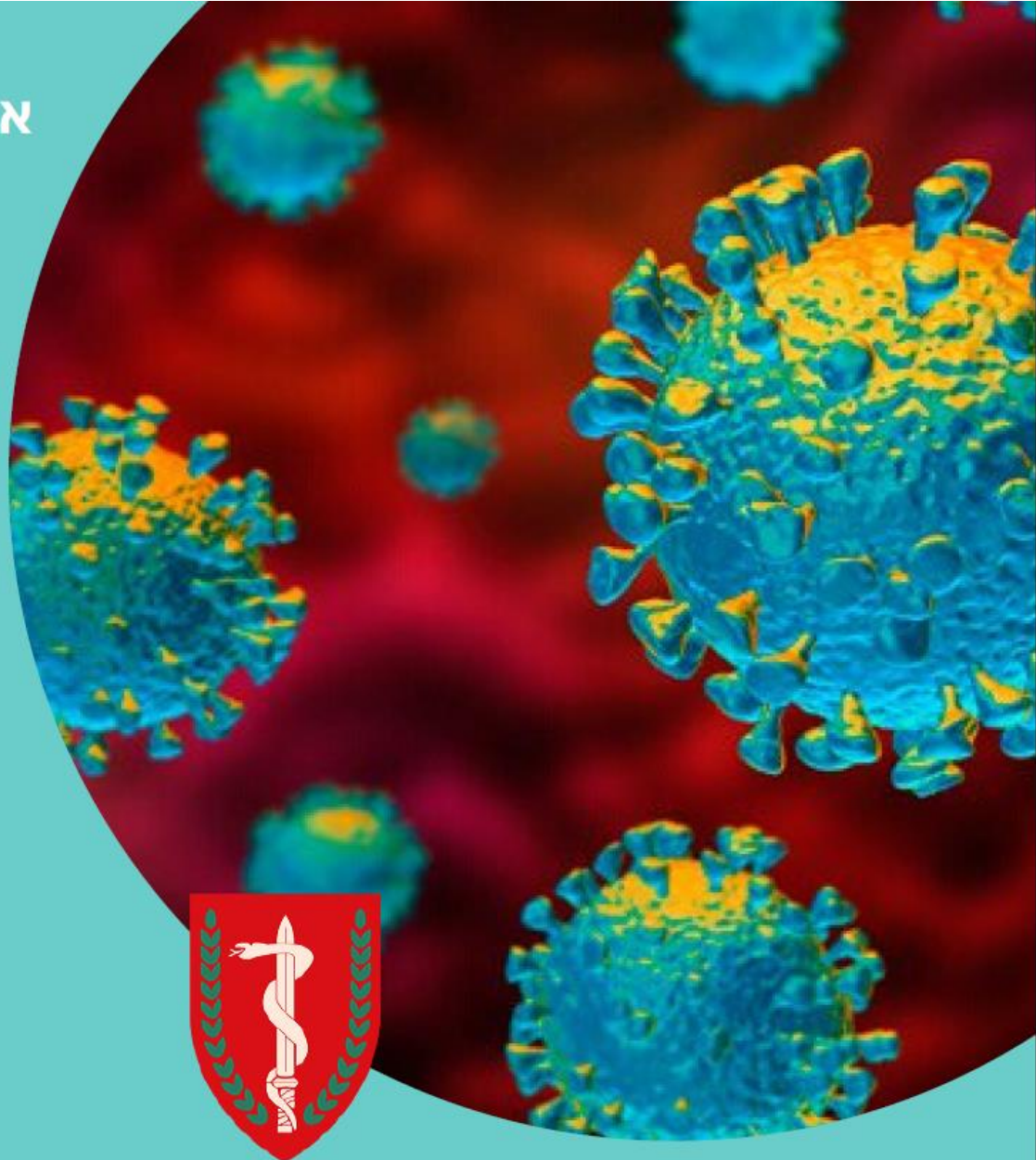


אפריל 2020



COVID-19

מחלת אשפוז

למטופלים במצב בינוני

פרוטוקולים לניטור, טיפול ותפעול המחלקה

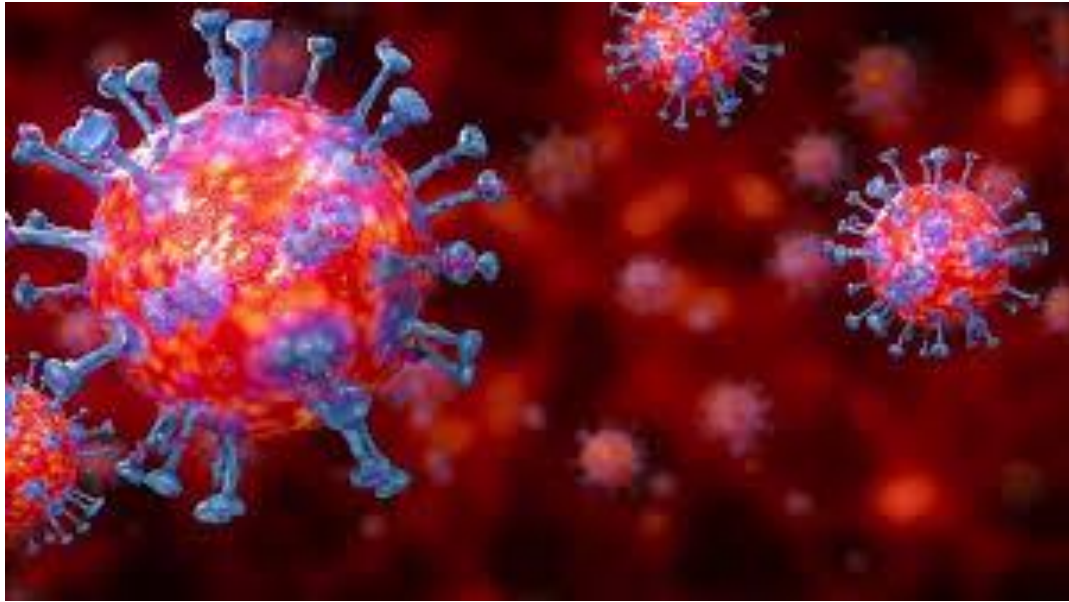
חיל הרפואה, צה"ל

כתיבה ועריכה: ענף רפואה
המחלקה לשירותי הרפואה

הטיפול בחולים במצב בינוני במחלקות אשפוז לחולי COVID-19

גרסה 2.0 – 15 אפריל 2020

מסמך זה הינו מסמך דינמי שעשוי להשתנות בעקבות ממצאים ועבודות חדשות



3	פרק א' – הגישה לחולה COVID-19
7	פרק ב' - טיפול תרופתי בחולי COVID-19
13	פרק ג' – התמיכה הנשימתית בחולי COVID-19
21	פרק ד' - Point of Care US-POCUS
24	פרק ה' - פרוטוקול מיגון וחיטוי במחלקה
28	נספח א' אפשרויות טיפול תרופתי ב-COVID-19 במבוגרים
31	נספח ב- תרופות שכיחות לטיפול, ואינטראקציות בין תרופתיות בטיפולים אנטי-ויראליים
33	מקורות

כתיבה ועריכה: ד"ר לנה קורן פלדמן, ד"ר רונית אלעד, ד"ר עפרי וורוביצ'יק ברר, ד"ר שי הרצברגר, ד"ר מירי וייסבורד

פרק א' – הגישה לחולה COVID-19

רקע:

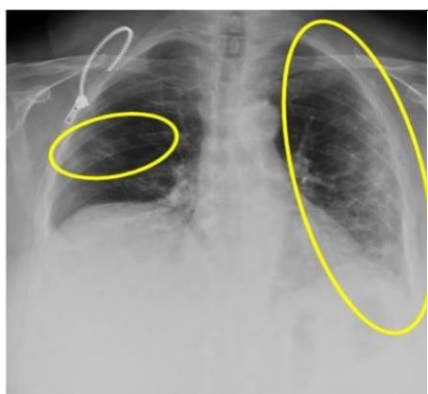
בנובמבר 2019 התגלה במחוז ווהאן בסין נגיף, severe acute respiratory syndrome- SARS-CoV-2 coronavirus 2, הגורם לתחלואה נשימתית, אשר עשויה להיות חריפה וקשה, מחלה הקרויה COVID-19. מאז הכריז ארגון הבריאות העולמי על המחלה הנגרמת בעקבות וירוס זה כמגיפה עולמית.

הנגיף שייך לקבוצת Beta-Coronaviruses עליה נמנים גם נגיפי ה-SARS וה-MERS, הגורמים אף הם למחלה חמורה בדרכי הנשימה באדם. הנגיף הוא נגיף RNA החודר לאפיתל דרכי הנשימה דרך קולטן ACE 2, ובאמצעות פרוטאז סרין אנושי מסוג TMPRSS2, המסייע לחדירת הנגיף לתא. שעתוק הנגיף מתבצע על ידי RNA polymerase.

תקופת הדגירה החציונית של הנגיף היא 4 ימים, הטווח הוא 2-14 ימים [1], אם כי ישנם דיווחים על תקופת דגירה ממושכת יותר.

הסתמנות המחלה:

חלק מהחולים יהיו ללא תסמינים כלל, אך חלקם עשוי לסבול ממחלה נשימתית קשה, הגורמת ל-ARDS ותמותה. חום, שיעול וקוצר נשימה הינם תסמינים נפוצים. כאב גרון תואר גם כן [2] [4]. כמוכן תוארה דלקת לחמית,



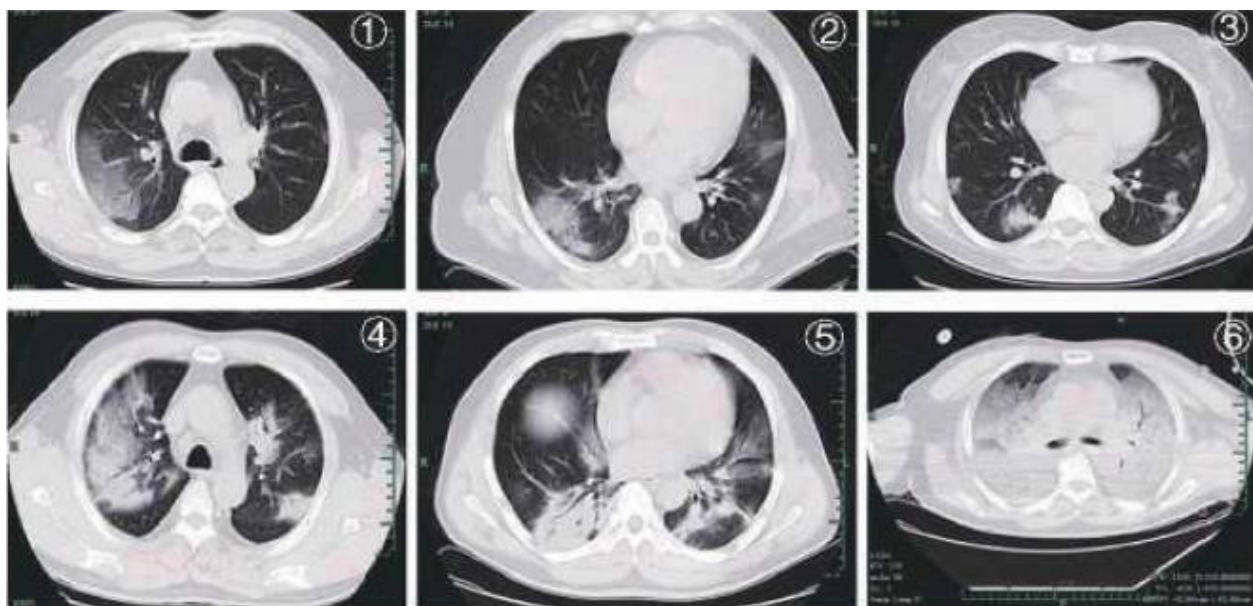
הצללות תת-פליאורליות אופייניות לדלקת ריאות בחולי COVID-19

נזלת, כאבי ראש וחולשה כללית. בחולים בינוניים - קשים יש גם מיאלגיה [1] (אופייני כאב גב תחתון). בנוסף, תוארה תופעה של אובדן חוש טעם וריח.

בבדיקות מעבדה שכיח לראות ירידה באלבומין, עליה ב-CRP, LDH מוגבר, לימפופניה ו-ESR מוגבר. כמו כן תוארו: הפרעה באנזימי כבד, עליה בטרופונין, עליה ב-CPK, עליית קריאטינין, לויקוציטוזיס וליוקופניה. [2]

דימות: צילום חזה יכול להיות תקין בהתחלה. עם התקדמות המחלה יופיעו diffuse airspace opacities. [5] [6]

CT חזה הוא אמצעי הדימות המועדף בחולי קורונה. מחצית מחולים אסימפטומטיים יהיו עם ממצאים ב-CT ריאות. תמונה אופיינית של הצללות ממושטות דו"צ, באיזורים פריפריאליים, באזור סבפלאורלי ובאונות



Typical CT features of COVID-19: Fig 1-2: patchy ground glass opacities; Fig 3: nodules and patchy exudation; Fig 4-5: multifocal consolidation lesions; Fig 6: diffuse consolidation, "white lung"

ופריטין. התגובה האימונית הופכת לתגובה ציטוקינית אימונו-פתולוגית סוערת. בשלב זה נהוג לנסות טיפול תרופתי רחב יותר כפי שיפורט בהמשך. לשלב זה אליו תקדמו 15% מהחולים, בעיקר בני 65 ומעלה [10].

גורמי הסיכון למחלה קשה: השכיחים בחולים אלה הם ל"ד, מחלה קרדיוסקולרית סכרת, מחלות ריאה כרוניות ודיכוי חיסוני [2] [3]. ישנם דיווחים על שיעור גבוה של מטופלים עם השמנת יתר חולנית בקרב חולים קשים [12].

חולים אשר פיתחו ARDS היו מבוגרים יותר, עם יותר מחלות רקע, סבלו מחוס גבוה יותר בעת קבלתם לאשפוז ונטו לפתח הפרעה בתפקודי כבד ובתפקוד הכלייתי.

בדיקות מעבדה פרוגנוסטיות [2]	ספירת דם
עליה קלה ב-AST ו-ALT שכיחה קריאטינין קשור במחלה חמורה	Plt↓ Lymph↓, קשורים במחלה חמורה
עליה קלה ב-PT קשורה במחלה חמורה. עליה משמעותית ב-D-Dimer קשורה בתמותה	פקטורי קרישה
עליה משמעותית קשורה במחלה חמורה	LDH
עליה נמצאה קשורה במוות, יש תיאורי מקרה של רבדומיוליזיס	CK
עליה מצביעה על זיהום חיידקי משולב	פרוקלציטונין
אם גובהים מרמזים על מחלה חמורה כ- acute phase reactants	פריטין, CRP
עליה קשורה במחלה חמורה	IL-6
גבוה במחלה חמורה, גם ללא עדות לאיסכמיה או א"ס לב.	BNP/ Troponin
* נלקח מתוך American college of Cardiology	

תחתונות. עם התקדמות המחלה ההצללות הולכות ומתרחבות [7] [8].

מהלך המחלה ופרוגנוזה:

81% מהחולים מוגדרים במצב קל, 14% במצב בינוני ו-5% במצב קשה. שיעורי התמותה משתנים דרמטית בין מדינות שונות, בהתאם למאפייני האוכלוסייה, ולמצב שירותי הבריאות.

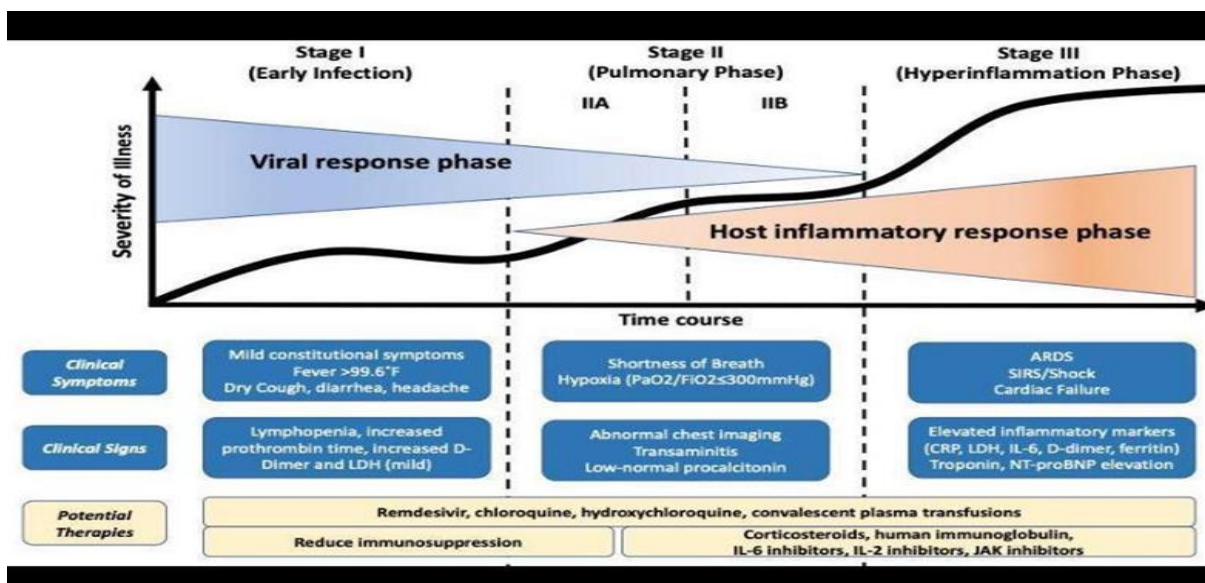
יש המחלקים את המחלה לשלושה שלבים [11]:

stage I (early infection) - שלב האינקובציה, שעשוי להיות א-תסמיני, או ילוה בתסמינים בלתי ספציפיים וקלים (malaise, חוס ושיעול יבש). שלב זה עשוי להימשך מספר ימים. בשלב זה מתקיים תהליך רפליקציה ויראלית, בעקבותיו מתחילה תגובה של המערכת החיסונית.

stage II (pulmonary phase) - חולים המתקדמים לשלב זה, לעיתים יסבלו כבר מהיפוקסמיה, ועשויים להידרדר במהירות למצב של ARDS ולהזדקק להנשמה. חולים אלה בד"כ יפנו לבית החולים, וסמני דלקת יהיו מוגברים (CRP ופריטין). בשלב זה, התגובה האימונית עשויה אומנם להפחית את העומס הנגיפי, אך במקביל התגובה הדלקתית מחמירה, ובעקבותיה נוצר נזק רקמתי.

חולים אלה יש לנטר בקפדנות ולשקול תמיכה נשימתית. טיפול אנטי-ויראלי עשוי להועיל, אך התועלת יורדת ככל שמועד תחילת הטיפול מתעכב.

stage III (hyperinflammation phase) - חלה הידרדרות במצב המטופל עם סממנים של DIC וכשל רב מערכתי, המתבטאים בין היתר בעליה ב CRP, D-dimer,



פגיעה לבבית בחולי COVID-19:

דומה נצפה כאשר הטיפול ניתן במטופלים עם רמות D-DIMER גבוהות מעל פי 6 מהנורמה (32.8% לעומת 52.4%). ייתכן ותרמו לכך התכונות האנטי-אינפלמטוריות של LMWH [19].

