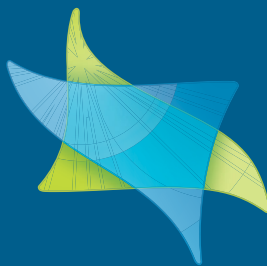


משרד
הבריאות
לחיים בריאים יותר



המלצות לניטור וטיפול

בחולי COVID-19



המלצות לניטור וטיפול בחולי COVID-19

קווים מנחים אלו נועדו על מנת לסייע לצוות הרפואי לתת את הטיפול הרפואי המיטבי במתאר הטיפול הקיים ב-COVID-19. האופי הדינאמי של הפנדמיה ועומס התחלואה המקומי עשויים להשפיע על היכולת לאפשר חלק מהטיפול המצוין ומוגדר כמיטבי. הקווים המנחים לטיפול במחלה מבוססים בעיקרם על מאמרים עדכניים בנושא (רשימת מקורות),

קווי ההנחיה מטעם ה-NIH¹, קווים מנחים מטעם ה-WHO², ופרסומי קווים מנחים של מנהלי מחלקות קורונה ממדינת ישראל³. קווי הנחיה אלו יעודכנו לאור אופייה הדינאמי של המחלה באתר משרד הבריאות בכתובת:

[/https://govextra.gov.il/ministry-of-health/corona/corona-virus/medical-guidelines-corona](https://govextra.gov.il/ministry-of-health/corona/corona-virus/medical-guidelines-corona)

קווים מנחים אלו נכתבו על ידי צוות קלינאים בהתמחויות הרלוונטיות לטיפול בחולי קורונה (רפואה פנימית, מחלות זיהומיות ויחידות לטיפול נמרץ). נוכח העובדה שמדובר בהתפרצות חדשה שהמידע לגביה בשלב זה רק מתחיל להתגבש, ההנחיות מומלצות לשימוש כבסיס ואינן מהוות תחליף לשיקול דעתם של הצוותים המטפלים.

כותבים:

ד"ר גדי סגל, פרופ' יוסי קרקו, ד"ר עמי נויברגר, פרופ' סיגל סבירי, ד"ר שאול לב, ד"ר אורן כספי, ד"ר סיגל ליברנט-טאוב.

סקרו:

ד"ר ורד עזרא, ראשת חטיבת הרפואה, משרד הבריאות. ד"ר ירון בר לביא, יו"ר איגוד רופאי טיפול נמרץ. צוות הצט"מ, משרד הבריאות.

