, et al. Zn(2+) inhibits coronavirus and arterivirus RNA polymerase activity in vitro and zinc ionophores block the replication of these viruses in cell culture. *PLoS Pathog*. 2010;6(11):e1001176.
56. Xue J, Moyer A, Peng B, et al. Chloroquine is a zinc ionophore. *PLoS One*. 2014;9(10):e109180.
57. Hambridge K. The management of lipohypertrophy in diabetes care. *Br J Nurs*. 2007;16(9):520-524.
58. Myint ZW, Oo TH, Thein KZ, et al. Copper deficiency anemia: review article. *Ann Hematol*. 2018;97(9):1527-1534.
59. Kumar N. Copper deficiency myelopathy (human swayback). *Mayo Clin Proc*. 2006;81(10):1371-1384.
60. Hoffman HN, 2nd, Phyllyk RL, Fleming CR. Zinc-induced copper deficiency. *Gastroenterology*. 1988;94(2):508-512.
61. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020; 323:1061.
62. Pneumonia (community-acquired): antimicrobial prescribing. NICE guideline; 2019. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng138>
63. [https://www.thelancet.com/article/S0140-6736\(20\)31863-8/fulltext](https://www.thelancet.com/article/S0140-6736(20)31863-8/fulltext)
64. Firment J, Török P, Firment P, Yaghi A: Stručné zásady pre diagnostiku a liečbu pacientov s COVID-19 na OAIM. *Anestéziol. intenzívna med*, v tlači.

MUDr. JUDr. Peter Firment

Oddelenie anestéziológie a intenzívnej medicíny
FNsP J. A. Reimana, Prešov
peterfirment@gmail.com