הגדרות קבוצות חולים במסגרת מחלקת אשפוז חולים בינוניים

מרבית החולים בקורונה לא יצריכו טיפול מלבד טיפול תרופתי תומך קל. לאותם מטופלים מיועדים מסגרות אשפוז בבתי מלון או טיפול בבית. במקרים מסוימים עלולה לחול החמרה במצב המטופלים, אשר תצריך ניטור קפדני וכן טיפול בפרוטוקולי טיפול המשתנים עם הזמן.

החלטה על טיפול באשפוז בבית חולים:

החלטה זו נסמכת על אמות מידה לאשפוז המעודכנות ידי משרד הבריאות: (נספח א לפי עדכון 12). כל אחד מהסעיפים הבאים מהווה בפני עצמו סיבה להפניית החולה לאשפוז, שלא במסגרת הקהילה (בדיקות מעבדה רלוונטיות רק במידה וקיימות):

מדידה	תיאור
מצב הכרה	שינוי במצב הכרה או בלבול חד
מצב זיהומי	חשד להלם ספטי
מצב נשימתי	צורך בחמצן בחולה שלא השתמש קודם בחמצן
	סטורציה בדם באוויר חדר 92% ומטה ללא תגובה לאינהלציות או ירידה של 2% מערך ידוע
מדדים	דופק מעל 125 לדקה מספר נשימות: מעל 24 נשימות בדקה
	חום מעל 39 לאחר נטילת תרופה להורדת חום או מתחת 35.5
חשש מדהידרציה	חוסר יכולת לאכול או לשתות מעל 3 הקאות ביממה מעל 6 שלשולים ביממה
מעבדה	נויטרופניה מתחת ל-500 המטוקריט מתחת ל-30 (ממצא חדש) גלוקוז מעל 250 נתרן מתחת 130
	החמרה בתפקודי כליה בלמעלה מ-30% מהערך הידוע או רמת קראטינין 30% מעל הנורמה באדם שלא ידועה אצלו בעיה כלייתית.
גורמי סיכון	מצבים קליניים המעלים את רמת הסיכון בהם יש לשקול הפניה למלר"ד: גיל מעל 60, אי-ספיקת לב, מחלת ריאות כרונית, סוכרת, שחמת כבד, דיכוי חיסוני.

ההחלטה בנוגע לאופי האשפוז במטופלים החולים בקורונה שונה ממדינה למדינה, ולעיתים בין בתי החולים באותה מדינה.

פגיעה קרדיאלית דווחה בכ-12%-19.7% אחוז מהמקרים במחקרים השונים [14][13]. אריתמיה תוארה ב-16.7% מהמקרים, ופגיעה קרדיאלית חריפה ב-7.2% [15]. חוליי COVID-19 עם פגיעה קרדיאלית היו מבוגרים יותר, עם יותר מחלות רקע (יליד, סכרת, מחלת לב קורונרית, שבץ, COPD, CHF וסרטן), והתייצגו עם כאבים בחזה. לחולים אלה היו שינויים רחבים יותר במעבדה ושכיחות דלקת ריאות דו"צ היתה גבוהה יותר. הממצאים האופייניים באק"ג בחולים אלה היו דומים לממצאים המופיעים בעת איסכמיה. שיעור התמותה בקבוצת החולים עם פגיעה לבבית הוא גבוה מאשר חולים ללא פגיעה לבבית ועומד על כ-51% [14]. מנגנון הפגיעה הלבבית לא ברור במלואו אך ייתכן וקשור בפגיעה ישירה בתאי הלב וכן במנגנון של איסכמיה לבבית.

הפרעות קרישה בחולי COVID-19

חולי COVID-19 סיכון מוגבר לפתח אירועים תרומבואמבוליים, בעיקר לאלו המאושפזים במצב קשה, על רקע אימוביליזציה, ועל רקע מצב דלקתי סוער המגביר נטייה לתהליכי קרישה. עדיין לא ברור, אם הסיכון לכך בקרב חולי COVID-19 גבוה יותר, מאחר והווירוס נקשר ל-ACE2, ואקטיבציה שלו בתאי האנדotel עשויה אולי לתווך נזק אנדותליאלי וסקולרי, ומכאן להוביל לתהליך קרישה פתולוגי בריאות ובמערכות אחרות בגוף [16].

אחד הסמנים הפרוגנוסטיים הגרועים יותר הינו התפתחות קואגולופתיה. רמות D-DIMER בעת הגעה לבית החולים, היו גבוהות יותר במטופלים שהזדקקו לאשפוז בטיפול נמרץ מאשר אלו שלא נזקקו לטיפול נמרץ. לאור זאת, רמת D-DIMER נקבעה כאחד מהשיקולים בהחלטה על אשפוז חולה [17]. במחקר מסין [18] PT שנמדד בקבלה היה מאורך באופן מתון במטופלים שלא שרדו, ביחס לאלו ששרדו (15.5 שניות לעומת 13.6 שניות בהתאמה). אם זאת, יש לקחת בחשבון גורמים נוספים, אשר עלולים להשפיע על סטייה מערכי נורמה של D-DIMER ו PT כגון מחלת כבד, נטילת נוגדי קרישה וכדומה. [17]

טיפול אנטי-קואגולנטי ב-LMWH הוביל לפרוגנוזה טובה יותר מבחינת תמותה בחוליי קורונה אשר סבלו משוק ספטי ביחס לאלה שלא טופלו (40% לעומת 64.2%). יתרון

חולה במצב קשה יאושפז במחלקת טיפול נמרץ בבית החולים.

לסיכום- תנאים לקבלה של חולה מאומת למחלקה לטיפול בחולים בינוניים:

1. חולה קל עם גורמי סיכון כפי שתוארו לעיל
2. חולה במצב בינוני
3. חולה עם חשד גבוה שעדיין לא אומת ושנוקק לאשפוז על פי קריטריונים מעלה. במצב זה יש לבדוד אותו ככל הניתן עד לקבלת תשובה.

הערכה ראשונית במחלקה לבינוניים:

טבלה 1: Early warning score for 2019-nCoV Infected Patients - Modified early warning score (MEWS)							
3	2	1	0	1	2	3	
			<65			≥65	גיל
≤8					21-24	≥25	מספר נשימות
≤91	92-93	94-95	96 ומעלה				ריווי חמצן
≤83	84-85	86-87	88-92				ריווי חמצן בחולי COPD עם חמצן ביתי
	כן		לא				תוספת חמצן
≤90	91-100	101-110	111-129			≥220	ל"ד
≤40		41-50	51-90	91-110	110-130	≥131	דופק
			עירני				ישנוניות, קומה בלבול, אי שקט
35		35.1-36	36.1-38	38.1-39	39.1	≥	חום

טבלה 2 – הערכה במחלקת בינוניים	
יש לבצע בקבלה של כל מטופל	צילום חזה
אין אינדיקציה לביצוע CT ריאות רוטיני	פאנל פאנל קורונה
ספירת דם + פאנל ביוכימי, תפקודי כליות, תפקודי כבד, LDH, CPK ו-CRP, פריטין.	בדיקות נוספות בחולים בינוניים
טרופונין, D-dimer, תפקודי קרישה, גזים בדם במקרי מצוקה נשימתית.	בדיקות נוספות לפי מצב קליני
(בדיקות מתקדמות כולל IL-6 – נהוג בחלק מבתי החולים, במטופלים במצב קשה)	בדיקות נוספות
HIV במטופלים המועמדים לטיפול בתרופות אנטי רטרוויראליות	בדיקות נוספות לפי מצב קליני
במקרים של ספק – לשקול בדיקת G6PD לפני תחילת טיפול בכלורוקווין/ פלקווניל	בדיקות עזר
תרבויות דם/אחרות לפי שיקול דעת קליני	אק"ג
חיבורי גפיים בלבד להערכת QT לפני טיפול בכלורוקווין/ חשד להפרעה קרדיאלית	

במסמך זה בחרנו להשתמש בחלוקה ל-3 דרגות חומרה של מטופלים, בדומה להגדרות משרד הבריאות, והקבלנו את דרגות החומרה ל-MEWS אחד הכלים המרכזיים המשמשים בהחלטה על אופי האשפוז, אשר נלקח מעולמות טיפול נמרץ ונקרא Modified early warning score (MEWS)- Early warning score for 2019-nCoV Infected Patients (ראה טבלה למטה). מטרת הכלי היא ביצוע ריבוד של סיכון להידרדרות לפי קריטריונים הידועים כגורמי סיכון למחלה חמורה.

1. חולה במצב קל (מקביל ל MEWS=0-4): חולה עם תסמינים קלים בדרכי נשימה עליונות, או א-תסמיני, או עם דלקת ריאות (שאינה חמורה). אינו מחייב אשפוז בבית חולים.

2. חולים במצב קל עם גורמי סיכון:

א. גורמי סיכון אפידמיולוגיים: גיל מעל 55, מחלת ריאה קודמת, מחלת כליות כרונית, סכרת עם HbA1C מעל 7.6, יל"ד, מחלה קרדיווסקולרית, טיפול ביולוגי, השתלה או דיכוי חיסוני אחר, HIV עם רמת CD4 פחות מ-250, עישון כבד, BMI מעל 30.

ב. מדדי מעבדה פרוגנוסטיים: די-דימר מעל 1000 ננוגרם למיליליטר, CPK מעל פי 2, CRP מעל 100, LDH מעל 245 יחידות לליטר, טרופונין מוגבר, מספר לימפוציטים אבסולוטי מתחת ל-800, פריטין מעל 300 מק"ג לליטר.

בחולים אלה יש לשקול פרטנית התאמה לאשפוז במחלקת קלים בבית חולים או במחלקת בינוניים.

3. חולה במצב בינוני (מקביל בקירוב ל- MEWS=5-6 או MEWS של 3 נקודות שהתקבלו בקריטריון בודד) – חולה עם דלקת ריאות ואחד מהבאים:

- א. מעל 30 נשימות לדקה.
- ב. מצוקה נשימתית.
- ג. ריווי חמצן קטן מ 90% באוויר חדר.

במטופלים אלו, עשויים להופיע רמזים ל ARDS כמו יחס PaO2/ fiO2 קטן מ-300. הדגמת תסמינים ריאתיים ביותר מ-50% ביחס לבדיקה קודמת, בתוך 24-48 שעות, עלולה להעיד על הדרדרות קרובה.

2. חולה במצב קשה (MEWS≥7) הוא חולה הנמצא במצב של כשל נשימתי או ARDS או ספסיס או שוק.

ניטור החולה במחלקה:

לפי חומרת המחלה יש להחליט על הניטור הנדרש, בהתאם לטבלה מספר 2 בכל ניטור יש לקחת את כל המדדים ולסכום את הנקודות לפי טבלת ה-MEWS.

טבלה מספר 2: ניטור החולה במחלקה לפי דרגות חומרה				
הערכת סיכון	רמת אזהרה	ניטור	דרך מעקב	באם מחמיר
קל MEWS-0		כל 12 שעות	ניטור רוטיני	
קל עם גורמי סיכון MEWS 1-4	צהוב	כל 8 שעות	הערכה ליד מיטת החולה על ידי אחות	שמירה על ניטור קיים/העלאת תדירות ניטור/ יעוץ רופא
בינוני MEWS 3 או 5-6 בפרמטר בודד	כתום	כל 1-2 שעות	הערכה ליד מיטת החולה על ידי אחות שמעדכנת רופא	שימור טיפול קיים/התאמת תכנית טיפול/ ייעוץ מרחוק
קשה MEWS 7 ומעלה	אדום	מתמשך	הערכת רופא מרחוק לאחר הערכת אחות	הערכה ליד מיטת החולה
קשה	שחור	מתמשך	חולה במצב קריטי, עם מחלה סופנית- פגיעה מוחית בלתי הפיכה, כשל איברים בלתי הפיך, אי ספיקת כבד, מחלת ריאות קשה, גידול מטסטטי. יש להתייעץ עם מומחה בנוגע להחלטות	

פרק ב'- טיפול תרופתי בחולי COVID-19

נכון להיום אין טיפול יעיל ובטוח לזיהום בנגיף זה. ישנם מספר ניסויים קליניים במקומות שונים בעולם, עדיין ללא תוצאות. בעמודים הבאים נסקור את המידע הידוע לנו על פי הספרות לגבי טיפולים תרופתיים למטופלים עם תחלואה ב COVID-19, נכון ליום פרסום מסמך זה. עדכונים יופצו ככל שיופיעו פרסומים מבוססים יותר על אפשרויות הטיפול.

מנגנוני פעולה של הנגיף

SARS-CoV-2 הוא נגיף RNA החודר לאפיתל דרכי הנשימה דרך קולטן ACE 2, הנמצא בשכיחות גבוהה בתאי מערכת הנשימה. לאחר הקישור, הווירוס מנצל חלבון ופרוטאז תאי אנושי מסוג TMPRSS, המסייע חדירת הנגיף לתא. שעתוק הנגיף מתבצע על ידי polymerase RNA. ניתן לטפל ב COVID-19 על ידי מניעת חדירת הנגיף לתא, באמצעות בלימת אנזימי מפתח של הנגיף. [20]

שימוש ב- ACE-Inhibitors (ACEI) / Angiotensin Receptor Blockers (ARBs):

ACE2 הוא אנזים אשר מפרק אנגיוטנסין II לאנגיוטנסין, וכך ממתן את השפעותיו על ואזוקונסטריקציה, על אצירת נוזלים ועל פיברוזיס. מדובר באנזים בעל ביטוי במגוון רקמות שונות, בין השאר ברקמה האלבאולרית הריאתית, אך גם ברקמת הלב, הכליות ועוד.

אנזים זה מהווה קולטן לנגיף ה- SARS-CoV-2 ומאפשר את כניסת הנגיף לתא ואת שכפולו. כתוצאה מכך מתחיל תהליך down regulation ל- ACE2 על פני שטח התא. הירידה באנזים ACE2, גורמת להצטברות אנגיוטנסין II מאחר ופירוקו לאנגיוטנסין פוחת, הדבר גורם לאקטיבציה מקומית של מע' רנין-אנגיוטנסין-אלדוסטרון, אשר בתגובה לנגיף עלולה לתווך נזק ריאתי ולהחמיר את הנזק הקרדיאלי. בימים אלו מתנהלים מחקרים הבוחנים אפשרות של טיפול ב ACE2 רקומביננטי ותרופה מקבוצת ה- ARB, על מנת למתן את הנזק הרקמטי הנגרם כתוצאה מהצטברות אנגיוטנסין II.

החשש התיאורטי מהשפעת מתן תרופות מקבוצות אלה על רמות ACE2 וכפועל יוצא מכך על אינפקטיביות הנגיף והנזקים לרקמות השונות לא בוסס עד כה, אולם על סמך העדויות שהצטברו עד כה, הפסקה פתאומית של טיפולים אלו בחולים בסיכון גבוה, בייחוד כאלו עם אי ספיקת לב או לאחר אוטם שריר הלב, עלולה לגרום לאי יציבות קלינית

מהירה). מאחר ושיעור החולים עם זיהום חיידקי משני אינו גבוה, אין מקום לטיפול אנטיביוטי אמפירי לכל החולים. חשד לזיהום ריאתי חיידקי משני יהיה בחולה עם החמרה קלינית לאחר שיפור, או הוכחה מיקרוביולוגית מדגימת כיח וכיו"ב [24].

טיפולם ניסיוניים מכוונים כנגד COVID-19:

כלורוקוין או הידרוקסיכלורוקוין (פלקווינל)

תרופה מוכרת לטיפול ולמניעה של מלריה ו-RA. התרופה נמצאה יעילה במעבדה כנגד SARS-CoV-2 [25].

התרופה מפריעה לייצור חומצה סיאלית ההכרחית להכרת הליגנד וחדירת הנגיף לתא המאכסן. כלורוקוין, בהיותו בסיס חלש, מפריע לתהליכים התלויים בחומציות ב - lysosome, endosome, וב-golgi apparatus. כתוצאה מכך נגרמת פגיעה ברפליקציה, גליקוליזציה ובמודיפיקציה החלבונית לאחר תרגום של הנגיף. בנוסף, לכלורוקוין פעילות אימונו-מודולטורית המדכאת את ייצור ה-IL-6, ציטוקין חשוב בתגובה הדלקתית ב-COVID-19.

יש הטוענים כי הידרוקסיכלורוקוין (פלקווינל) עדיף על פני כלורוקוין בחומר הפעיל [26], בפרופיל הבטיחות הקליני בשימוש ארוך טווח, ובאופן המאפשר שימוש במינון גבוה יותר, עם פחות אינטראקציות בין תרופות.

מחקר הדגים כי הנגיף הוכחד ביום השישי לטיפול ב 70% בקרב 20 מטופלים עם COVID-19, (חלקם היו אסימפטומטיים וחלקם עם דלקת בדרכי הנשימה) לעומת 5.12% בקבוצת 16 חולים שלא טופלו [27]. 100% הכחדת וירוס נראתה בקבוצה שטופלה בשילוב של פלקווינל עם אזניל. למחקר זה, היו מגבלות רבות, העיקרית שבהן היא גודל מדגם קטן, ועל כן יש להתייחס אליו בהסתייגות. מנגד, ידוע כי לאזניל אפקט IN VITRO נגד זיקה ואבולה וככל הנראה יש אפקט סינרגיסטי עם הידרוקסיכלורוקוין [27].

קעת אין המלצה ברורה למתן טיפול משולב של אזניל ופלקווינל, אך במידה ומטפלים יש להיזהר מהאפקט המשולב בהקשר להארכת QT.

בשיבא מתקיימים כיום מחקרים קליניים כאשר ניתנים למטופלים קלים עם גורמי סיכון ולמטופלים במצב בינוני שילובים שונים של פלקווינל עם אזניל ופלקווינל עם

והידרדרות במצב המטופל, ולכן, מומלץ על המשך הטיפול בתרופות מקבוצות אלה למטופלים אשר נוטלים אותן בשל ההתוויות המוכרות, גם במצבים בהם עולה חשד להידבקות בנגיף הקורונה ואף בחולים מאומתים. [21]

עם זאת, אם מתפתחת אי ספיקת כליות חריפה, תת לחץ דם או התווית נגד אחרת, אזי מומלץ להפסיק טיפול זה. לאחר שהמטופל מחלים ממחלתו הנגיפית, ניתן להחזיר את הטיפול בתרופות הקבועות שלו.

לאור ההיסוס בספרות אין המלצה להתחיל טיפול חדש בתרופות אלו בחולים מאומתים.

שימוש בסטרואידים:

ההמלצה הגורפת הינה להימנע מטיפול בסטרואידים סיסטמיים. עם זאת, בעבודות מסין מומלץ על מתן סטרואידים לחולים במצב קריטי, או במצב של חום פרסיסטנטי מעל 39 מעלות, ומעורבות ריאתית נרחבת [8] [22]. לעומת זאת, בהנחיות ה- WHO ממליצים להימנע ממתן סטרואידים ככל הניתן [23], אלא אם קיימת אינדיקציה אחרת, כגון החמרה של מחלת ריאה כרונית ועוד [20]. בחלק מההנחיות מציינים כי יש לשקול הפסקת סטרואידים בשאיפה, מכיוון שהם עלולים להפחית את החסינות המקומית ולעודד רפליקציה של הנגיף [15]. לפי עדכון מה- GINA מתאריך 25/3/20, הומלץ כי מטופלים אסתמטיים ימשיכו טיפול קבוע בסטרואידים בשאיפה (ואף פומיים אם יש צורך בכך, במינון הנמוך האפשרי) ולא יפסיקו טיפול זה. אמירה זו אינה מתייחסת למטופלים אשר נדבקו בנגיף.