תוכן העניינים

דרגות החומרה של המחלה

מהלך המחלה ויעדים טיפוליים

הטיפול בחולים – כללי

הערכת סיכון במאובחן COVID-19

הטיפול בחולים

הטיפול בחולים במחלה בדרגת חומרה קלה

הטיפול בחולים במחלה בדרגת חומרה בינונית

אשפוז

בדיקות אבחנתיות באשפוז

ניטור

הגורם המטפל

המלצות לטיפול תרופתי

הטיפול בחולים במחלה בדרגת חומרה קשה ובחולים מונשמים או קריטיים

אשפוז

בדיקות אבחנתיות באשפוז

ניטור

אופן השימוש בטיפול לא פולשני תומך נשימה

הנשמה חודרנית בחולי COVID-19

הגורם המטפל

מניעת זיהומים בחולים בטיפול נמרץ

המלצות לטיפול תרופתי בחולים במחלה בדרגת חומרה קשה ובמונשמים/ חולים קריטיים

טיפול מונע קרישת דם בחולים עם COVID-19

נספח א' מחלות רקע לחישוב סיכון למחלה קשה במאובחן COVID-19

נספח ב' טיפולים תרופתיים

נספח ג' אמות מידה להפניה לאשפוז של מאובחני COVID-19 בוגרים

מקורות ספרותיים עיקריים

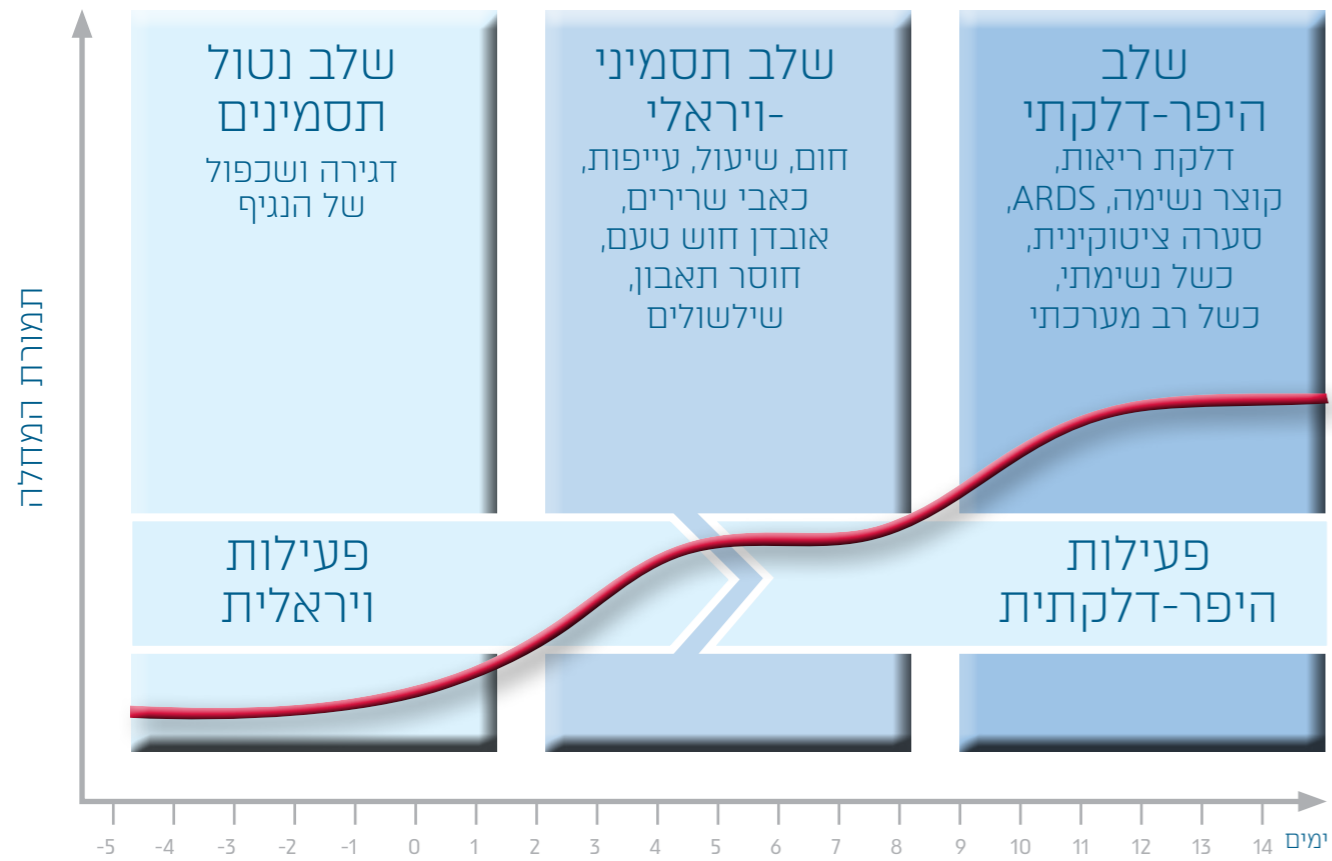
דרגות החומרה של המחלה

הטיפול בחולים ניתן בהתאם לחומרת המחלה ובהתאם להגדרות המחלה במסמך הגדרות המחלה מיום 12.07.2020, סימוכין: 294754420

מצב המטופל	הגדרת המצב
ללא תסמינים	קיימת תוצאת PCR חיובית ל-COVID-19 ללא סימפטומים.
קל	קיימת תוצאת PCR חיובית ל-COVID-19 עם סימפטומים של מחלה ויראלית קלה כדוגמת חום, שיעול, חולשה, אובדן טעם וריח וכדומה. החולה ללא קוצר נשימה וללא פתולוגיה בצילום החזה.
בינוני	אבחנה קלינית או רנטגנית של COVID-19 Pneumonia עם סטורציה מעל 94% באוויר החדר.
קשה	COVID-19 ואחד מהקריטריונים הבאים: 1. קצב נשימות מעל 30 לדקה. 2. רווית חמצן בדם 93% ומטה באוויר החדר*. 3. יחס PaO2/FiO2 נמוך מ-300.
מונשם/קריטי	1. חולה הסובל מאי ספיקה נשימתית וזקוק לתמיכה הנשמה פולשנית או לא פולשנית 2. פגיעה קשה בתפקוד מערכתי: הלב, פגיעה לבבית, פגיעה כבדית, פגיעה כלייתית.

*בסעיף 2 בהגדרת חולה קשה - יש לסייג חולה ריאה כרוני (COPD) הסובל מהיפוקסמיה קבועה - לגביו תיקבע החומרה על פי קצב הנשימות והערכה הקלינית של הרופא המטפל.

מהלך המחלה



יעדים

- יעדים**
 - זיהוי ואיתור
 - בידוד
 - ביצוע ריבוד סיכונים ותוכנית ניטור
- דיכוי הפעילות והשכפול הויראלי
 - ניטור על מנת לזהות מוקדם שלב היפר-דלקתי.
- דיכוי הפעילות ההיפר-דלקתית

תמונה 1 - מהלך המחלה ויעדים טיפוליים

טבלה 1 - קבוצות סיכון והמלצות בחולים ללא תסמיני מחלה¹

קבוצת סיכון מודל מכון כללית למחקר (סיכון למחלה קשה במקרה הדבקה)	הגדרת ההשתייכות לקבוצת הסיכון (מס' נקודות הסיכון וגיל)
סיכון מירבי (33%)	+4 בבני 70+
סיכון גבוה (15%)	+4 בבני 0-49 +2 בבני 50-69 0-3 בבני 70+
סיכון נמוך (1% >)	כל השאר: 0-3 בבני 0-49 0-1 בבני 50-69

*עבר שינוי על בסיס מודל שפותח ע"י ד"ר נועה דגן וחב' ממכון כללית למחקר.
¹ התפתחות סימפטומים (חום, שיעול, קוצר נשימה וכדומה) דורשת הערכת רופא והחלטה לגבי אופי הטיפול והניטור.

הטיפול בחולים מאושפדים - כללי

- התרופות במחקרים נחלקות לבעלות פעילות אנטי ויראלית ואלה המעכבות את הפעילות ההיפר דלקתית.
- פרוטוקול הטיפול נכתב באופן נפרד על בסיס המצב הקטגורי של חומרת המחלה במטופל. מובן עם זאת כי המטופלים נמצאים על רצף המשכי של חומרת מחלה ובהתאם לכך גם נגזרת הגמישות הטיפולית.
- ניהול מחלות הרקע והחמרתן כתוצאה מתחלואת COVID-19 הינו בר חשיבות רבה להצלחת הטיפול. קווי ההנחיה אינם מתייחסים באופן פרטני לתחלואת הרקע והשפעתה על תחלואת COVID-19.

הערכת סיכון במאובחן COVID-19

בהערכת הסיכון למאובחן עם COVID-19 ללא תסמינים יש לבצע את השלבים הבאים:

1. חישוב גורמי הסיכון - בכל מטופל יש לחשב את מספר גורמי הסיכון על בסיס אלו המצוינים בנספח א'. כל גורם סיכון יגרום לצבירת נקודה אחת. (ממאירות פעילה, מחלת כליות כרונית, סוכרת, BMI>30, כל אישפוז ב-3 השנים האחרונות (למעט לידות), דיכוי חיסוני, מחלת כבד כרונית, מחלה נירולוגית, מחלת לב וכלי דם, מחלת ריאות חסימתית או עישון).
2. הערכת סיכון למחלה קשה על בסיס גיל וגורמי הסיכון.