אין לתת טיפול באמצעות מכשיר אינהלציה, פעולה אשר מסכנת באארוסול של SARS-CoV-2. אם יש הכרח אזי יש לתת תרופות בשאיפה דרך משאף במינון מדוד- MDI (Metered dose inhaler)

שימוש ב-NSAID:

ישנם דיווחים כי שימוש ב NSAIDs קדם להידרדרות קלינית במספר מטופלים עם COVID-19 קשה. גופים מקצועיים שוללים אפשרות זו, אם זאת מומלץ להימנע מטיפול NSAIDs בחולה מבוגר.

טיפול אנטיביוטי בדלקת ריאות מהקהילה:

קיימים נתונים סותרים לגבי הצורך בטיפול אנטיביוטי בנוכחות קליניקה טיפוסית ל COVID-19 (ממצאים ריאתיים דו"צ, מלווה במדדי דלקת מוגברים, והתקדמות

קמוסטטאט (ראה פירוט בהמשך) אל מול קבוצת ביקורת, על מנת לבחון את היעילות.

מינון הידרוקסיכלורוקווין (פלוקווין): 400 מ"ג פעמיים ביום, ביום הראשון ו-200 מ"ג פעמיים ביום לתשעה ימים נוספים [1] בהנחיות משרד הבריאות מומלץ על טיפול ל-5 ימים בלבד [28].

מינון כלורוקווין: 500 מ"ג פעמיים ביום ל-10 ימים [20]. הכדורים ניתנים לריסוק ומתן בזונדה. הפחתת מינון ב-50% כאשר $CrCl < 10 \text{ ml/min}$ או באי סבילות.

תופעות לוואי אפשריות: בחילה/הקאה, תגובת רגישות יתר, פריחה, רגישות יתר לאור, נזק לרשתית, נזק לשמיעה, נזק למערכת העצבים, תופעות נוירופסיכיאטריות, הפרעה במח העצמות, הפרעה באנזימי כבד, פרכוסים, פגיעה קרדיאלית ומיופתיה. יש לנטר באמצעות אק"ג QT במיוחד באינטראקציה עם תרופות אחרות שגורמות להארכת QT, דוגמת אזניל. לשקול ביצוע בדיקת G6PD לפני מתן התרופה, במקרה בו יש ספק לגבי רגישות

טיפול בנוגדי קרישה

הפרעות קרישה עשויות לנבוע מאימוביליזציה של חולים קשים בטיפול נמרץ, אך עשויות להיות קשורות גם למנגנון פגיעה ישיר בידי הנגיף, ומשפיעות על התמותה מהמחלה.

יש לבצע הערכה של הסיכון לאירועי קרישה בכל מטופל מאושפז ולתת טיפול מונע בהתאם להמלצות המקובלות, ולבחון מתן התרופה גם בחולים שאינם עונים לקריטריונים, אך מחלתם קשה.

בחולים עם פינוי קריאטינין של מעל 30, מומלץ מתן LMWH; באלו עם פינוי קריאטינין קטן מ-30 או נזק כלייתי חד מומלץ מתן זריקה תת-עורית של הפרין במינון 5000 יחידות, פעמיים ביום, או LMWH במינון מופחת.

בכל החולים שאינם ניידים לחלוטין צפויה תועלת למניעה מכאנית (Intermittent Pneumatic Compression) בשילוב עם טיפול תרופתי מונע. טיפול מכאני בלבד ישמש בנוכחות ספירת טסיות מתחת ל-30,000 או בנוכחות דימום. [23]

במטופלים עם הידרדרות פתאומית ברמת החימצון, מצוקה נשימתית, וירידה בלחץ הדם, יש לשקול אפשרות של הופעת תסחיף ריאתי ומתן טיפול במינונים טיפוליים. לא ברור מההנתונים הקיימים היום האם יש מקום למתן מינון גבוה יותר במטופלים עם ערכי D-DIMER מוגברים

מעל פי 6-8 מהנורמה בזמן הקבלה, או במטופלים הזקוקים לתמיכה נשימתית משמעותית יותר או כאלה שפיתחו ARDS, זאת לאור תכונות אנטי-אינפלמטוריות, ההגנה אנדותליאלית ועיכוב נגיפי, מעבר לתכונות האנטי-קואגולנטיות. נושאים אלו עדיין נחקרים בעבודות שונות, אך יש מקום להתייחסות להיבט זה של הטיפול, עוד לפני ההידרדרות והתפתחות DIC. [29]

Remdesivir (חברת Gilend, ארה"ב)

זהו אנלוג של חומצת גרעין (אדנוזין), אשר הופך למטבוליט פעיל ומעכב את ה-RNA polymerase וע"י כך מפחית את ייצור ה-RNA הנגיפי. תרופה זו נמצאה בלתי יעילה כנגד האבולה, אך נמצאה פוטנטית כנגד נגיפי ה-SARS MERS, קורונת עטלפים ו-SARS-CoV-2. התרופה ניתנת היום במסגרת מחקר קליני בסין ובארה"ב ובמסגרת טיפול חמלה לחולים מונשמים, עם פינוי קריאטינין מעל 30 מ"ל לדקה, שאינם זקוקים לאמינים [30].

תופעות הלוואי הצפויות הן הפרעה באנזימי כבד, הפרעה בספירת הדם.

Favipiravir (חברת Toyama, יפן)-AVIGAN

מעכב את ה-RNA polymerase הוויראלי ונמצא יעיל במעבדה כנגד מגוון נגיפי RNA. התרופה נבדקה נגד נגיפי שפעת ונמצאה יעילה ובטוחה. היא אושרה לשימוש נגד שפעת ביפן וכעת נמצאת בשלבי רישום לאינדיקציה זאת גם בארה"ב.

מהדיווחים עולה כי היא מתאימה למטופלים עם פנאומוניה אך לא למקרים היותר קשים. הודגם כי בשילוב עם תרופה נוספת נגד שפעת בה נעשה שימוש, הזמן עד לירידת החום והפחתת השיעול היה קצר יותר אך לא היה הבדל משמעותי סטטיסטית בצורך בטיפול בחמצן או באמצעי הנשמה לא פולשניים [31]. לא נצפו תופעות לוואי חמורות [32]

מינון: 1600 מ"ג פעמיים ביום, ביום הראשון ולאחר מכן 600 מ"ג פעמיים ביום למשך חמישה ימים. [20] פרוטוקול משרד הבריאות: ביום הראשון, 1600 מ"ג פעמיים ביום, ביום השני 800 מ"ג פעמיים ביום, בהמשך 400 מ"ג פעמיים ביום למשך 10 ימים [28].

התרופה אסורה לנשים בהריון ולגברים מומלץ להימנע מקיום יחסי מין עד לפחות שבוע מיום המתן האחרון.

Camostat mesylate (חברת Sigma Aldrich, יפן)

מעכב פרוטאז ממשפחת protease serine משמש בעיקר לטיפול בחולים עם דלקת הלב, ודלקת הווט עקב החזר קיבה – וושט לאחר כריתת קיבה.

מעבר ליכולתו לעקב את קשירת הנגיף לתא במערכת הנשימה הוא מדכא דלקת ולכן ייתכן ויש לו תפקיד כפול במלחמה במחלה. במחקר שנעשה בגרמניה נמצא כי התרופה מפחיתה בצורה משמעותית את חדירת הנגיף לתא המטרה במחקרי in vitro [34].

התרופה רשומה לשימוש ביפן לחולים עם דלקת הלב, ונמצאת כעת במחקר בחולים עם COVID-19.

מינון: 300-600 מ"ג ביום למשך 5 או 10 ימים.

תופעות לוואי אפשריות: סחרחורת, יובש בפה, פריחה, בחילה/הקאה.

Ribavirin

תרופה נוגדת נגיפים הממחקה את הנוקלאוטיד גואנוזין ובכך מפריע להמשך ייצור שרשרת ה-RNA בנגיף. התרופה משמשת לטיפול בנגיף RSV ושימשה בעבר בטיפול בנגיף ה-HCV. בעבר הוכח מעבדתית כי שילוב של תרופה זאת יחד עם מעכב פרוטאז עשוי להביא לירידה ביכולת השכפול של נגיפי קורונה (SARS). התרופה נמצאת כיום במחקר קליני בסין בשילוב עם קלטר.

מינון: 600-1000 מ"ג ליום

אין לתת את התרופה כאשר פינוי קריאטינין נמוך מ-50, ובחולים עם אי ספיקת כבד.

תופעות לוואי אפשריות: אנמיה המוליטית, דיכוי מוח עצמות, אנמיה אפלטית, תופעות נוירופסיכיאטריות

Actemra (Tocilizumab חברת Roche)

תרופה זאת מדכאת ייצור IL-6, אחד הציטוקינים החשובים ביצירת דלקת והסערה הציטוקינית, הנחשבת חלק מהפתופיזיולוגיה של מחלת הנשימה הקשה בחולי COVID-19. כעת נמצאת התרופה במחקר – בשלב זה העדויות על יעילות עדיין מוגבלות [31].

מינון: מתן תוך ורידי 4-8 מ"ג לק"ג (עד 800 מ"ג) חד פעמי. אם מדובר במחלה קשה ניתן לתת עוד 2-3 מנות במרחק של 8 שעות בין המנות.

תופעות לוואי: רגישות יתר, הפרעה חמורה באנזימי כבד, תסמונת סטיבנס-ג'יהנסון, הפרעה כליתית, פגיעה במח העצם, היפראוריצמיה, תופעות נוירו-פסיכיאטריות.

Kaletra או Rezolsta (darunavir/cobicistat) (lopinavir/ritonavir)

תרופות אלה מעכבות פרוטאז ומשמשות כבר שנים רבות לטיפול בנשאי HIV. התרופה מעכבת את הפרוטאז הנגיפי. לא מדובר בדיוק באותו פרוטאז הקיים בנגיף HIV ולכן לא ניתן להסיק לגבי יעילותן במחלה הנשימתית. בהמלצות טיפוליות רבות תרופה זו מופיעה כאחת האפשרויות הראשונות לטיפול. בעבודה מסינגפור שפורסמה לאחרונה ובעבודה שפורסמה בסוף מרץ 2020 ב-NEJM, התרופה לא הייתה יעילה בטיפול מבחינת משך זמן עד לשיפור קליני [4] [33], וכ-15% מהחולים הפסיקו את הטיפול בשל תופעות לוואי בעקב שלשול, בחילה והקאה, אך נצפה הבדל בתמותה ביום ה-28 לרנדומיזציה, כך שיתכן ויש יתרון מסוים לשימוש בתרופה. המחקרים עדיין נמשכים [32].

מינון: קלטר 200/50 – 2 כדורים (סה"כ 400/100) פעמיים ביום. באנשים מונשמים ניתן לתת את התרופה בסירוף דרך הזונדה. יש לשלול נשאות HIV לפני המתן (מאחר ונדרש פרוטוקול טיפולי אחר בחולי HIV).

הסינים נותנים בשילוב עם UMIFENOVIR, תרופה נגד אינפלואנזה בשימוש ברוסיה וסין [7]. אין לשלב רמדסיביר עם קלטר. ניתן לשקול המשך הפלקווניל במקביל.

רזולסט – כדור אחד פעם ביום (או 1600 מ"ג במנה הראשונה ואז 600 מ"ג 3X ביום) [7].

תופעות לוואי: שלשול (עלול לתרום להפצת הנגיף), בחילה, הפרעה באנזימי כבד.

XOFLUSA

תרופה BALOXAVIR MARBOXIL 40mg אנטיוויראלית לטיפול באינפלואנזה A ו-B, העמידים לטיפול סטנדרטי בטמפלו. מדובר בפרו תרופה פומית המעכבת פעילות ה-endonuclease של חלבון הדרוש לטרנסקריפציית הגן הוויראלי. ניתנת במתן פומי אחת ליום. מופיע בתרופות שניתן לתת בהנחיות משרד הבריאות גרסה 4.0. במחקר כרגע במתן משולב עם KALETRA [32].

מינון: עד 80 ק"ג – 40mg x1/d

מעל 80 ק"ג: 80mg x1/d

החלטה על הקצאה של מתן מנת הפלזמה בהתאם למלאי הזמין ועמידה בתנאי הפרוטוקול באמצעות פנייה למוקד ייעודי [36]

קריטריונים למתן פלסמה: הוכחה למחלה פעילה על ידי בדיקת PCR חיובית ל-SARS-CoV-2, בחולה עם מחלה בינונית או קשה שיש לו לפחות שניים מהקריטריונים הבאים:

1. מעל 28 נשימות לדקה באוויר חדר
2. סטורציה באוויר חדר פחות מ-93%
3. $PaO_2/FiO_2 < 300$
4. תסנינים ריאתיים דו"צ חדשים התופסים לפחות 50% משדות הריאה
5. בלבול או אי שקט חריף שאינו ממקור נירולוגי מוסבר אחר או מהפרעות אלקטרוליטרליות
6. עליית קריאטינין ב-50% או יותר מקבלה לאשפוז.
7. לח"ד סיסטולי מתחת ל-90 או ירידה של 30 מהערך בקבלה
8. עליית טרנסאמינזות פי 5 ומעלה מן הנורמה

קריטריונים להרחקה - exclusion criteria:

- חלפו יותר מ-10 יום מתחילת המחלה
- תרבית דם חיובית לפתוגן אחר
- כשל של 3 מערכות גוף
- גיל מעל 80
- חולה שקיבל טיפול בעירווי פלסמה לא יוכל ב-30 יום לאחר המתן לקבל טיפול בפלסמפרזיס או טיפול ניסיוני אחר בקורונה.

תופעות לוואי אפשריות: כיבים בפה, דלקת הקיבה, זיהומים קשים כולל שחפת, ספטיס, זיהומים אופורטוניסטים, ניקוב המעי, דיכוי מוח העצמות, כשלון כבד, דלקת הבלב, ממאירות.

בחולים עם עדות למחלה דלקתית קשה, מדדי דלקת גבוהים שאינם מאפיינים את הזיהום הנגיפי, ניתן לשקול לתת Tocilizumab. יש לתת את הטיפולים הניסיוניים הללו רק באישור ובשיתוף עם מומחה במחלות זיהומיות.

INTERFERON β 1a (SNG001) –

פורמולציה באינהלציה, של מולקולה שמהווה חלק ממנגנוני ההגנה הריאתיים נגד גורמים נגיפיים. המטרה להעלות את רמת האינטרפרון ביטא (אשר ככל הנראה מדוכא ע"י הנגיף) על מנת למנוע או להפחית את התחלואה הריאתית הקשה, בדגש על פנאומוניה [31], בשלב זה נחקר אך נכנס לרשימת התרופות המורשות ע"י משרד הבריאות. יש לתת באינהלציה בחדר בלחץ שלילי ואם ניתן, לבקש מהמטופל להפעיל את מכשיר האינהלציה לאחר יציאת המטפל מהחדר.

COLCHICINE

במספר מרכזים ברחבי העולם וכן בבית החולים שערי צדק, מתקיימים מחקרים קליניים לגבי טיפול בקולכיצין בחולים עם COVID-19. הטיפול ניתן ברוב המקרים במינון של 0.5 מ"ג פעמיים ביום למשכי זמן משתנים וכן בשילוב תרופות אחרות כגון KALETRA או טיפולים אחרים. בשלב זה אין פרסומים לגבי יעילות. [35]

פלזמה ממחלימים [36]:

חיסון פסיבי למניעה ולטיפול במחלות זיהומיות בבני אדם החל כבר בתחילת המאה העשרים. התפרצות וירוסים, כגון האבולה במערב אפריקה והשפעת במזרח אסיה, הפנתה את הזרקור לאפשרות של שימוש בפלזמה של מחלימים.

מספר עבודות הראו כי בחולים במחלות ויראליות שונות בדרכי הנשימה (ביניהן שפעת SARS-CoV-1, H1N1) שקבלו פלסמה ממחלימים, נצפתה ירידה בעומס הנגיפי, שיעור התמותה היה נמוך יותר, ומשך האשפוז היה קצר יותר. לאור אי זמינותם של חיסונים, תרופות או טיפולים ספציפיים מוכחים בשלב זה למחלת COVID-19, שימוש בפלזמה של מחלימים או שימוש בתכשיר שמכיל נוגדנים, אשר הופקו מפלזמה של מחלימים, עשוי להיות אסטרטגיה טיפולית רלוונטית.

המלצה לפרוטוקול טיפול:

חולים עם מחלה קלה ללא גורמי סיכון –

א. טיפול תומך, תסמיני בלבד.

חולים עם מחלה קלה, עם גורמי סיכון להחמרה

במחלה (ראה טבלה) –

לשקול טיפול בפקווניל 400 מ"ג פעמיים ביום ליממה ואח"כ 200 מ"ג פעמיים ליממה להשלמת חמישה ימים אם כי ניתן להסתפק במעקב ללא טיפול תרופתי, מאחר ובשלב זה אין טיפול עם יתרון מוכח. יש לציין כי ישנן המלצות איטלקיות לטיפול זה בחולים קלים עם גורמי סיכון באשפוז בית.

חולים עם מחלה בינונית

- א. טיפול תומך ומעקב צמוד – להימנע מהעמסת נוזלים.
- ב. ניטור אחת ל-2 ש', כולל חישוב ה- MEWS למעקב אחר שינויים ואיתור מוקדם של הידרדרות.
- ג. חמצן – יש לתת למטופלים במצוקה נשימתית, היפוקסמיה או סימני שוק תוספת חמצן מיידית [23]
- ד. מעבדה ובדיקות עזר – כמפורט בטבלה 2 בפרק ב' עמ' 8.
- ה. היערכות להעברה לאשפוז בבית חולים במקרה של הידרדרות.
- ו. יש להכין במצב זמין ערכה לאינטובציה.
- ז. במידה ואין תגובה לטיפול לשקול טיפול חמלה ב- REMDESIVIR.
- ח. ניתן לתת טיפול בפקווניל גם בשלב זה: 400 מ"ג פעמיים ביום ליממה ואח"כ 200 מ"ג פעמיים ליממה להשלמת 10 ימי טיפול. כמו כן ניתן לשלב עם KALETRA 2 טבליות פעמיים ביום לשבוע [24]

חולים מונשמים בטיפול נמרץ עם מחלה קשה

(מקביל ל- MEWS ≥ 7 בקירוב):

- א. טיפול תומך ומעקב צמוד – ניטור מתמשך.
- ב. יש להעביר בהקדם האפשרי למחלקת טיפול נמרץ אם לא בוצע עד כה.
- ג. טיפול בפקווניל 400 מ"ג פעמיים ביום ליממה ואח"כ 200 מ"ג פעמיים ביום להשלמת עשרה ימים או
- ד. טיפול חמלה ב- remdesivir מנת העמסה 200 מ"ג דרך הוריד, ולאחר מכן 100 מ"ג ליום דרך הוריד לתקופה של עד 10 ימים. בימים אלו טיפול זה הופסק וניתן רק לנשים בהיריון וילדים מתחת גיל 18 יש לשקול טיפול בנוגדי IL-6 – בסערת ציטוקינים – במתאר של יחידה לטיפול נמרץ.