הטיפול בחולים

הטיפול התרופתי בחולים חולק ל-3 קטגוריות עיקריות:
קטגוריה A – שימוש מומלץ בהתוויות הנכונות - יעילות מוכחת במחקרים רנדומליים.
קטגוריה B – שימוש אפשרי – נדרש מחקר נוסף לוודא יעילות. עדיף להשתמש כחלק ממחקר.
קטגוריה C – שימוש מותר רק במסגרת מחקרית - ככל הנראה אינו מועיל, אך קיים מקום למחקר נוסף.

A – מומלץ
B – אפשרי- נדרש מחקר נוסף לוודא יעילות
C – שימוש מותר רק במסגרת מחקרית, ככל הנראה אינו מועיל- אך קיים מקום למחקר נוסף.

הטיפול בחולים במחלה קלה

1. מאובחנים עם סימפטומים של COVID-19 הנמצאים בדרגת סיכון מרבית או גבוהה (טבלה 1) צריכים לעבור הערכה רפואית במסגרת רפואת הקהילה ובהתאם לכך תתקבל ההחלטה על הצורך באשפוזם תוך התייחסות להנחיות הקיימות ומתעדכנות מעת לעת במסמך אשפוז/טיפול בקהילה לחולי COVID-19 מאומתים, המתעדכן מעת לעת (<https://www.health.gov.il/hozer/mr-160804320.pdf>) כ"כ גרסה 7, הנכונה לעת פרסום המסמך, מצ"ב בנספח ג' למסמך זה.
2. נוכחות של מחלה קלה עשויה לגרום ליציאה מאיזון המחלות הכרוניות האחרות של המטופל. הערכת המטופל צריכה להיות רחבה ולכלול הערכה גם של החמרה במחלות הרקע הכרוניות.



הטיפול בחולים במחלה בדרגת חומרה בינונית

אשפוז

מטופלים אלו צריכים להיות תחת ניטור והשגחה באשפוז.

בדיקות אבחנתיות באשפוז

(סעיף זה הינו רלוונטי גם לחולים המאושפדים לראשונה במצב קשה או מונשם/קריטי):

1. יש לבצע דימות חזה לצורך הערכת חומרת המעורבות הראתית באמצעות צילום חזה. אלטרנטיבית על מנת לאושש את האבחנה של תסנינים ריאתיים/דלקת הריאות ניתן להשתמש ב-CT חזה. שימוש ב-Lung Ultrasound אפשרי כדי לעקוב באופן פרטני במקומות המנוסים בכך אחר חומרת המחלה⁴⁻⁸
2. אק"ג.
3. בדיקות המעבדה יכללו לכל הפחות - ספירת דם מלאה, תפקודי קרישה, תפקודי כליות ותפקודי כבד וכן יש לשלוח תרביות דם וכיח בהתאם להתוויה הקלינית. מדידה של סמני דלקת מומלצת: CRP, פריטין, D-Dimer, על מנת לסייע לבצע הערכה לשלב המחלה ועל מנת להעריך פרוגנוסטית את המטופל. מדידת טרופונין נמצאה כמועילה גם כן על מנת לבצע הערכה פרוגנוסטית של המטופל⁹
4. מומלץ לאמץ סולם הערכה של חומרת המחלה – כדוגמת NEWS2¹⁰, SOFA^{11,12}, CURB-65¹³, CO-VID-GRAM¹⁴ על מנת לנהל מעקב כמותי אחר החולים המידרדרים. בשלב זה לאור העדר מחקר חד משמעי לגבי יתרון של אחד המדדים אנו ממליצים על ביצוע הערכה על ידי שימוש בסולם הערכה, סולם הערכה הספציפי יבחר על ידי כל בית חולים
5. אם במהלך ההערכה הראשונית מתפתח רושם מעבדתי או קליני לדלקת ריאות חידקית, או זיהום חידקי אחר, מומלצת נטילת תרביות דם וכיח והתחלת טיפול אנטיביוטי אמפירי. ללא רושם קליני לנוכחות לזיהום חידקי אין המלצה להתחלת טיפול אנטיביוטי אמפירי.