גורמי סיכון להחמרה במחלה		
מעבדה	סימנים חיוניים	אפידמיולוגים
D DIMER > 1000ng/mL	טכיפניאה מעל 24 לדקה	גיל מעל 55
CPK מעל פי 2 מגבול עליון	טכיקרדיה מעל 125 לדקה	מחלת ריאה קודמת
לימפוציטים אבסולוטיים מתחת ל- 800	סטורציה באוויר חדר 93% ומטה	מחלת כליות כרונית
LDH > 245 U/L		מחלה קרדיווסקולרית
טרופונין מוגבר		סוכרת HbA1c > 7.6%
FERRITIN > 300ug/L		יתר לחץ דם
CRP > 100		טיפול ביולוגי
		השתלה / דיכוי חיסוני אחר
		HIV עם CD4 נמוך מ- 250

פרק ג' – התמיכה הנשימתית בחולי COVID-19

רקע

מחלת COVID-19 נגרמת על ידי נגיף אשר מביא לתחלואה נשימתית חריפה ולעיתים קשה בבני אדם. סיבוכי המחלה כוללים דלקת ריאות, ARDS, ספסיס, קרדיומיופתיה ואריתמיות, אי ספיקת כליות חדה, וסיבוכים הקשורים באשפוז ממושך. כ-3-5% מחולי COVID-19 יזדקקו להנשמה מכנית, רובם חולים מבוגרים וחולים עם מחלות רקע. אלה ייטו לפתח קוצר נשימה או היפוקסיה תוך 5-8 ימים, מצב אשר עשוי להתפתח במהירות ל Acute respiratory distress syndrome [39] תוך 8-12 ימים, והעברה לטיפול נמרץ צפויה לקרות במוצע תוך 10-12 ימים מרגע ההדבקה [40].

42% מחולים עם דלקת ריאות על רקע COVID-19, פיתחו ARDS ומתוכם 52% מתו מהמחלה, לפי דיווחים מסין [41].

ARDS מוגדר כנוק חריף, דלקתי של רקמת הריאות, המוביל לחדירות מוגברת שלב כלי דם ריאתיים, ואובדן רקמת ריאות מאווררת. המחלה מתבטאת קלינית בהיפוקסמיה, בצילום חזה יהיו הצללות דו"צ בשדות הריאה, כתוצאה מ-venous admixture, ועל רקע הגדלת השטח המת הפיזיולוגי בריאות, וירידה בהיענות ריאתית. מורפולוגית המחלה מתבטאת ב diffuse alveolar damage [42].

הפרעה בשחלוף החמצן היא מאפיין חשוב של ARDS, ונהוג לשקף זאת באמצעות הנוסחה PaO_2^1 / FiO_2^2 המבטאת את יחס החמצן בדם במ"מ כספית לחמצן הנשאף. נהוג למדוד זאת תחת $PEEP^3$ של 5 לפחות, וכאשר PaO_2 / FiO_2 הוא בין 200 ל-300 מדובר על הפרעה קלה בשחלוף החמצן, הפרעה בינונית תהיה כאשר PaO_2 / FiO_2 בין 100 ל-200, ו- PaO_2 / FiO_2 מתחת ל 100 מרמז על דרגת חומרה קשה [43].

נתוני חולי COVID-19 בטיפול נמרץ בבריטניה	נתוני חולי COVID-19 באיטליה	תיאור המחקר
4690 אשפוזים בטיפול נמרץ, מתוכם הוכללו 4292 אשפוזים עם מידע מספק אודות 3883 חולים. מידע נאסף עד 09.4.20	1591 (9%) חולים מאובחנים אשר טופלו בטיפול נמרץ, מתוך 17,713 חולים עד ל 18.3.20, מידע נאסף ב 25.3.20	
64	63	גיל הציוני
72% גברים	82% גברים	מגדר
10% סבלו ממחלות רקע קשות (דוגמת ESRD, צירוזיס, ממאירות המטולוגיות ומדוכאי חיסון)	ב 68% שכיחות לפי סדר: יתר לח"ד (50%), מחלות קרדיוסקולריות (21%), היפרכולסטרולמיה (18%), COPD 4%	מחלות רקע
30% היו במשקל יתר (BMI 30-40), 7% BMI מעל 40 ללא ניתוח מובהקות		משקל יתר
*אינטובציה או אקמו- 1053 מהחולים (67.7%) *העשרה בחמצן/אמצעי הנשמה בלתי פולשניים- 820 (52.7%) 444 לא הזדקקו בהמשך להנשמה חודרנית.	*אינטובציה- 1150 (88%) *הנשמה לא פולשנית- 137 (11%) הנשמה לא חדרנית טופלו מחוץ ל ICU) * prone-ventilation או 5 ב ECMO.	סוג תמיכה נשימתית
14 PaO_2 / FiO_2 חציוני הנשמה: cmH_2O עד 22. FIO_2 50% PaO_2 / FiO_2 חציוני היה 160		נתוני הנשמה:
תמותה בקרב 1053 חולים שהונשמו - 66% 20% תמותה בקרב חולים שטופלו בהעשרת חמצן או באמצעי הנשמה בלתי פולשניים	תמותה נמוכה משמעותית מתחת לגיל 63 (15% לעומת 36% בהתאמה) שיעור יתר לח"ד היה גבוה יותר באופן מובהק בקרב חולים שנפטרו	פרוגנוזה

העשרה בחמצן: [23]

41% מחולים מאושפוזים, ו 70% מחולים במחלה קשה מתוך 1009 חוליי קורונה בסין נזקקו להעשרת חמצן [10].

חולי COVID-19 יציבים נשימתית, ללא תסמינים חריגים, ועם סטורציה 93% ומעלה לא צריכים טיפול בחמצן.

התוויה להעשרת חמצן: כאשר הסטורציה נמוכה מ-93% מומלץ (אין מספיק תימוכין בספרות) להעניק למטופל תמיכת חמצן, כך גם בנוכחות מצוקה נשימתית, סימני

² FIO₂, fraction of inspired oxygen
³ PEEP, positive end-expiratory pressure

¹ PaO₂, partial pressure of arterial oxygen

Noninvasive positive pressure ventilation- NPPV

אמצעי הנשימה אשר משפיעים על הפחתת עבודת הנשימה, ועל שיפור חילוף הגזים בנודיות הריאה. שיטות אלה אפקטיביות במצבים רפואיים הפיכים, בהם תמיכה בעבודת הנשימה מאפשרת את הזמן הנדרש לטיפול התרופתי להשפיע, ונמצאות בשימוש בעיקר במחלות כגון COPD ו cardiogenic pulmonary edema. השיטות המקובלות הכלולות בה הן: CPAP, BiPAP.

תרומת מכשירים מסוג NPPV בטיפול בחולים היפוקסמים (שלא על רקע היפרקרביה על רקע COPD) איננה ברורה, אם כי נמצאים בשימוש סחוליי קורונה.

HFNO) High-flow nasal oxygen – (Vapotherm

High-flow oxygen (HFO) - מאפשר מתן חמצן מחומם ולח, דרך האף, בזרם מהיר (60 L per minute). זרם זה חזק מאפשר להשיג PEEP, אומנם בערכים נמוכים, אך באופן המאפשר גיוס נודיות ריאה בתמט. ניתן לבצע התאמה של $F_{iO_2}^4$. זרמי החמצן החזקים עשויים להפחית את השטח המת הפיזיולוגי, באמצעות פינוי עודפי CO_2 בדרכי הנשימה העליונות, ובכך מצטמצמת עבודת הנשימה הנדרשת [47].

יש מומחים שטוענים שקיימת עדיפות למתן חמצן בצורה זאת ביחס למתן חמצן רגיל או NIPPV [48]. ב 2015 פורסם מחקר אודות 310 חולים אשר סבלו מ hypoxemic respiratory failure, לרוב על רקע דלקת ריאות, ללא היפרקרביה, וטופלו אקראית באמצעי הנשימה לא חודרנית: HFO, NPPV, או העשרת חמצן. שיעור האינטובציה בין שלושת הקבוצות לא היה שונה באופן מובהק אבל נטה להיות נמוך יותר בקרב קבוצת ה HFO. קבוצה זו הראתה גם שיעורי תמותה נמוכים יותר באופן מובהק, ומשך הנשימה נמוך יותר [47].

שיטה הטיפול באמצעות HFNO :

1. מומלץ להתחיל טיפול בחוליי קורונה היפוקסמים, למרות העשרת חמצן [44].

חסימה בדרכי אוויר או היעדר קולות נשימה בהאזנה, ובנוכחות כחלון מרכזי [23]. בנוכחות סטורציה מתחת ל 90% העשרת חמצן היא חיונית ואינה בגדר המלצה [44]. חולה הנזקק לחמצן או תמיכה נשימתית אחרת – יש לאשפו בחדר מבודד או בחדר בלחץ אוויר שלילי (חדר טיפול מוגבר של המחלקה) [45].

ערכי המטרה של טיפול בחמצן:

יש לתת למטופלים במצוקה נשימתית, היפוקסמיה או סימני שוק תוספת חמצן מיידית, ולשאוף לערך מטרה של סטורציה 92-96% [23] [44].

במצבי חירום ובמטופל במצב קריטי ניתן להשתמש במסכה עם שקית העשרה בקצב 10-15 ליטר לדקה ולהיערך לאינטובציה דחופה.

עם התייצבות החולה, יש לשמר ערכי סטורציה מעל 90% במבוגר (או $\leq 92-95\%$ באשה בהריון) [23], ולבצע בדיקת גזים בדם כדי להעריך את מצב החימצון והאוורור של המטופל. יחס PaO_2/FiO_2 מתחת ל-300 מ"מ כספית הוא מדד אבחנתי ל-ARDS ומהווה התוויה לטיפול אגרסיבי (הנשימה או חמצן בזרימה גבוהה) [23]. כאשר אין אפשרות לבצע בדיקת גזים עורקיים, ניתן להשתמש ביחס SpO_2/FiO_2 . כאשר יחס זה הינו נמוך מ-315, הממצא מכוון לאבחנה של ARDS.

הנשימה לא פולשנית

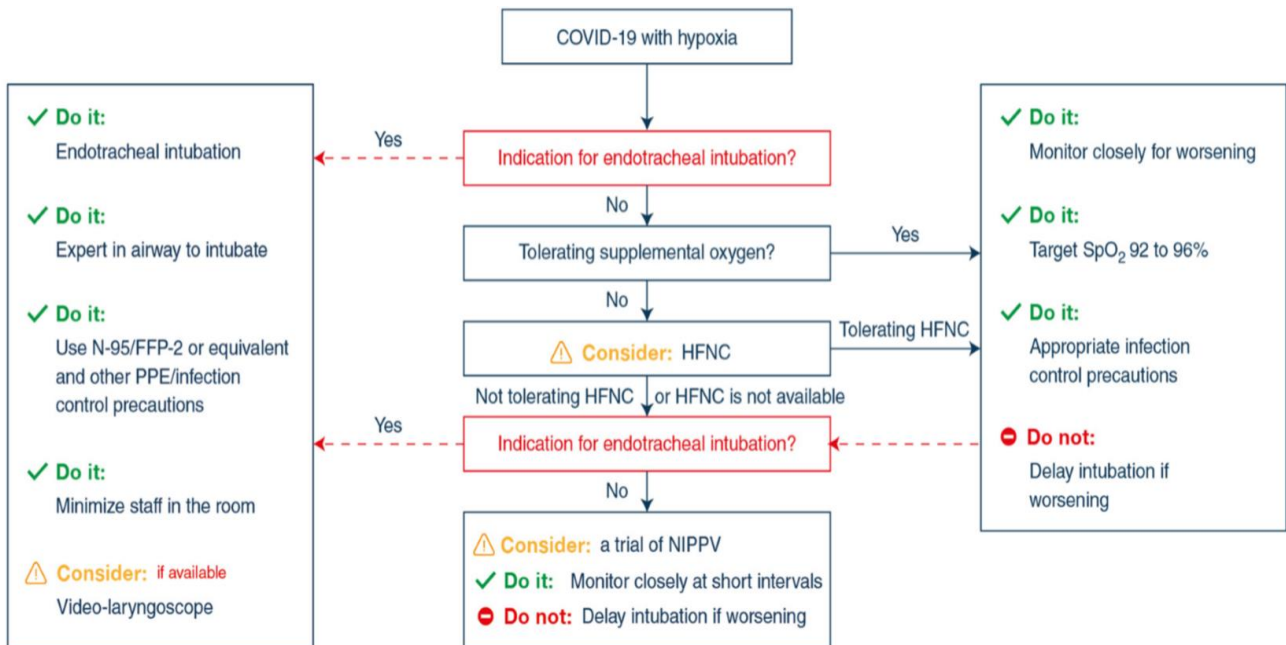
הנשימה בלתי פולשנית מספקת תמיכה בחמצון או תמיכה באוורור של דרכי האוויר. בהגדרתה, היא אינה כוללת צנרור קנה הנשימה, או כל פרוצדורה כירורגית אחרת.

הנשימה בלתי פולשנית עשויה להוות פתרון ביניים עבור חולים הסובלים ממצוקה נשימתית קלה ושומרים על נשימה עצמונית, שאינם במצב קריטי [46]. במצב של מחסור פוטנציאלי במכונות הנשימה, מצב עימו מתמודדות מערכות הבריאות בעולם, יש לכך חשיבות.

2 שיטות עיקריות :

1. Noninvasive positive pressure ventilation- NPPV, כגון CPAP, BiPAP.
2. HFNO - High-flow nasal oxygen, כגון Vapotherm.

⁴ fraction of inspired oxygen (F_{iO_2})



Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 [44](COVID-19) לפי סיכום ההמלצות לטיפול הראשוני בחולי קורונה היפוקסים, לפי

- א. חוסר יכולת לשמור על נתיב אוויר
- ב. חוסר יציבות המודינמית
- ג. אם אינם מגיבים הטיב לאמצעי הנשמה לא פולשניים, או חולים הסובלים מ $PaO_2/FiO_2 < 200$ יש לשקול אינטובציה.
2. יש להתחיל בזרימה נמוכה ולעלות בהדרגה לזרימה של 40-60 ל/דקה כאשר יש לשמור יחס PaO_2/FiO_2 בין 200-300 mmHg.
3. במידה וישנה מצוקה נשימתית אפשר להתחיל בזרימה של 60 ל/דקה.
4. ניתן להקטין פיזור אארוסולי ע"י תוספת מסיכת חמצן רגילה מעל המערכת הנזאלית. [40]. ויש לשאוף לבצע הנשמה זו בחדר בלחץ שלילי בלבד.

בחירת צורת ההנשמה הלא פולשנית:

מבין מכשירי הנשמה לא חודרניים, ככל הנראה יש עדיפות לשימוש ב HFNC על פני [44] NPPV. בעדיפות שניה, CPAP (יש הטוענים כי עדיף עם קסדה, אך אין הוכחות ברורות לכך), עם ערכים התחלתיים של 10-12 cmH20 תוך עליה עד 15-20, בהתאם לצרכי החולה, ולסבילותו. עדיפות שלישית היא לשימוש ב BiPAP. יש לשקול מתן סדציה גם לחולים אלה, וניקוז קיבה באמצעות זונדה, בשל הצטברות אוויר אשר עשוי לגרום להקאות ואספירציה, במיוחד בחולים המטופלים גם בתרופות אנטי רטרו-ויראליות אשר גורמות בפני עצמן לבחילה.

יש לנטר באופן קפדני חולים אלה, לצורך זיהוי הדרדרות והחלטה מחדשת על אינטובציה.

דיווחים שונים מראים כשלון שיטות אלה ב-85% מהמקרים, ועל כן יש לשקול היטב העדפת פרוצדורה זו על פני אינטובציה [51] [44].

במידה ובחרנו בשיטת הנשמה זו כאופציה ראשונה יש לבצע ניסיון קצר בלבד, והערכה חוזרת בתוך כשעה,

בכלל שיטות ההנשמה הבלתי פולשניות, קיימת אפשרות לפיזור הווירוס באוויר וסיכון הצוות הרפואי (בעיקר במכשירים מסוג BiPAP בהם הדלף משמעותי), לכן יש צורך במיגון מלא הכולל חלוק, מסכה וכפפות ואשפוז בחדרים בעלי לחץ אוויר שלילי.

במידה ומחליטים לבצע, יש להתאים את המסכה עוד לפני חיבורה לחולה ולדאוג למזעור דליפת האוויר [49] או להשתמש ב- helmet NIPPV שעשוי לגרום לפיזור מצומצם יותר של אירוסולים, ומראה יעילות מסויימת בחולי ARDS [55].

התוויות להנשמה לא פולשנית:

- א. כשל נשימתי היפוקסמי, למרות טיפול בהעשרת חמצן [44] – ראה איור לעיל.
- ב. חולים עם סטורציה נמוכה מ 94% ומספר נשימות מעל 20 שאינם מגיבים הטיב לחמצן (10-15 l/min) [50].

התוויות נגד להנשמה בלתי פולשנית:

ובמידה ואין שיפור יש לבצע אינטובציה מוקדמת בסביבה מבוקרת [44].

פרק ה' - הנשמה בחולי COVID-19

כאמור-3-5% מחולי COVID-19 יזדקקו להנשמה מכנית פולשנית, רובם חולים מבוגרים וחולים עם מחלות רקע. ההידרדרות במצבם של חולים אלה יכולה להתרחש בפרק זמן הנע בין שעות לימים, ולכן חולה הנמצא במצב בינוני, יש להיערך לביצוע אינטובציה בכל רגע נתון.

תזמון האינטובציה

אינטובציה מאוחרת יכולה להביא להידרדרות בלתי הפיכה. על כן, הדעה הרווחת היא כי יש להנשים חולה שמצבו מחמיר באופן סמי-אלקטיבי לפני קריסה נשימתית, למרות הנשמה בלתי פולשנית [44].

במיוחד בנוכחות אחד התנאים הבאים:

- שינוי במצב הכרה.
- עלייה במאמץ הנשימתי או מאמץ נשימתי ירוד (התעייפות).
- המשך עלייה בצריכת חמצן.
- היפוקסיה למרות התמיכה בחמצן.
- בחולים עם ציון MEWS < 7 (ראה לעיל) [37]

ציוד רפואי נדרש עבור ביצוע אינטובציה

יש להכין את כלל הציוד טרם התמגנות.

מפורט בטבלה.

רצוי להשתמש בוידאולרינגוסקופ (עם להב חד פעמי כגון McGrath) על פני לירנגוסקופיה ישירה. בחולי קורונה, יש להימנע מאינטובציה כושלת ככל האפשר, ולצמצם את משך הזמן של הליך האינטובציה עצמו, בכדי להפחית פיזור אירוסולים. וידאולרינגוסקופ, אם קיים, ואם הצוות מיומן בתפעולו, מפחית הסיכון לכישלון אינטובציה, ואינו משפיע לרעה על היפוקסיה או על משך ביצוע האינטובציה [44].

הכנה לקראת האינטובציה [52] [53]:

צוות	צמצום מספר אנשי הצוות בחדר ככל הניתן בעת ביצוע הפעולה: רופאים (בעדיפות רופא מרדים/רופא טיפול נמרץ) ואחות האינטובציה תבצע ע"י הרופא המיומן ביותר
כללי	<ul style="list-style-type: none"> עדיפות לחדר בלחץ שלילי הכנת עגלת אינטובציה כולל ציוד לאינטובציה קשה. הכנת מזרקים ותרופות הרדמה מתאימות מראש מומלץ לבצע סימולציות
דגשים	<ul style="list-style-type: none"> מומלץ להימנע משימוש באמבו יש לשאוף לציוד חד פעמי ככל האפשר וידוא מיקום הטובוס יתבצע באמצעות קפנוגרף ולא באמצעות האזנה לריאות
ציוד מייגון	<ul style="list-style-type: none"> לכלל אנשי הצוות המעורבים בטיפול מסיכת FFP3/N95, מגן פנים, כפפות כפולות וחלוק מלא דוחה מים, כיסוי ראש, וערדליים [44].
ציוד רפואי	<ul style="list-style-type: none"> נתיב אוויר פלסטי – בגודל מתאים. 2 טובוסים, אחד בחצי מידה קטן מהמתוכנן אמצעי קיבוע, מזרק ניפוח בלונית. מוליך לטובוס. לרינגוסקופ, רצוי וידאולרינגוסקופ (עם להב חד פעמי כגון McGrath) סקשן (עדיף במערכת סגורה). מנשם מחובר לחמצן, מופעל ומכוון לשיטת ההנשמה הנכונה – מחובר מראש לפילטר על הזרוע האקספירטורית.
ציוד ניטור:	ניטור סטנדרטי (דופק, סטורציה, לחץ דם, אק"ג), קפנוגרף או ETCO ₂ .
תרופות ל-RSI:	תרופות סדציה: קטאמין (1.5-3 mg/kg) אטומידאט (0.3 mg/kg). עשוי להוריד סף פרכוס משתקי שרירים: רוקורניום ⁵ או סקולין ⁶
תרופות להמשך סדציה	יש להכין מראש, עוד טרם האינטובציה. פרופופול 2% פנטניל (500mcg\10cc) ⁸
לאחר הפעולה:	ערכת קטטר שתן, ערכת זונדה, ערכת עירוי מרכזי

⁶ **סקולין** (1.5 mg/kg) – עשוי לגרום לחוס ממאיר, ויש להימנע משימוש בנוכחות היפרקלמיה, וזיהומים קשים. אם זאת, במידה ומבצע האינטובציה אינו מיומן, ישנה עדיפות לסקולין.
⁷ **פרופופול** - 2% מתחילים במינון של 100 מ"ג/שעה) במזרק מינון בקצב של 5cc/hr, מעלים בהדרגה לפי מצב הכרה ולי"ד.
⁸ **פנטניל** (500mcg\10cc) – ניתן בשילוב סדציה עם פרופופול, במינון של עד 250 מיקרוגרם בשעה (נותנים נקי בתוך מזרק מינון בקצב 3-5cc/hr).

⁵ **רוקורניום** במינון גבוה (1.2 mg/kg). משך הפעולה כ-40 – 60 דקות לאחר מכן יש לתת מנות חוזרות כמתואר מטה, במידה ויש אינדיקציה למתן משתקי שרירים. רוקורניום יש לתת לזמן מצומצם ככל שניתן, מאחר ועשוי לגרום לברונכוספזם, ולכן יש להכין תכשיר סותר Sugammadex במינון 16 מ"ג לק"ג (8 אמפולות), במידה והאינטובציה לא מצליחה.

שלבנים בביצוע האינטובציה

1. טרם התחלת הפעולה יש לבצע תדריך שבו יוגדרו תפקידים, והפעולות בהן יש לנקוט במצבים של קושי.
2. יש לנסות לבצע הערכת קושי באינטובציה (difficult intubation) - באמצעות דירוג מלפמטי או LEMON.
3. יש לבצע פרה-אוקסיגנציה עם מסיכה עם 100% חמצן באמצעות נשימה חופשית במשך 3 דקות.
4. להקפיד על פתיחת נתיב אוויר בעזרת Jaw Thrust. להכניס AW לאחר שהמטופל רדום (להוציא אם המטופל מתנגד/פולט את ה-AW).
5. עדיף להימנע משימוש באמבו. אם אמבו נדרש, הנשמה באמבו תבצע באמצעות שני אנשים, כאשר אחד אוטם את המסכה על פני המטופל והשני מנשים.
6. עוד טרם ביצוע האינטובציה יש להדליק את מכונת ההנשמה, להתאים את הפרמטרים, ולחבר את הפילטר מראש, על מנת לחבר מיידית את הטובוס למכונה.
7. יש להשתמש בשיטת rapid sequence induction (RSI) – מתן מקביל של תרופת הרדמה ומשתקי שרירים, ולחץ על הקריקואיד תוך כדי לרינגוסקופיה בכדי למנוע אספירציות.
8. מומלץ להניח יריעה גדולה שקופה על פני החולה על מנת למנוע פיזור טיפתי על הצוות. המטפל שמנשים מעביר מתחת ליריעה וידאולרינגוסקופ וטובוס.
9. מיד לאחר האינטובציה:
 - א. חסימת הטובוס עם האצבע/פאן.
 - ב. וידוא מיקום הטובוס על ידי חיבור קפנוגרף.
 - ג. חיבור למנשם שתוכנת מראש עם מדדי ההנשמה (ראה מטה) והפעלתו.
10. אם לא מצליחים לשים טובוס ניתן לשים LMA ולשקול ניסיון אינטובציה נוסף.

המשך סדציה לאחר סיום אינטובציה

שיעול שכיח בחולי COVID19, ועשוי להוביל לתמט ריאתי. וככלל, בחולים קשים יותר מומלץ להקפיד על סדציה עמוקה לטובת אפקטיביות של ההנשמה.

פרופופול 2% - יתרונות: לתרופה T1/2 קצר, המאפשר לבצע חלון ערנות למטופל לצורך בחינת גמילה מהנשמה. מתחילים במינון של 200 מג לשעה (מכינים 50 מ"ל של התרופה, אינפוזיה בקצב של 10 מ"ל לשעה). מבצעים טיטרציה של התרופה עד לקבלת סדציה טובה.

פנטניל (500mcg\10cc) – זוהי תרופה אנלגטית, אך בנוסף, משפיעה על דיכוי הנשימה העצמונית ודיכוי רפלקס השיעול, ובכך מאפשרת סינכרון טוב יותר עם המנשם, מקטינה צורך במשתקי שרירים ומאפשרת הנשמה אפקטיבית. על כן פנטניל ניתנת בשילוב עם פרופופול.

מינון של 500 מיקרוגרם בשעה (מכינים 50 מ"ל של התרופה, אינפוזיה בקצב של 10 מ"ל לשעה). עדיף לא לשנות קצב הזרקה ב-30 דקות הראשונות לאחר הסדציה. במידה והמטופל עדיין משתעל, עירני, מתנגד להנשמה, כאוב ניתן להוסיף בולוס **קטמין** במינון 2 מ"ג/ק"ג. כתלות במצב הערנות, סינכרון ההנשמה, אגיטציה של החולה ומצב ההמודינמי יש לבצע טיטרציה של התרופות. יש לשקול מתן משתקי שרירים המשכי בחולי ARDS, כאשר סנכרון נשימות המטופל עם המנשם בשלב החריף אינו תואם, או כאשר נפחי הנשמה גבוהים מהמומלץ, או במצבי היפוקסמיה או היפרקפניה רה-פרקטורית [44].

דוקורוניום: מומלץ לא לתת באופן המשכי אלא בצורת בולוס במרווחי זמן של כ-40 דקות בין מנות. מנת העמסה (מנה ראשונה) 0.6 מ"ג לק"ג (עד 50 מ"ג), ומנת אחזקה (מנה חוזרת) 0.15 מ"ג לק"ג.

דגשים בהנשמה בחולי COVID-19 [23] [4] [52]

[7] [55] [49]

הפרמטרים אשר יוצגו כאן, עשויים למנוע תמותה במצבי ARDS, יחד עם זאת יש לזכור כי המידע הנוגע להנשמת חולים ARDS כתוצאה מ COVID19 משתנה בתכיפות לאור הניסיון המצטבר. יש להתאים את פרוטוקול ההנשמה לחולה לפי שיקול דעת קליני.

שיטת הבחירה היא הנשמה מסוג A/C(V) לפי עקרונות Lung protective ventilation על מנת למנוע Ventilation induced lung injury (VILI) בחולי ARDS:

פרמטרים מומלצים להתחלת הנשמה (Lung protective ventilation) [30],[23]	
A/C (V)	MODE שיטת הנשמה
14 (12-18)	BPM מספר נשימות (Respiratory Rate – RR)
500cc predicted 4-8 מ"ל לק"ג (body weight)	Tidal volume Vt
10 ס"מ מים (5-15)	PEEP
להתחיל ב-100% ולרדת	FiO2 ריכוז חמצן
1: 2.5 (1: 2-3)	I: E יחס זמן אינסיפיריום: זמן אקספיריום
פרמטרים לא נשלטים למעקב	
limit 40cmH2O	Peak Inspiratory PIP Pressure

ג. מחלת ריאות כרונית ברקע

ד. חזה אוויר

Conservative fluid management – עדיף לשמור על

מאזן נוזלים 0 או מעט שלילי, גם במחיר אי ספיקת כליות, כל עוד יש תפוקת שתן, היות ונמצא כי מתן נוזלים עודף, מעלה בחולים אלה תמותה.

Recruitment maneuver - שיטת העלאה יזומה של

PEEP, ל 30 ס"מ מים למשך 20 שניות[30], במטרה לשפר חמצון. העלאת PEEP גורמת להעלאת לחץ פולמונרי אשר מביא לפתיחת נודיות הנמצאות בתמט. תבוצע בחשד לתמט משמעותי – המתבטאת בהיפוקסמיה למרות הנשמה מיטבית.

מדובר פעולה ברת סיכון, אשר עשויה לגרום לתת לחץ דם וברוטראומה, ולכן יש לבצע בידי רופא טיפול נמרץ או מרדים מנוסים.

prone ventilation - אומנם עדויות לכך אינן חזקות דיין,

אך יש הממליצים על הנשמה באמצעות השכבה על הבטן משך 12-16 שעות. תיאורטית, הנשמה מסוג זה מאפשרת אוורור הומוגני של שדות הריאה, באמצעות צמצום נפח הנודיות הקדמיות, ותמט בנודיות הדורזליות, דבר שעשוי להפחית פערי לחצים ונפחים בין החלק הקדמי והאחורי של הריאות, ולשפר פרפוזיה ריאתית. שיטה זו עשויה לגרום לפצעי לחץ ולחסימה של הטובוס ועל כן, יש לבצע בידי צוות מיומן.

מחקרים מראים שיפור בתמותה בשמירה על נפחי הנשמה יחסית נמוכים: tidal volumes (4–8 mL/kg predicted body weight, PBW)

א. לחץ אינספיריום קטן מ-30-40 ס"מ מים- inspiratory pressures (plateau pressure < 30 cmH₂O)

ב. Plateau pressure- (Pplat) – הינו הלחץ המופעל על ידי מכונת ההנשמה על דרכי האוויר התחתונות ונודיות הריאה, ונמדד בסוף האינספיריום. Pplat<30 cm H₂O מומלץ בהנשמת חולי קורונה [44].

ג. יש להעדיף PEEP גבוה על פני נמוך, ההמלצה היא ל PEEP > 10 cm H₂O, אם כי ההוכחות לכך אינן חזקות דיין. המטרה היא למנוע תמט של נודיות הריאה ולהגביר גיוס נודיות למאמץ החימצון [44]. הסיכון לכך הוא בארטראומה, ועליה ב Pplat.

ד. מומלץ קצב נשימה של 12-18 כאשר אנחנו מאפשרים צבירת CO₂ כל עוד PH < 7.25 (Permissive hypercapnia).

ה. יש לשאוף לסטורציה מעל 90%

חולי COVID-19 (בדומה לפנאמוניטיס ויראלית אחרת) בד"כ מפגינים בתחילה היענות ריאתית טובה יחסית ולחצי הנשמה נמוכים, ולכן אם ההיענות הריאתית גרועה מלכתחילה, יש לחשוב על אבחנה מبدלת:

א. זיהום חיידקי נוסף

ב. בצקת ריאות

COVID-19 with mild ARDS	COVID-19 with Mod to Severe ARDS	Rescue/Adjunctive therapy
✓ Do: Vt 4-8 ml/kg and P _{plat} < 30 cm H ₂ O	⚠ CONSIDER: Higher PEEP	❓ Uncertain: Antivirals, chloroquine, anti-IL6
✓ Do: Investigate for bacterial infection	⚠ CONSIDER: NMBA boluses to facilitate ventilation targets	⚠ CONSIDER: if proning, high P _{plat} , asynchrony NMBA infusion for 24 h
✓ Do: Target SpO ₂ 92% - 96%	⚠ CONSIDER: if PEEP responsive Traditional Recruitment maneuvers	⚠ CONSIDER: Prone ventilation 12-16 h
⚠ CONSIDER: Conservative fluid strategy	⚠ CONSIDER: Prone ventilation 12-16 h	⚠ CONSIDER: STOP if no quick response A trial of inhaled Nitric Oxide
⚠ CONSIDER: Empiric antibiotics	⚠ CONSIDER: if proning, high P _{plat} , asynchrony NMBA infusion for 24 h	⚠ CONSIDER: follow local criteria for ECMO V-V ECMO or referral to ECMO center
❓ Uncertain: Systematic corticosteroids	🚫 Don't do: Staircase Recruitment maneuvers	
	⚠ CONSIDER: Short course of systemic corticosteroids	
	❓ Uncertain: Antivirals, chloroquine, anti-IL6	

- א. **DISPLACEMENT** - וידוא מיקום הטובוס וחיבורי הצנרת.
- ב. **OBSTRUCTION** - שלילת חסימה וביצוע סקשן במערכת סגורה.
- ג. **PNEUMOTHORAX**
- ד. **EQUIPMENT** - תקינות הציוד
2. המשך בירור במידת הצורך: האזנה במידה ואפשרי, ביצוע צילום חזה, גזים עורקיים
- סכמת טיפול בבעיות הנשמה (מאת ד"ר יעל ליכטר)**

בחולים אשר פיתחו ARDS קשה, ללא שיפור תחת מדדי הנשמה מיטביים, ותוך שימוש בשיטות הנשמה ייחודיות כמו Recruitment maneuver ו prone ventilation, יש לשקול חיבור למכשיר ECMO.

מעקב וטיפול בחולה מונשם [23] [55] [57]

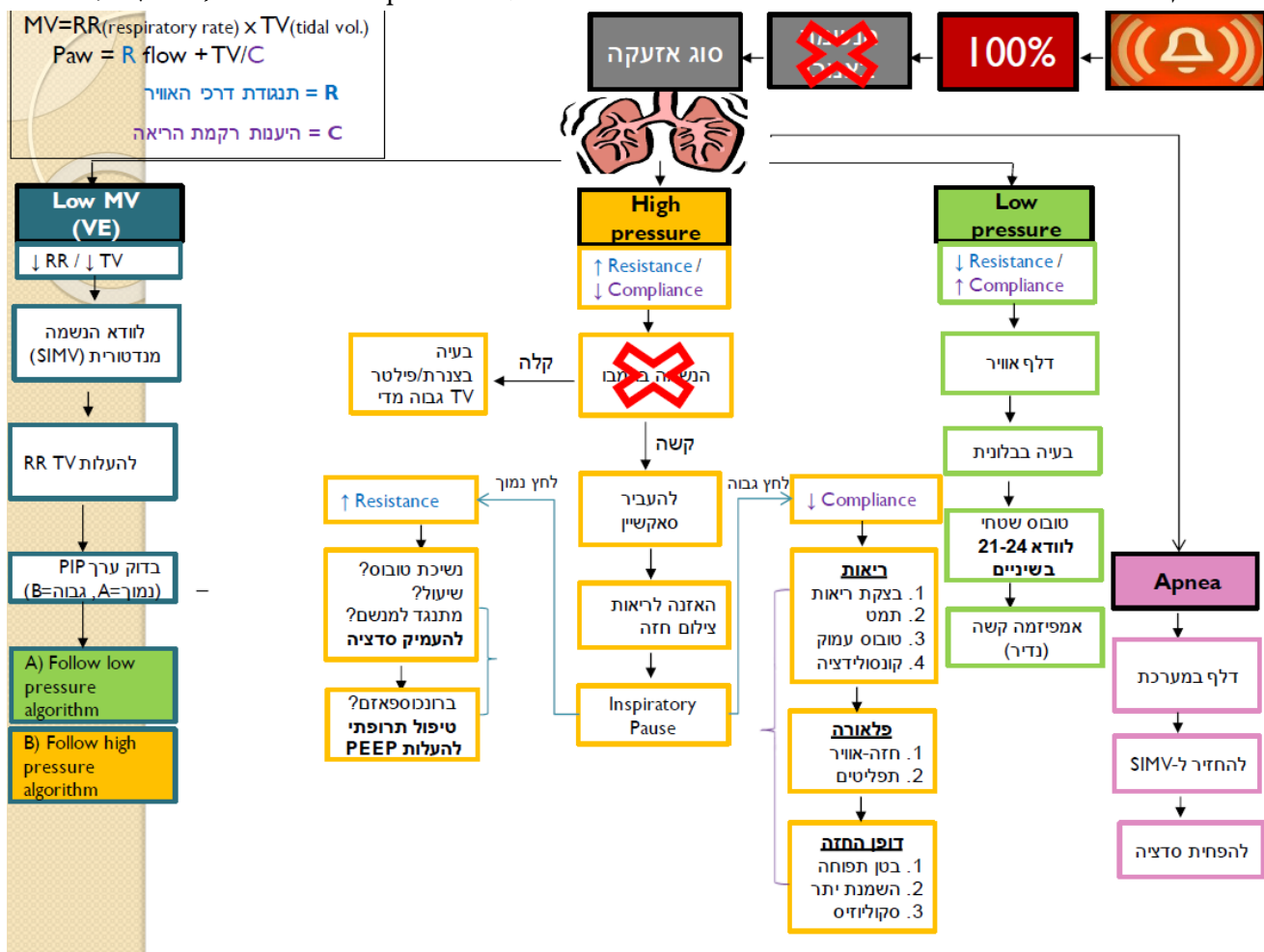
1. מניעת Ventilator-associate Pneumonia (VAP):
 - א. הטיית ראש מיטת החולה ל-30-45 מעלות.
 - ב. טיפול פה כל 4-6 שעות
 - ג. לשים לב לגסטרופרזיס, ולכן להימנע מעודף האכלה.
2. מניעת DVT (שרוולי שוקיים במבוגרים וקלקסון או הפרין מניעתי בצעירים ללא גורמי סיכון).
3. מניעת פצעי לחץ (מזרן אוויר ושינויי תנוחה כל שעתיים).
4. מוביליזציה אקטיבית של החולה בזמן ההנשמה למניעת ICU related weakness.
5. מניעת Stress ulcer ודימום במערכת העיכול: כלכלה אנטרלית מוקדמת (תוך 24-48 שעות), ומתן PPI או חסמי H2 בחולים עם גורמי סיכון.

טיפול בחולה COVID-19 במצב קריטי – שוק ספטי [23]

השכיחות המדווחת של שוק ספטי בחולי קורונה מאושפזים נעה בין 20-35% בין היתר, כתלות באוכלוסייה הנחקרת, ובחומרת המחלה. המחקרים דלים בהוכחות אך נראה שחולים מבוגרים או חולים עם מחלות רקע, במיוחד סכרת, מחלות קרדיווסקולריות ובכלל זה יתר לח"ד, או בנוכחות ספירת לימפוציטים נמוכה, רמות D-Dimer גבוהות ופגיעה לבבית מהווים גורמי סיכון לשוק ספטי. יש לחשוד בשוק ספטי בחולה הנזקק לואזופרסורים על מנת לשמר Mean arterial pressure (MAP) מעל 65

פתרון בעיות בהנשמה

1. לפי עקרונות ה-DOPE:



שינוע חולה קורונה מונשם [51]

יבוצע בעזרת מכשיר הנשמה נייד עם צנרת מעגלית (אין להשתמש בפארפק או אוקסילוג). בצנרת יש למקם פילטר HME גם ליד הטובוס וגם בצנרת האקספיריום בין מתאם ה"Y" של הטובוס לבין המנשם.