ניטור:

ככל הניתן מומלץ ניטור רציף של סטורציה ודופק (באמצעות מוניטור או מד ידני) ומדידה לפחות 3 פעמים ביום של ל"ד, קצב נשימות וחום הגוף.

מומלץ לבצע צילום חזה כמעקב קליני על בסיס השיקול הקליני של הרופא המטפל.

הגורם המטפל:

המלצתנו כי החולים בחומרה בינונית, בעיקר לאור תחלואת הרקע העשירה של מרביתם, יטופלו ככל הניתן על ידי צוות המנוהל על ידי רופאים/ות המומחים/ות ברפואה פנימית.

המלצות לטיפול תרופתי:

ראה נספח ב' לפירוט לגבי כל אחת מהתרופות המצויות בטבלה.

שם התרופה	המלצה טיפולית	הערות
Remdesivir	A – מומלץ	בחולה הזקוק לטיפול בחמצן ¹⁵ . ככל הניתן כתלות בזמינות הטיפול ואישור על ידי חטיבת הרפואה. מנת העמסה של 200 מ"ג ולאחר מכן 100 מ"ג ליום למשך סה"כ חמישה ימים או עד לשחרור מבית החולים ¹⁶
Dexamethasone	B – אפשרי- נדרש מחקר נוסף לוודאו יעילותו	במטופלים בהם יש עליה משמעותית של סמני דלקת, במחקר Recovery בתת קבוצת החולים ללא צורך בחמצן לא נמצא הבדל משמעותי סטטיסטי לשיפור או להחמרה במחלה ¹⁶ . במינון - 6 מ"ג ליום למשך 10 ימים או עד לסיום אשפוז במחלקת קורונה (המוקדם מביניהם).
עירוי פלסמה של מחלימים ועירוי נוגדנים לנגיף		
Favipiravir ^{17,18}		
Chloroquine and Hydroxychloroquine	C – שימוש מותר רק במסגרת מחקרית, ככל הנראה אינו מועיל- אך קיים מקום למחקר נוסף.	ישנה עליה בשכיחות הארכת מקטע QTc באק"ג ועליה באנזימי כבד ^{19,20} .
Protease Inhibitors		
Tyrosine Kinase Inhibitors ²⁰		
עירוי IVIG		
תאי אב מזנכימליים		
אזיתרומיצין		
טיפול אנטי-חיידיקי אמפירי		בשלבם מוקדמים של המחלה לחולים שאינם מונשמים – שכיחות זיהום שניוני משמעותי בתחילת המחלה נמוכה מאוד ²¹ .

נוגדי קרישה: מומלצים לשימוש בהתוויות המקובלות ללא קשר ל-COVID. יש לשקול מתן בהתוויה קלה יותר בהשוואה לעשייה הקלינית הרגילה (ראה התייחסות נפרדת בתת-פרק).

הטיפול בחולים במחלה בדרגת חומרה קשה ובחולים מונשמים

אשפוז

- מטופלים עם מחלה קשה הנזקקים לחמצן במשקפים בלבד יאושפזו ככל הניתן במחלקות עם אפשרות לניטור רציף.
- מטופלים הנדרשים לטיפול ב-Non-invasive ventilation ו-High Flow Nasal Cannula (HFNC) יאושפזו במרחבי ניטור/טיפול מוגבר עם מעורבות טיפולית של רופאי טיפול נמרץ.
- מטופלים מונשמים יאושפזו ככל הניתן במחלקות בעלות אמצעים לניטור וטיפול כטיפול נמרץ.