יש להימנע ככל האפשר מניתוק הצנרת מהטובוס. במידה ויש צורך – לוודא שהפילטר HME נשאר מחובר לטובוס. לפני השינוע של החולה יש לקבוע את המסלול הקצר ביותר, לפנות אותו לגמרי מאנשים, כולל המעלות, בעזרת צוות אבטחה. אנשי האבטחה במסלול ימוגנו במסכות. ואילו הצוות המלווה ימוגן באופן מלא וייקח ארגז החייאה ייעודי לחולי קורונה.

פרק ו' - נוהל שחרור מטופל:

קריטריונים לשחרור ממחלקת בינוניים למחלקת קלים:

1. ללא חום למשך 2-3 ימים טרם השחרור.
 2. שיפור משמעותי בתסמינים נשימתיים.
 3. שיפור משמעותי בצילום חזה.
 4. לא קיימים סיבוכים או מחלות נוספות המצריכות אשפוז.
 5. סטורציה 93% ומעלה ללא סיוע חמצן.
- ככלל אין צורך בטיפול אנטיביוטי או כל טיפול אחר, למעט טיפול תסמיני בחולה המשחרר לביתו או למתקן מחלימים.**

הגדרת מחלים:

ניתן להגדיר חולה מאומת עם COVID-19 כ"מחלים" כאשר:

1. חולה מאומת עם תסמינים
א. העדר חום (38 מעלות ומעלה), ללא שימוש בתרופות להורדת חום וללא תסמינים נשימתיים למשך 48 שעות לפחות
ב. שתי בדיקות שליליות ל-SARS-CoV-2 שנדגמו בהפרש של 24 שעות לפחות, כאשר הבדיקה הראשונה תילקח 7 ימים לפחות מתחילת התסמינים
2. חולה מאומת ללא תסמינים: שתי בדיקות שליליות ל-SARS-CoV-2 שנדגמו בהפרש של 24 שעות לפחות, כאשר הבדיקה הראשונה מהן תילקח 5 ימים לפחות לאחר תאריך האבחון המעבדתי הראשון. [58].

במכתב השחרור סטטוס הקורונה יוגדר בבירור: חיובי,

שלילי, בבדיקה, החלים, או לא בוצע.

מ"מ כספית, או בנוכחות לקטט מעל-2mmol/L ובהיעדר תת נפח (במידה ואין לקטט ניתן להסתפק בלחץ דם).

אבחון מוקדם חשוב במיוחד, ובתוך שעה מהאבחון יש להתחיל טיפול אנטיביוטי רחב טווח, טיפול בואזופרסורים וטיפול בנוזלים.

יש להיזהר בהעמסת נוזלים בחולי ARDS, ולהעדיף קריסטלואידים על פני קולואידים, ולהימנע לחלוטין משימוש ב Hydroxyethyl starch ו Dextrans [44]. מומלץ טיפול בבולוס נוזלים קריסטלואידים (רינגר לקטט, או 0.9% NaCl) 250-500 מ"ל במהלך 15-30 דקות, תוך הערכה מחודשת לאחר כל בולוס.

במידה ואין הטבה תחת טיפול בנוזלים יש להתחיל מתן וזורפרסורים לתת לחץ דם. המטרה היא 60-65 מ"מ כספית.

נוראפינפרין ניתן כקו ראשון, ניתן להוסיף אפינפרין או וזורפרסין עד להגעה ל-MAP רצוי.

לא מומלץ להתחיל טיפול בדופמין, אשר הוכחה כתרופה פחות טובה בחולים עם שוק. בחולים עם פרפוזיה נמוכה ותפקוד לבבי ירוד למרות טיפול בנוראפינפרין מומלץ להוסיף דובוטמין.

טיפול בסטרוואידים בחולים עם שוק ספטי (לא חולי קורונה) הוכח כמקצר משך השוק, ואת משך האשפוז בטפני"מ, ללא השפעה לרעה על תמותה או סיבוכים משמעותיים- אך מדובר בהמלצה חלשה בלבד [44].

גמילה מהנשמה [52]

לאחר מספר ימי הנשמה, לפעמים סביב 7-10 ימים, במידה והחולה יציב ומשתפר, ויחס $PaO_2/FiO_2 < 300$ מ"מ כספית, ניתן לשקול גמילה מהנשמה. גמילה מוקדמת מדי, תוביל לשיעור וחוטר סנכרון עם המנשם.

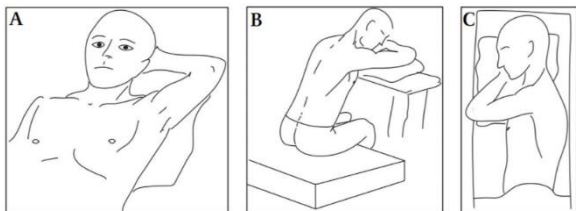
בשלב ראשון, יש להפחית את מינוני הסדציה, על מנת ליצור טריגר מוחי לנשימה. תהליך הגמילה מתבצע באמצעות שימוש ב-Pressure support ventilation (PSV). בהנשמה זו, המכונה תוסיף לחץ לכל נשימה ספונטנית של החולה.

תהליך הגמילה תלוי בפרמטרים של החולה, בכמות נשימות ספונטניות, ובהיענות הריאה. ככל שהיענות הריאה יותר נמוכה נדרש יותר לחץ ליצר נפח נשימה. יעד הנשמה לפני גמילה הוא נפח של חצי ליטר הנוצר על ידי לחץ של 5 ס"מ מים בלבד.

החלצות למיגון וחיטוי בשימוש במכשיר POCUS דיני בזמן מגיפת COVID-19

מחוץ לחדר המטופל	בתוך חדר המטופל	מחוץ לחדר המטופל
1 זריקת כפפות	1 השאת המכשיר קרוב לדלת על שולחן/עגלה/רצפה. השאר נייר סופג ומגבונים במיכל	1 עטיית כפפות
2 חיטוי ידיים	2 ביצוע הסריקה	2 ניקיון המכשיר במגבוני חיטוי ונייר
3 הסרת חלוק, להישאר עם מסכה ומגו עיניים	3 בסיום הסריקה, זריקת אריזות הג'ל	3 מרחתת הג'ל על מנסה
4 חיטוי ידיים	4 חיטוי הידיים עטויות הכפפות עם אלכוהול	4 כיסוי המכשיר בפלסטיק מגן והידוק בעזרת גומיות
5 עטיית כפפות חדשות	5 במרחק 2 מ' מהמטופל, הסרת כיסוי המכשיר תוך החלפת המכשיר חזרה למיכל.	5 הנחת המכשיר המכוסה במיכל נקי
6 הוצאת המכשיר טקטיקלי וחיטוי במגבוני חיטוי	6 לא לאפשר מגע בין כיסוי המכשיר למיכל לא לגעת במכשיר ללא הכיסוי עם הכפפות	6 הנחת נייר סופג, מגבוני חיטוי וג'ל במיכל
7 הנחת המכשיר על משטח נקי או מיכל חדש ולהשאיר לייבוש	7 הכנסת הזוג החיצוני של הכפפות	7 מיגון מלא 2-1 זוגות כפפות
8 חיטוי המיכל או זריקתו אם חד פעמי	7 ניגוב הג'ל עם נייר סופג, ניקיון המכשיר במגבוני חיטוי וזריקת המגבונים והנייר	8 הכנסת המיכל עם המכשיר, הנייר, המגבונים והג'ל לחדר המטופל
9 זריקת הכפפות	8 פתיחת הדלת ומיקום המיכל על שולחן אחר מחוץ לדלת	
10 חיטוי ידיים		
11 הסרת שאר אמצעי המיגון וזריקתם ע"פ ההנחיות		

מיקום המטופל: נגזר מחומרת מחלתו. המצב האידיאלי, המאפשר גישה לכל שדות הריאה הנו כאשר המטופל יושב (B) או בתנוחת Lateral Decubitus (C). במטופלים במצב קשה או מונשמים התנוחה השכיחה ביותר לביצוע הבדיקה תהיה כאשר המטופל שוכב וזורעו באבדוקציה (A), במנח זה הגישה לשדות הריאה האחוריים תהיה קשה יותר. על מנת להגיע לאזור הסב-סקפולרי במטופלים בשכיבה ניתן להטות את המטופל על צד אחד בעזרת כרית או שמיכה על מנת לאפשר גישה. [61]



טכניקת ביצוע POCUS ריאתי בחולי COVID-19:

בחירת המתמר והתוכנית המתאימה במכשיר ה-POCUS: המתמרים המתאימים ביותר הם המתמר המעוקל (B) או הקטן (C). למתמר המעוקל רזולוציה תהיה טובה יותר ביחס למתמר הקטן, ומאפשר לראות טוב יותר

פרק ד' - Point of Care US-POCUS:

צילום חזה ו-CT משמשים להערכת מידת המעורבות הריאתית, אשר לעיתים קרובות אינם בקורלציה לתמונה הקלינית. אולם, שימוש ב-CT לאבחון מטופלים חשודים הינו מוגבל, בשל זמינות נמוכה, עלויות גבוהות, הקושי הכרוך בהעברת מטופל במצב קשה, והסיכון בהדבקה הסביבה.

POCUS ריאתי, מאפשר קבלת אינפורמציה דומה ל-CT וטובה יותר ביחס לצילום חזה סטנדרטי, זאת לצד נוחות השימוש לצד מיטת החולה, זמינות הבדיקה, היעדר קרינה ועלות נמוכה. [59]

מטפלים רבים יראו את השימוש ב-POCUS ריאתי כמאתגר, בשל פערי ידע ומיומנות. פרק זה נועד להקנות כלים בסיסיים להטמעת השימוש ב-POCUS ריאתי במתאר של חולי COVID-19.

התוויות לשימוש ב-POCUS ריאתי בחולי COVID-19

ההחלטה לגבי אשפוז לא מסתמכת על ממצאים ב-US ריאתי כי אם על מצבו הקליני של המטופל לפי הקריטריונים שפורטו בפרק ב'. התרומה העיקרית של POCUS ריאתי הנה באבחון של ממצאים ריאתיים משמעותיים או אבחנות אפשריות אחרות, באופן שישיע על הטיפול הניתן. באם הבדיקה לא צפויה לשנות את ההחלטה הטיפולית, אין מקום לביצוע הבדיקה, אשר מצריכה שהות בסמוך למטופל וחושפת את הצוות להדבקה אפשרית. להלן תרשים מוצע לגבי החלטה על ביצוע POCUS ריאתי. [60]

קורס POCUS ריאות חינומי תוך שימוש במקרים של חולי COVID-19 (באדיבות מדינט).

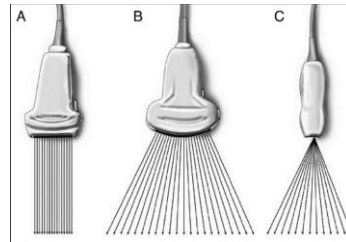
הכנות לקראת ביצוע POCUS ריאתי בחולי COVID-19

לפני התחלת בדיקת POCUS יש לוודא מיגון מתאים למבצע הבדיקה ולסובבים. המיגון העצמי הנדרש הוא מיגון מלא, כמפורט בפרק לגבי ציוד מיגון אישי.

חיטוי מכשיר ה-US - ראה תרשים "שלבי מיגון וחיטוי" בעמוד זה.

פתולוגיות שטחיות כגון קונסולידציות סאב-פלאורליות. המתמר הישר יקשה בהדגמת פתולוגיות עמוקות יותר דוגמת קונסולידציות גדולות, תפליטים פלאורליים משמעותיים ועוד.

יש לכוון את מכשיר ה-US לבדיקת ריאות (או בדיקת בטן אם אין אפשרות כזו).



Ultrasound probes commonly used in lung imaging. A: Linear array probe. B: Curved array probe. C: Phased array probe [62]

מיקום המתמר לפי שיטת 12 הנקודות: ישנן שיטות שונות לביצוע POCUS ריאתי. ברוב מחלות הריאה, ניתן להסתפק בבדיקת 6-8 נקודות בשדות הריאה. אולם, ב-COVID-19 המחלה יכולה להופיע בפיזור משתנה בכל אזורי הריאה (ראה תמונה). ולכן ביצוע בדיקה ב-12 נקודות יגביר את הרגישות בזיהוי הנגעים. [61], [63]

12-Point Lung Ultrasound Exam (*6 points on each side)	
	# Lung Field
	1 Anterior Superior
	2 Anterior Inferior
	3 Lateral Superior
	4 Lateral Inferior
	5 Posterior Superior
	6 Posterior Inferior

פתולוגיה ריאתית בחולי COVID-19 ב-US

מונחים בסיסיים באולטראסאונד ריאתי:

- LUNG SLIDING – תנועה ריתמית של הקו הפלאורלי עם הנשימה. זהו ממצא תקין, המייצג את החלקת הפלאורה הויסרלית כנגד הפריאטלית.
- A-LINES – קווים הוריזונטליים במרווחים אחידים מהקו הפלאורלי, המייצגים ארטיפקט הנגרם ע"י אוויר תת-פלאורלי – זהו ממצא תקין
- B-LINES – פסים אנכיים היוצאים מהפלאורה לכיוון בסיס התמונה. אם יש 3 ומעלה, הם מרמזים על הפרעה אינטרסטיציאלית, פוקאלית אם בשדה בדיקה אחד, או הפרעה דיפוזית אם דו"צ.
- הפרעה פלאורלית – הפרעה בקו הפלאורה

- קונסולידציה ריאתית – הפרעה היפואקואית תחומה בקו הפלאורלי, הנמשכת כלפי מטה ויכולה להכיל כל אחד מהבאים:

○ AIR BRONCHOGRAM – אזורים

היפראקואיים המשקפים דרכי אוויר שהופכות בולטות היות ומוקפות בנוזל או תהליך דלקתי.

○ SHRED SIGN – גבול לא סדיר של הקונסולידציה

○ נוזל פלאורלי – חלל אנ-אקואי בין הפלאורה הויסרלית לפריאטלית

קונסולידציה קטנה – מופיעה בגבולות מרווח בין צלעי יחיד ויורדת רק מעט מתחת לקו הפלאורלי

קונסולידציה גדולה – מופיעה באזור החורג ממרווח בין צלעי אחד, חורגת מעבר לקו הפלאורלי ויכולה להופיע עם נוזל פלאורלי. [64]

ב. ממצאים פתולוגיים בחולי COVID-19 [59]:

- עיבוי הקו הפלאורלי
- B LINES – מולטיפוקלים, בודדים או מתמזגים
- קונסולידציות קטנות
- נוזל פלאורלי – נדיר יחסית
- בשלב המוקדם – B LINES פוקלים, לאחר מכן בשלב הפרוגרסיבי תמונה אלבאורית אינטרסטיציאלית. עם התקדמות המחלה, עלולה להתקבל תמונה של ARDS בה יופיעו קווי B בולטים יותר, קונסולידציות ומעורבות ריאתית נרחבת יותר.



קישור לסרטון המסביר בקצרה את אופן ביצוע US ריאתי

5. אבחנה מبدלת:

בזמן ביצוע POCUS ריאתי בחולי COVID-19 יש לשלול פתולוגיות ריאתיות אחרות כגון פנאומותרקס ודלקת ריאות חיידקית אונתית.

אפשר להוסיף US ממוקד ללב, להערכת אי ספיקת לב, היפוולמיה, תסחיף ריאתי מאסיבי, הפרעות תנועתיות אזוריות בדפנות, תפליט פריקרדיאלי וטמפונדה, מאחר וסקירה שיטתית [63] הראתה שמקרים קשים של COVID-19 עלולים להתבטא גם בתפליטים

פנאמוניה אונתית: במצב זה נצפה לראות מראה של קונסולידציה של הריאה (עם SHRED SIGN, B LINES, ולעתים מראה דמוי רקמת כבד. [67]



קישור לסרטון הסבר על פנאמותורקס אבחון
<https://www.youtube.com/watch?v=EQZGA1MqEik&feature=youtu.be>

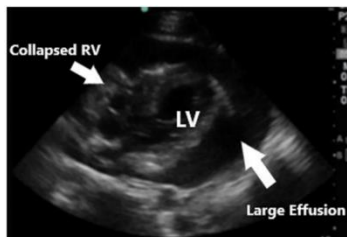


Figure 2. An echocardiographic image taken in the parasternal long-axis view demonstrates a large effusion causing right ventricular collapse during diastole.

נוזל פריקרדיאלי: כחלל היפואקואי מסביב ללב. במקרה של כמות נוזל משמעותית, ניתן יהיה להבחין בכך בחלק גדול מהמקרים. [68]

פריקרדיאליים או טמפונדה. במחקר שפורסם ב-JAMA נראה נזק מיוקרדיאלי מוגבר בחולים אלה. [65] בנוסף, יש לשמור על מקדם חשד גבוה להימצאות תסחיפים ריאתיים במטופלים אלו. [66].

כל אלה דורשים ידע, מומחיות ומיומנות. על ה-POCUS הריאתי לשמש בראש ובראשונה כמכשיר תומך החלטה המדגים את מידת המעורבות הריאתית. אך ישנן מספר פתולוגיות משמעותיות, אשר ניתן לחפש רמזים להן גם במתאר של מחלקת אשפוז לחולים במצב בינוני:

פנאמותורקס: במצב של פנאמותורקס נעלמת התנועתיות התקינה של הפלאורה. במכשירים בהם ניתן לעבור להפעלה בתצורה של M-mode, ניתן להבחין בסימן הנקרא Barcode sign (ראה סרטון מצורף).

Table 1 CT and ultrasonographic features of COVID-19 pneumonia

From: [Findings of lung ultrasonography of novel corona virus pneumonia during the 2019–2020 epidemic](#)

Lung CT	Lung ultrasound
Thickened pleura	Thickened pleural line
Ground glass shadow and effusion	B lines (multifocal, discrete, or confluent)
Pulmonary infiltrating shadow	Confluent B lines
Subpleural consolidation	Small (centomeric) consolidations
Translobar consolidation	Both non-translobar and translobar consolidation
Pleural effusion is rare.	Pleural effusion is rare
More than two lobes affected	Multilobar distribution of abnormalities
Negative or atypical in lung CT images in the super-early stage, then diffuse scattered or ground glass shadow with the progress of the disease, further lung consolidation	Focal B lines is the main feature in the early stage and in mild infection; alveolar interstitial syndrome is the main feature in the progressive stage and in critically ill patients; A lines can be found in the convalescence; pleural line thickening with uneven B lines can be seen in patients with pulmonary fibrosis



1) Normal Lung (A-profile)
*Normal Patient as reference



2) Few B-lines (vertical white lines)



3) Confluent B-lines



4) Irregular and Thickened Pleura



5) Subpleural Consolidation



6) Small/Tiny Pleural Effusions

פתולוגיות שכיחות בחולה מאומת ל-COVID-19 ב-POCUS ריאתי

פרק ה' - פרוטוקול מיגון וחיטוי במחלקה

רקע

הנגיף COVID-19 עובר מאדם לאדם, וכן במגע ישיר במשטחים נגועים. ההעברה העיקרית הינה העברה טיפתית – באמצעות הפרשות דרכי נשימה, אשר מופקות בשיעול, התעטשות, צחוק ודיבור.

קיימת גם אפשרות העברה במגע: במשטחים, חפצים או ציוד שהזדהמו, בסביבת המטופלים. ההעברה נעשית מעור נגוע לריאות, או דרך עור שאינו שלם.

העברה אווירנית מתרחשת בעיקר בעת טיפול בחולים בפרוצדורות יוצרות ארוסול, כגון אינטובציה, הנשמה, שאיבה מדרכי נשימה, אינהלציה. ככלל, פעולות אלה מתבצעות בחולים מאושפזים ובמתארים מיוחדים.

תנאי מיגון הנדרשים במתאר של בדיקה וטיפול בחולה במחלקת אשפוז ייעודית לחולי COVID-19 הינם מיגון אוויר, מיגון טיפתי ומיגון מגע. שימוש נכון ותקני באמצעי התמגנות יעיל במניעת הדבקה

דגשים בנושאי מיגון

- ישנה חשיבות לתרגול של לבוש והפשטה נכונים.
- ההתמגנות של לבוש והפשטה יש לעשות מול איש צוות, ורצוי שתפקידו יהיה מוגדר ומיועד לכך.
- נדרשת הקפדה על חיטוי ידיים (שטיפה עם מים וסבון, שימוש בספטול, שימוש בכפפות), סילוק פסולת וחיטוי סביבת החולה.
- הקפדה יתרה על מיגון נשימתי בעת ביצוע פרוצדורות פולשניות היוצרות ארוסולים כמו אינטובציה.
- על המטפל להימנע מלגעת בעיניים, פה או אף.
- במידה והמטפל מתמגן על פי נוהל משרד הבריאות, אין צורך לבדוד אותו לאחר המגע.

- על אף מיגון הצוות, על החולה לעטות מסכה כירורגית על פיו ואפו, אם מצבו הרפואי מאפשר זאת.

עקרונות יסוד למתקן האשפוז

- יש צורך בשליטה מוחלטת על כניסה ויציאה למתחם מחלקה באמצעי פיזי (שומר) או אלקטרוני (דלת מקודדת). דרושה הפרדה פיזית בדגש על מיזוג אוויר.
- חולה מאומת, חולה חשוד או מבודד שאינו זקוק לתמיכה נשימתית – יימצא בחדר בודד עם דלת סגורה (אין צורך בלחץ אוויר שלילי). אין לבצע בחדר זה פרוצדורות העלולות לייצר ארוסול (אינטובציה, הנשמה, שאיבה מדרכי נשימה, אינהלציה).
- חולה הנזקק לתמיכה או פרוצדורה נשימתית (לרבות שימוש בחמצן) – יימצא בחדר בלחץ אוויר שלילי, או חדר מבודד ומאוורר, שאינו מחובר למערכת מיזוג מרכזית, המשרתת אזורים מאוכלסים סמוכים.

4. חלוקת המתחם לשלושה אזורים על פי רמת הסיכון, מיגון ואופן התפעול:

- מתחם אשפוז (A)** – מדובר באזור בו נמצאים המטופלים, הכניסה אליו תמיד תהיה במיגון מלא ולצוות מורשה בלבד.
- מבואה, אזור ביניים (B)** – מהווה כניסה/יציאה לתוך מתחם האשפוז (מבואה למתחם האשפוז). באזור זה מתבצעות פעולות כגון פשיטת המיגון, חיטוי וניקוי ידיים. אזור זה נחשב אזור לא נקי..
- מתחם הבקרה והתפעול (C)** - אזור נקי ומוגן, בו אין כניסה או מעבר של מטופלים (מופרד פיזית ממרחב המאושפזים). מדובר באזור בקרה הכולל: מלתחה (חדר התלבשות – נקי), חדר בקרה, מחסן ציוד, אזור מנוחה. באזור זה יימצאו עמדות שליטה, עם אפשרות לשוחח עם כל מאושפז, ולנטר את המאושפזים הקשים או הבינוניים.

מיגון					חלוקה	אזורי תפעול
מגן פנים	מסיכה	כפפות	כובע	מגן		
✓	N-95	✓	✓	✓ (אטום)	מדור מטופלים	אזור A
	כירורגית	✓			איש צוות שמסייע בהוצאת דגימות	אזור B
-	-	-	-	-	צוות המחלקה	אזור C



סדר לבישת ציוד מיגון אישי



מיגון הצוותים המטפלים

עשוי להשתנות מבית חולים אחד למשנהו. העקרונות דומים.

מדי בית חולים ילבשו תמיד מתחת לאמצעי המיגון

סדר התמגנות:

טרם לבישת בגדי המיגון, יש להסיר תכשיטים וציוד פורץ מיגון

- (1) היגיינת ידיים
- (2) חלוק- התאם מידה ורכוס מאחור, החלוק צריך לכסות את כל חלקי הגוף והמדים, חובה! קשירה בצוואר וקשירה מאחור
- (3) מסיכת N-95- הצמד היטב מעל האף ומתחת לסנטר, בדיקת אטימות המסכה ע"י לקיחת אויר פנימה על מנת לוודא יצירת ואקום.
- (4) משקפיים או מגן פנים
- (5) היגיינת ידיים
- (6) כפפות חד פעמיות (משוך מעל שרוול החלוק).

סדר הסרת ציוד מיגון אישי



הסרת ציוד מיגון אישי – לפי סדר

נכון:

- (1) הסר כפפות בטכניקה הנכונה
- (2) היגיינת ידיים
- (3) הסר משקפיים או מגן פנים
- (4) הסר חלוק
- (5) היגיינת ידיים
- (6) הסר מסכה מחוץ למתחם הבידוד
- (7) היגיינת ידיים

הערות	מגן גוף למצבים מיוחדים ²	מגן גוף שגרת ¹	טבלת מיגון אישי לצוותי רפואה בבית חולים : [45]					ב ט
			א	ב	ג	ד	ה	
איתנו מיגון כמו צוות רפואי (בתלות אם עונה על הגדרת "קלי" או לא)								צוות המנקה חדר
						√		מוביל אשפה ארוז (שלא מתוך חדר המטופל לפני ניקיון)
	√			√		√		עובדי מכבסה המטפלים בכביסה שהגיעה בשקית Biohazard
לאחר קבלת חולה העונה על הגדרת מקרה חשוד, יש לבצע חיטוי ידיים ולחטא את דלפק הקבלה לפני קבלת המטופל הבא					√	√		פקיד/פקידת קבלה בעת קבלת חולה חשוד
אין צורך במיגון ³								מאבטח בכניסה
					√	√		מאבטח מלווה חולה חשוד
	√		√		√	√		מאבטח בעת אכיפת אשפוז בכפייה
					√			חולה/חשוד בעת שאינו בחדר בידוד (כולל בעת העברה)
יש להתיר כניסת מלווה רק במצבים מיוחדים לדוג' הורה המלווה ילד. אם המלווה לא מתלווה לחשוד לחדר הבידוד – לא נדרש כל מיגון *סוג מסכה על פי מתאר האשפוז		√	√	√*	√*	√		מלווה של חולה חשוד לתוך חדר הבידוד
		√	√		√	√		צוות רפואי המטפל בחולה מצב "קלי" ⁴
	√		√	√		√		צוות רפואי המטפל בחולה שאינו מוגדר קל
	√		√	√		√		צוות המבצע פעילות הכרוכה בסיכון לשפך ביולוגי ו/או קריעה של ציוד המיגון
	√		√	√		√		צוות רפואי המטפל בחולה במחלקת בידוד ייעודית לחולי קורונה
						√		מוביל דגימות ארוזות

בית חולים

רחיצת ידיים אנטיספטית: המטרה הינה הסרת לכלוך ומחוללי זיהום, השמדת פלורה חולפת, באמצעות מים זורמים, סבון אנטי-מיקרוביאלי ומגבת נייר חד פעמית. **חיטוי החדר והציוד:** יבוצע בתמיסת כלור בריכוז של לא פחות מ 1000 PPM על ידי עובד ממוגן. אם החדר שימש לבידוד אווירני, החדר יאוורר במשך לפחות שעה לפני כניסה לא ממוגנת. מכשירים שאסור לחטא בכלור, ניתן לחטא בכל תכשיר אחר מאושר על ידי אביזרים ומכשירים רפואיים לחיטוי ציוד רפואי.

מניעת פגיעה מחפצים חדים: יש להבטיח זמינות של מכלים לפינוי חפצים חדים בסביבה הטיפולית. יש להקפיד על פינוי המכלים כאשר הם מלאים עד ¼ מנפחם.

אחסון התרופות והכנת התרופות באזור הנקי על משטח נקי. חיטוי פתחי בקבוקים ושקיות תמיסה לפני חדירתם במחט ומזרק סטריליים.

ניקוי סטטוסקופ:

- א. סטטוסקופ יהיה אישי **למטופל** ויאוחסן במקום ייעודי, ולא בסביבת המטופל.
- ב. לפני בדיקת המטופל, יש לבצע חיטוי של הסטטוסקופ עם מגבוני אלכוהול 70%.
- ג. בסיום להסיר כפפות ולבצע היגיינת ידיים.
- ד. יש לנקות את הסטטוסקופ עם מגבון חיטוי (קלינל) ירוק, לאחר מכן להשלים חיטוי הסטטוסקופ עם מגבוני אלכוהול 70%.
- ה. בסיום, יש להסיר כפפות, לבצע חיטוי ידיים ולעטות כפפות חדשות.

פינוי כביסה: כביסה תפונה ככל כביסה אחרת בבית החולים ותטופל בהתאם להנחיות המפורטות בחוזר מנהל רפואה מס' 2011/3. ניתן לטפל בפסולת קורונה כבכל פסולת זיהומית, ואין צורך באמצעי זהירות נוספים או מיוחדים הן בטיפול והן בהשמדה.

איסוף ושינוע דגימות למעבדות: [70] דגימות הנאספות לבדיקות מעבדתיות מנבדק חשוד או מאומת, חובה שיוגדרו ויסומנו, וחובה להעבירן/או לשנע אותן בהתאם לחוזר משרד הבריאות "בטיחות לשינוע חומרים ביולוגיים זיהומיים ודגימות לאבחנה רפואית".

אסור להשתמש במערכות פנאומטיות לשינוע דגימות מנבדק חשוד או מאומת.

הטיפול בפסולת ביולוגית ותהליכי החיטוי:

- א. במקרה של נתזים ושפכים מדגימות של נבדק חשוד או מאומת, יש להרחיק תחילה את כל הנוכחים מהחדר ולהפסיק את מערכת האוורור, במידה וניתן.
- ב. יש להמתין מחוץ לחדר כ- 15 דקות, על מנת לתת לטיפות וארוסולים לשקוע.
- ג. בתום 15 הדקות יש לטפל בשפך באמצעות ערכת שפך ביולוגי תקנית, לפי ההוראות לטיפול בשפך ביולוגי. במהלך כל הפעולות חובה ללבוש ציוד מגן מלא.

טיפול בנפטר במוסד רפואי:

- א. זיהוי הנפטר ייעשה עם הפטירה, באחריות הצוות שטיפל בנפטר.
- ב. על הצוות המטפל בגופה ללבוש ציוד מגן מלא.
- ג. ניתן להסיר צנרת רפואית או כל אביזר פולשני אחר.
- ד. עטיפת הנפטר תבוצע ע"י הצוות שטיפל בנפטר.
- ה. הנפטר ייעטף בשני שקי פוליאיתלן ייעודיים, כאשר גופו מכוסה בסדין של המיטה עליה שכב טרם מותו. יש לסגור את השקיות באופן מוחלט (הרמטי).
- ו. במהלך העטיפה, לאחר סגירת השק הראשון, הצוות יחליף כפפות, ירחץ ידיים במים וסבון וכן יחליף חלוק או לחילופין יעטה חלוק חד פעמי נוסף. לאחר סגירת השק השני, כל ציוד המיגון יושלך לפח האשפה.
- ז. לאחר סיום העטיפה, יש לחטא את השקית בחומר חיטוי, כגון היפוכלורית (5.0) % hypochlorite, ולהעבירה למיטה נקיה. השקית החיצונית תיאטם בסרט איטום דביק, ותסומן באות "ב". לגופת הנפטר העטופה תוצמד מדבקה הטופס אזהרה בצבע אדום והנחייה כתובה מפורטת, לחברת, המזהירה מפני הדבקה ודורשת הקפדה על הנוהל.
- ח. לאחר עטיפת הנפטר ועד הפינוי לקבורה, ניתן לאחסן את הגופה בחדר קירור כמקובל.
- ט. ציוד חד פעמי יטופל כאשפה על פי תקנות בריאות העם (טיפול בפסולת במוסדות רפואיים), התשנ"ז-1997 ציוד רב פעמי יעוקר.
- י. חפצים אישיים של הנפטר (ארנק, טלפון וכו') יארזו בשקית אטומה אשר תחוטא מצידה החיצוני, תישמר באחסון ותועבר למשפחת הנפטר שבוע לאחר הפטירה.
- יא. הזמנת האמבולנס לפינוי הנפטר מהמוסד הרפואי לקבורה בבית העלמין או למתקן ייעודי לטיפול בנפטר תבוצע ע"י המוסד, באמצעות מוקד המשרד לשירותי דת.

נספח א' אפשרויות טיפול תרופתי ב-COVID-19 במבוגרים



אפשרויות טיפול תרופתי ב-COVID-19 במבוגרים

שם התכשיר (בגרי/ מסחרי) וצורת הגשה	מינון מומלץ במבוגרים	משך טיפול	הנחיות מתן	תופעות לוואי שכיחות	אינטראקציות מרכזיות	התוויות נגד	הערות
Hydroxychloroquine PLAQUENIL TAB. 200mg	ביום הראשון 400mg X 2/day בהמשך 200mg X 2/day	5-10 ימים	אפשר לרסק ולערבב עם מים. נטילה על קיבה מלאה יכולה לשפר סבילות ותופעות גאסטרואינטסטינליות	שיכול: בחילה, הקאה, שלשולים, כאבי בטן לבניות: הארכת מקטע QT והפרעות קצב מערכת העצבים המרכזית: סחרחורת, כאבי ראש, אי שקט פסיכומוטורי, התקפי פסיכודה, התקפי פרורס אנדוקריניות ומטבוליות: היפוגלקמיה חריפה	- עלייה בסיכון להארכת מקטע QT בשימוש במקביל בתרופות נוספות המארכות מקטע QT - תיתכן הגברת האפקט ההיפוגלקמי בשילוב עם תרופות לטיפול בסוכרת		בחולים בהם ידוע על הארכת מקטע QT > 500 msec חולי מיאסטיניה גרביס, חולי פורפיריה וחולי אפילפסיה יש לשקול סיכון מול תועלת בשימוש בתרופה זו עקב החמרה פוטנציאלית של מצבי מחלה אלו.
Chloroquine AVLOCLOR RESOCHIN TAB. 250 mg Salt	1-2 TAB. X 2/day על פי סבילות ופוטוקול בית החולים	5-10 ימים	אפשר לרסק לשיפור הטעם בצורת המרוסקת ניתן לערבב עם ריבה או דבש במקרה של בעיות בליעה, קיימת אפשרות להכנה רוקחית של תמיסה.	שיכול: בחילה, הקאה, שלשולים, כאבי בטן לבניות: הפרעות קצב, כולל הפרעות קצב מסכנות חיים וחסם עליתי חרדי (Complete AV block) מערכת העצבים המרכזית: כאבי ראש, חרדה, בלבול, תופעות אקסטרה-פירמידאליות, הזיות, נדודי שינה, התקפי פסיכודה, התקפי פרורס	-תרופות המהוות מעכבי CYP3A4 או CYP2D6 חזקים: עלולים להביא לעיכוב בפני התרופה ורעילות -תרופות המהוות משפיעי CYP3A4 חזקים: עלולים להגביר מטבוליזם ולפגוע ביעילות התרופה -סותרים חומצה: עלולים להביא לירידה בריכוז התרופה בסרום, מומלץ להפריד 4 שעות בין נטילה של סותר חומצה לנטילה של Chloroquine - עלייה בסיכון להארכת מקטע QT בשימוש במקביל בתרופות נוספות המארכות מקטע QT לדוגמא: Azithromycin		בחולים בהם ידוע על הארכת מקטע QT > 500 msec יש לשקול סיכון תועלת בשימוש בתרופה זו עקב עלייה בסיכון להפרעות קצב חולי מיאסטיניה גרביס, חולי פורפיריה וחולי אפילפסיה יש לשקול סיכון מול תועלת בשימוש בתרופה זו עקב החמרה פוטנציאלית של מצבי מחלה אלו
Remdesivir IV 100mg per vial	ביום הראשון 200mg X 1/day בהמשך 100mg X 1/day	10 ימים	ניתן IV יש לבדוק הנחיות מיהול בעלון התכשיר	מערכת העצבים המרכזית: כאבי ראש כבדי: שנייים הפיכים בתפקודי כבד נוספות: תגובה מקומית במתן IV *תופעות לוואי אלו נצפו במחקרים קליניים	אין לתת בשילוב עם: Rifampicin St John's wart (Remotiv) Carbamazepine Ticagrelor Phenytoin Phenobarbital Primidone	מתן משולב עם נוגדים	*בקשות לטיפול חמלה לא יתקבלו למעט נשים הרות וילדים מתחת לגיל 18 שאובחנו עם קורונה והם במצב קשה. התרופה עוד בינסי קליני *נכון להיום לא קיים מידע לגבי צורך בהתאמה כבדית/כלייתית

שם התכשיר (גנרי/ מסחרי) וצורת הגשה	מינון מומלץ במבוגרים	משך טיפול	הנחיות מתן	תופעות לוואי שכיחות	אינטראקציות מרכזיות	התוויות נגד	הערות
Lopinavir /Ritonavir KALETRA TAB.100/25 mg TAB. 200/50 mg Oral Solution 80/20 mg/mL	2 TAB X2/day (400mg/100mg) או תמיסה 5 mL x2/day	10 ימים	התכשיר קיים כסירופ המלצת היצרן לא לכתוש * במתן בוזנדה יש להעדיף צינורות מסוג סיליקון ו-PVC לא מומלץ מתן בצנורות מסוג polyurethane מומלץ לתת את הסירופ על קיבה מלאה. ניתן ליטול את הכדורים ללא קשר לאוכל.	עיכול: בחילה, הקאה, שלשולים, כאבי בטן כבדי: הפרעות בתפקודי כבד, עליית ALT AST לבניות: הארכת מקטע QT הארכת מקטע PR	ישנן אינטראקציות משמעותיות רבות. חלק מהוות התוויות נגד - יש לבחון כל מקרה לגופו. הבסיס המנגוני לאינטראקציות משמעותיות: - תרופות שעוברות מטבוליזם בעיקר ע"י CYP3A4: החשיפה לתרופות אלו עלולה לעלות ובכך גם ת"ל משמעותיות ומסכנות חיים משפיעים חזקים של CYP3A4: פיני התרופה מוגבר מה שעלול להביא לירידה ברמות שלה בסחם וירידה באפקט הפרמקולוגי	תרופות אשר עוברות מטבוליזם משמעותי ע"י CYP3A4 ומתן עם משפיעים חזקים של CYP3A4 Alfuzosin, Dronedaronе Cisapride, Colchicine (with renal and/or hepatic impairment) Ergot derivatives Lurasidone Midazolam Ranolazine (oral), Pimozide Ranolazine Rifampin Sildenafil Simvastatin St. John's wort Triazolam מתן הסירופ יחד עם- Metronidazole	
Baloxavir Marboxil XOFLUSA TAB. 20 mg, 40mg	עד משקל של 80 ק"ג: 40mg x 1/day מעל משקל של 80 ק"ג: 80mg x 1/day	3 ימים	המלצת היצרן לא לכתוש אפשר לתת ללא קשר לאוכל. אין ליטול בסמיכות עם מוצרי חלב, תוספי סידן וברדל, סותרי חומצה ולקטיבים המכילים אלומיניום, סידן, אבץ, מגנזיום וסלניום	עיכול: שלשול, בחילות מערכת עצבים מרכזית: כאבי ראש נוספים: bronchitis, nasopharyngitis	התרופה אינה מעכבת אנזימי ציטוכרום עיקריים. לא קיים מידע על אינטראקציות למעט ירידה ביעילות על רקע שילובים מלחי סידן, אלומיניום ומגנזיום. - הפחתת יעילות חיסון לשפעת אם ניתן כשבועיים לאחר החיסון		לא קיים מידע על צורך בהתאמת מינון לתפקוד כלייתי או כבדי
Favipiravir AVIGAN TAB. 200 mg	ביום הראשון 1600mg X 2/day ביום השני 800mg X 2/day בהמשך 400 mg X2/day	10 ימים	ניתן לכתוש במידת הצורך לחולה המזון בוזנדה, יש להמיס את התרופה בטמפרטורה של 55°C	מדוחות בעיקר תופעת לוואי של עלייה ברמות חומצה אורית אולם יתכנו שינויים מעבדתיים נוספים הרושמים מעקב כגון כימיה ותפקודי כבד	-התרופה הינה מעכבת CYP2C8 ובשילוב עם תרופות המהוות סובסטרט ל CYP2C8, תיתכן ירידה במטבוליזם התרופות ועלייה ברמות תרופות אלו. כגון: Repaglinide, Paclitaxel במטופלים המקבלים שילוב של תרופות אלו יש לבצע הערכת סיכון תועלת להמשך טיפול משולב.	אין צורך בהתאמת מינון במחלות כבד. בשלב זה אין מידע מספק המעיד על הצורך בהתאמת מינון באי ספיקת כליות	

שם התכשיר (גנרי/ מסחרי) וצורת הגשה	מינון מומלץ במבוגרים	משך טיפול	הנחיות מתן	תופעות לוואי שכיחות	אינטראקציות מרכזיות	התוויות נגד	הערות
Tocilizumab ACTEMRA IV 20 mg/ml	מנה ראשונה-4-8mg/kg (מנה מרבית של 400 מ"ג). במידה ואין שיפור בסימפטומים (ירידה בחום, שיפור בהיפוקסיה) תוך 24 שעות, אפשר לתת מנה נוספת באותו מיטן. אין לתת את המנה השנייה במרווח זמן קצר מ- 12 שעות.	1-2 מנות	יש לתת את המנה במשך 60 דקות	מערכת העצבים המרכזית: כאב ראש זיהומים: זיהומים בדרכי נשימה עליונות, נאזופרינגיטיס המטולוגיות: ניטרופניה, טרומבוציטופניה, ליקופניה אחרות: יתר לחץ דם, Infusion- related reaction	- יש להימנע ממתן משולב עם נוגדנים מונוקלונליים מחשש לדיכוי חיסוני מוגבר - יש להזהר במתן משולב עם תרופות מיאלוסקסיות מחשש לרעילות המטולוגית מוגברת	זיהום חמור פעיל	קיימת אזהרה חמורה ל: - זיהומים חמורים מסכני חיים : בעיקר בחולים שמקבלים תרופות אימונוסופריסיביות אחרות - שחפת (ראקטיביטיצה של זיהום לטנטי וזיהום חדש) וראקטיביטיצה ויראלית (לדוג' HBV).

* בקובץ מופיעות האינטראקציות העיקריות. יש לבצע הערכת אינטראקציות באופן פרטני עבור כל מטופל והטיפולים אותו הוא מקבל.
* טיפולים נוספים בהם דווח ניסיון בעולם: IV Human Immunoglobulins, Atazanavir, Nitazoxanide, Ribavirin
בעריכת:

ד"ר כרמיל עזרן, ד"ר אריג' מטר-בשארה, ד"ר אלינה אמיתי, המערך לרוקחות קלינית, ארגון הרוקחות בישראל
ד"ר אפייר לבון, ד"ר לי גולדשטיין, פרופ' מתי ברקוביץ, האיגוד הישראלי לפרמקולוגיה קלינית, החברה הישראלית לטוקסיגולוגיה

אגף הרוקחות, משרד הבריאות

תאריך פרסום: 01/04/2020

נספח ב- תרופות שכיחות לטיפול , ואינטראקציות בין תרופתיות בטיפולים אנטי-ויראליים

Table 1 The range of concentrations and points for attention of the common TDM drugs for the COVID-19 patients

Drug names	Time points of blood collection	The range of concentrations	Principles of dosage adjustment
lopinavir/ ritonavir	(peak) 30 min after drug administration (trough) 30 min before drug administration	lopinavir: (trough) > 1 µg/mL (peak) < 8.2 µg/mL	Correlated with drug efficacy and side effects.
imipenem	10 min before the drug administration	1~8 µg/mL	Interpretation and adjust the plasma drug concentration based on MIC of the pathogen testing
meropenem	10 min before the drug administration	1~16 µg/mL	
vancomycin	30 min before the drug administration	10~20 mg/L (15~20 mg/L for the severe MRSA infection)	The trough concentration correlates with the failure rate of anti-infective therapy and renal toxicity. When the concentration is overly high, reduction of drug frequency or single dose is required.
linezolid	30 min before the drug administration	2~7 µg/mL	The trough concentration correlates with myelosuppression adverse reactions. The blood routine test needs to be closely monitored.
voriconazol	30 min before the drug administration	1~5.5 µg/mL	The trough concentration correlates with the therapeutic efficacy and adverse reactions such as impaired liver function.

Table 2 Interactions between antiviral drugs and common drugs for underlying

Drug names	Potential interactions	Contraindication in combined medication
lopinavir/ ritonavir	When combined with drugs associated with CYP3A metabolism (e.g., statins, immunosuppressors such as tacrolimus, voriconazole), the plasma concentration of the combined drug may increase; leading to 153%, 5.9 folds, 13 folds increase of the AUC of rivaroxaban, atrovastatin, midazolam, respectively. Pay attention to clinical symptoms and apply the TDM.	Combined use with amiodarone (fatal arrhythmia), quetiapine (severe coma), simvastati (rhabdomyolysis) is prohibited.
darunavir/ cobicistat	When combined with drugs associated with CYP3A and/or CYP2D6 metabolism, the plasma concentration of the combined drugs may increase. See lopinavir/ ritonavir.	See lopinavir/ritonavir.
arbidol	It interacts with CYP3A4, UGT1A9 substrates, inhibitors, and inducers.	—
fapilavir	<p>① Theophyllinum increases the bioavailability of fapilavir.</p> <p>② It increases the bioavailability of acetaminophen by 1.79 folds.</p> <p>③ Its combination with pyrazinamide increases the plasma uric acid level.</p> <p>④ Its combination with repaglinide increases the plasma repaglinide level.</p>	—
chloroquine phosphate	—	Prohibit to combine with the drugs that may lead to the prolonged Q-T interval (such as moxifloxacin, azithromycin, amiodarone, etc.).

Note: “—” : no relevant data; TDM: therapeutic drug monitoring; AUC: area under the curve; UGT1A9: uridine diphosphate glucosidase 1A9.

- [1] G. Wei-jie, “Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China ”, *NEJM* .2020 ,
- [2] R.-M. Alfonso, “Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis ”, *Travel Medicine and Infectious Disease* .03/2020 ,
- [3] “Preliminary Estimates of the Prevalence of Selected Underlying Health Conditions Among Patients with Coronavirus Disease 2019 — United States, February 12–March 28, 2020.” MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 2020 .[מקור]
- [4] E. Y. Barnaby, “Epidemiologic Features and Clinical Course of Patients Infected With SARS-CoV-2 in Singapore ”, *JAMA* .03/2020 ,
- [5] J. Rodrigues, “An update on COVID-19 for the radiologist - A British society of Thoracic Imaging statement ”, *Clinical Radiology* .2020 ,
- [6] M. M. Gracia, “Imaging the coronavirus disease COVID-19 .[מקור]”, Available: <https://healthcare-in-europe.com/en/news/imaging-the-coronavirus-disease-covid-19.html>.
- [7] T. Liang, Handbook for COVID-19 Prevention and treatment, 2020 .
- [8] I. Shohei, “Chest CT Findings in Cases from the Cruise Ship “Diamond Princess” with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)”, *Radiology: Cardiothoracic Imaging* .2020 ,
- [9] D. Wang, B. Hu, C. Hu, F. Zhu, X. Liu ו J. Zhang, “Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China ”, *Jama* ,(11)323 מס', pp. 1061-1069, 2020 .
- [10] W. Guan, Z. Ni, Y. Hu, W. Liang, C. Ou ו J. He, “Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China ”, *The New England journal of medicine* .2020 ,
- [11] S. Hasan ו M. Mandeep, “Journal Pre-proof: COVID-19 Illness in Native and Immunosuppressed States: A Clinical-Therapeutic Staging Proposal ”, *Journal of Heart and Lung Transplantation* .2020 ,
- [12] ICNARC Case Mix Programme Database , “ICNARC report on COVID-19 in critical care,” 10 April 2020 .[מקור] . Available: <https://www.icnarc.org/About/Latest-News/2020/03/22/Report-On-196-Patients-Critically-Ill-With-Covid-19>.
- [13] C. Huang, “clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in wuhan, china ”, *LANCET* ,395 כרך, pp. 497-506, 2020 .
- [14] S. Shaobo, M. Qin ו e. al, “association of Cardiac injury with mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 inWuhan, China ”, *JAMA Cardiology* .2020 ,
- [15] M. Madjid, S. Solomon ו V. O, “ACC clinical bulletin: cardiac implications of novel Wuhan coronavirus (2019-nCoV),” 2020 .[מקור] . Available: <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2020/02/13/12/42/acc-clinical-bulletin-focuses-on-cardiac-implications-of-coronavirus-2019-ncov>.

- [16] B. Hunt, A. Retter ו C. McClintock, "Practical guidance for the prevention of thrombosis and management of coagulopathy and disseminated intravascular coagulation of patients infected with COVID-19," 25 March 2020. [מקוון].
- [17] J. Thachil, N. Tang, S. Gando, A. Falanga, M. Cattaneo, M. Levi ו C. a. I. Clark, "ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19", *J Thromb Haemost*. 2020, .
- [18] N. Tang, "Abnormal coagulation parameters are associated with poor", *J Thromb Haemost*, p. 844–847, .2020
- [19] N. Tang, H. Bai, X. Chen, J. Gong ו D. a. S. Z. Li, "Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy", *J Thromb Haemost*. 2020, .
- [20] היחידה למחלות זיהומיות בשיתוף עם מומחי שיבא, "פרוטוקול טיפולי ב COVID-19", 03.2020-19.
- [21] M. Vaduganathan, "Renin–Angiotensin–Aldosterone System Inhibitors in Patients with Covid-19", *NEJM*. 03.2020, .
- [22] C. Wu, "Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China", *JAMA Intern Med*. 03/2020, .
- [23] WHO, "WHO Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected: Interim guidance V 1.2 .03.2020", .
- [24] א. אשדוד, "פרוטוקול לטיפול תרופתי בחולה COVID-19 גרסה 3.4", 2020.
- [25] X. Yao, "In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2)", *Clinical Infectious disease*. 03.2020, .
- [26] J. Liu, "Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro", *Cell Discov*. 03.2020, .
- [27] P. Gautret, "Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open label non-randomized clinical trial", *IJAA*. 03.2020, .
- [28] חטיבת הרפואה משרד הבריאות, "אפשרויות טיפול בתרופות שטרם אושרו לטיפול ב-COVID-19, גרסה 4.0", 22.03.2020.
- [29] J. Thachil, "The versatile heparin in COVID-19," 2020. Available : doi: 10.1111/jth.14821. [מקוון].
- [30] J. Al Tawfiq, "Remdesivir as a possible therapeutic option for the COVID-19", *Travel Medicine and Infectious Disease*. 03.2020, .
- [31] E. Mahase, "Covid-19: what treatments are being investigated", *BMJ*. 03.2020, .
- [32] מ. חוברט, "קורונה – קריאה ביקורתית בעידן הצפת מידע", 04.2020.
- [33] B. Cao, "A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with severe COVID-19", *NEJM*. 03.2020, .
- [34] M. Hoffman, "ARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor", *Cell*. 03.2020, .

- [35] NIH, "ClinicalTrials.gov," 11 April 2020. [מקוון]. Available: <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=covid-19&term=colchicine&cntry=&state=&city=&dist=&Search=Search>.
- [36] "6", 122179101620, אסמכתא covid-19, ממחלימי covid-19, משרד הבריאות, "פרוטוקול מתן טיפול בפלזמה ממחלימי covid-19, אפריל 2020. [מקוון]. Available: <https://www.health.gov.il/hozer/mr-179101620.pdf>.
- [37] בית החולים לניאדו, "נוהל מעקב וטיפול רפואי בחולה COVID-19 מאומת", 22.03.2020.
- [38] IRCCS, "Recommendations for COVID-19 clinical management", *Infectious disease report*, 12, כרך, 2020.
- [39] N. Chen, M. Zhou ו D. X, "Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study", *Lancet*. 2020, 507-513: (10223)395 מס',
- [40] CDC Centers for Disease Control and Prevention, "Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)," CDC Website Exit Disclaimer, 30 March 2020. [מקוון]. Available: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-guidance-management-patients.html> 3- April 2020. [התבצעה גישה ב-].
- [41] W. Chaomin, C. Xiaoyan ו C. Yanping, "Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China", *JAMA*, 2020.
- [42] A. Katzenstein, C. Bloor ו A. Leibow, "Diffuse alveolar damage—the role of oxygen, shock, and related factors: a review", *Am J Pathol*, p. 85(1), 1976.
- [43] The ARDS Definition Task Force, "Acute Respiratory Distress Syndrome- The Berlin Definition", *JAMA* מס', Vol 307, No. 23, 2012.
- [44] W. Alhazzani, M. Moller, Y. Arabi ו et.al, "Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)", *Intensive Care Med* published online ahead of print, 2020 Mar 28, fp. 1–34, 2020.
- [45] משרד הבריאות, "הנחיות להתמודדות עם תחלואה מנגיף קורונה החדש – מעודכן ליום 20.3.23 - עדכון 12".
- [46] ANZICS, "Australian and New Zealand Intensive Care Society. ANZICS COVID-19 Guidelines", *ANZICS*. 2020,
- [47] T. A. M. A. e. Frat JP, "High-Flow Oxygen through Nasal Cannula in Acute Hypoxemic", *N Engl J Med* 2015; 372: 2185-96. 2015, (23) 372 כרך, .
- [48] J. Poston, B. Patel ו A. Davis, ". Management of Critically Ill Adults With COVID-19", *JAMA*. 2020,
- [49] R. Wax, "Practical recommendations for critical care and anesthesiology teams caring for novel coronavirus (2019-nCoV) patients."
- [50] Endorsed by the Italian Thoracic Society (AIPO – ITS) and Italian Respiratory Society (SIP/IRS), "Managing the Respiratory care of patients with COVID-19", March 08, 2020. [מקוון]. Available: <http://www.siprirs.it>.
- [51] ו. עזרא, "נייר עמדה בנושא הנשמת חולים בנגיף הקורונה עדכון 16.03.20".
- [52] י. ליכטר, "ריענון הנשמה לחולי קורונה בית חולים איכילוב", 03.2020.

- [53] בית חולים אסותא, "הנשמת מטופל עם זיהום ב-COVID19".
- [54] European society of anesthesiology, "Airway Management in patients suffering from COVID-19", 03.2020.
- [55] י. ב. לביא, "הנשמת חולה קורונה. בית חולים רמב"ם", 03.2020.
- [56] C. Marco, "Features, Evaluation and Treatment Coronavirus (COVID-19)," 2020. [מקוון]. Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554776/#article-52171.s21>.
- [57] בית חולים פוריה, "הנשמת חולה בנגיף COVID-19".
- [58] משרד הבריאות, "אשפוז/טיפול בקהילה לחולי COVID-19 מאומתים גרסה 2.0 24/03/2020".
- [59] Q. Peng, X. Wang ו L. Zhang, "Findings of lung ultrasonography of novel corona virus pneumonia during the 2019–2020 epidemic", *Intensive Care Med.* 2020 ,
- [60] "Complete GUIDE to Lung Ultrasound in COVID-19 (Coronavirus) Patients. [מקוון].", Available: <https://threadreaderapp.com/thread/1245341597748740096.html>.
- [61] T. Havelock, R. Teoh ו D. Laws, "Pleural procedures and thoracic ultrasound: British Thoracic Society pleural disease guideline 2010", *Thorax*, pp. i61-i76, 2010 .
- [62] K. Manjush, W. Duane ו N. Suresh, "Lung Ultrasound: The Emerging Role of Respiratory Therapists", *Respiratory care*. 2019 , כרך 64 ,
- [63] h. Melina ו K. Soheil, "Radiology Perspective of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Lessons From Severe Acute Respiratory Syndrome and Middle East Respiratory Syndrome", *American Journal Of Roentgenology*. 2020 ,
- [64] L. Ellington, "Lung ultrasound as a diagnostic tool for radiographically-confirmed pneumonia in low resource settings", *Respiratory medicine*, vol. 128, מס' 5, doi: 10.1016/j.rmed.2017.05.007, pp. 57-64 , (2017).
- [65] T. Guo, Y. Fan ו M. Chen, "Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)", *JAMA Cardiol.* 2020 ,
- [66] L. Taisheng, L. Hongzhou ו Z. Wenhong, "Clinical observation and management of COVID-19 patients", *Emerging Microbes & Infections*, 9: 1, כרך 9, pp. 687-690 .
- [67] E. Unluer, A. Karagoz, G. Senturk, M. Karaman, K. Olow ו S. Bayata, "Bedside lung ultrasonography for diagnosis of pneumonia", *Hong Kong Journal of Emergency Medicine* (2), מס' 20, כרך 20, <https://doi.org/10.1177/102490791302000205>, p. 98–104 . (2013) ,
- [68] T. Singhapricha, T. Taylor ו J. Meer, "Pericardial Effusion and Tamponade: Making the Diagnosis at Bedside With Point-of-Care Echocardiography", *EMERGENCY MEDICINE*. 2017, כרך 49 ,
- [69] משרד הבריאות, "חוזר מנהל הרפואה מס' 2009\24 " היגינת ידיים במוסדות רפואיים", 2020.
- [70] משרד הבריאות, "נספח 4 ב' - נוהל בטיחות ביולוגית בטיפול ועיבוד דגימות של נבדקים חשודים / או חולים בנגיף הקורונה החדש 2019".

- [71] Z. A. Z. A. e. a. Grasselli G, “ Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy ”, *JAMA* ,Published online April 06, 2020 ..
- [72] Y. Arentz M, “Characteristics and outcomes of 21 critically ill patients with COVID-19 in Washington State ”, *JAMA* ,published online March 19, 2020 ..
- [73] Y. Yang X, “Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. . doi ”,; *Lancet Respir Med* ,pp. S2213-2600(20)30079-5, 2020 ; Published online February 24, 2020 .
- [74] “Patel BK, Wolfe KS, Pohlman AS, Hall JB, Kress JP. Effect of Noninvasive Ventilation Delivered by Helmet vs Face Mask on the Rate of Endotracheal Intubation in Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome: A Randomized Clinical Trial ”,; *JAMA* .2016 ,2435-2441 מס' , (22)315 כרך ,
- [75] G. C. F. R. Murthy S, “ Care for Critically Ill Patients with COVID-19 ”, *JAMA* ,Published online March 11, 2020 .