בדיקות אבחנתיות באשפוז:

- בדיקות אבחנתיות בתחילת האשפוז של מטופל קשה יעשו באופן דומה לאלו המוגדרות לחולה בינוני בתוספת גזים בדם עורקי, תפקודי קרישה כולל פיברינוגן עם התאמה סגולית להתייצגותו הקלינית של המטופל.

ניטור:

- חשוב לעקוב באופן הדוק אחר הדינמיקה של הירידה בסטורציה על מנת לזהות הדרדרות באופן מוקדם ולהימנע מהנשמה.
- מטופל הזקוק לחמצן במשקפי חמצן בזרימה של עד 5 ליטר לדקה - ככל הניתן מומלץ ניטור רציף של סטורציה, ודופק ומדידה 6 פעמים ביום של ל"ד קצב הנשימות וחום הגוף.
- חולה הנזקק להעשרה במסכת חמצן עם שקית העשרה או HFNC –חיבור לניטור רציף, ובלבד שיאפשר מעקב מתמשך אחר קצב הלב (אק"ג), מספר נשימות וסטורציה ומדידה של 6 פעמים ביום של לחץ הדם וחום הגוף. ככל הניתן, יש למקם את המטופל בסביבה המאפשרת הגשת סיוע במידה ומתדרדר. במטופלים אלו במידה והסטורציה נמוכה מ-88% קיים סיכוי גבוה להנשמה – באם הם אינם בטיפול נמרץ מומלץ להעבירם לטיפול נמרץ.
- חולה המונשם בהנשמה חודרנית ינוטר באמצעים הבאים:
 - מוניטור המאפשר ניטור רציף של אק"ג (לפחות 3 לידים), דופק, סטורציה, מספר נשימות.
 - מעקב רציף אחר ל"ד (ככל הניתן וכפי הנדרש Invasive Blood Pressure או ניטור אוטומטי לא פולשני)
 - ככל הניתן מעקב EtCO2 רצוף – Continuous waveform capnography
 - וידוא חיבור למערכת סקשן סגורה לצמצום רסס, ניהול בטיחות בזמן ניתוקים יזומים

אופן השימוש בטיפול לא פולשני תומך נשימה

- **HFNC – HFNC** היא שיטת התמיכה הנשימתית המומלצת. שימוש ב-HFNC המשולב עם הטיה קדמית או מנח בטן (על פי סבילות המטופל – ניתן לשקול מנח בטן במטופל עירני – Awake proning) מאפשר שיפור מידי בחמצון. רצוי לווסת את זרימת האויר לעד 30-40 ליטר לדקה על מנת לטייב את ריכוז חמצן ולמנוע פיזור רסס. במידת האפשר, יש להוסיף מסיכה כירורגית מעל לצמצום רסס. יש להשתמש בזרימות גבוהות יותר רק במידה ויש קושי בעבודת הנשימה.
- **Non-Invasive Ventilation (NIV)** – שיטה זו פחות מומלצת מ-HFNC - שימוש ב-NIV בחולי COVID קשים לרוב אינו יעיל ומצריך משנה זהירות לאור סיכון מוגבר לרסס. קיימת עדיפות לשימוש במסכת פנים מלאה או בקסדת אויר – Helmet במידה וזה מצוי. אין לאפשר שימוש במכשיר ביתי, יש להקפיד על שימוש במנשם המותאם ל-NIV עם צנרת כפולה ומערכת סגורה לאינספיריום ואקספיריום.

הנשמה חודרנית בחולי COVID-19

- באופן כללי יש להשתדל להימנע מהנשמה חודרנית מוקדמת בחולי COVID-19, עם זאת יש להימנע מדחייה של הנשמה חודרנית אשר עלולה לסכן את המטופל ועל כן נדרשים ניטור רציף על מנת לתזמן את ההנשמה החודרנית במועד הנכון.
- **אינדיקציות להנשמה** – למרות המלצה לדחות את ההנשמה החודרנית תוך כדי תמיכה נשימתית וטיפול תרופתי אופטימלי, במידה ונצפית היפוקסיה פרקטיבית, עבודת נשימה/טכיפנאה גוברת או סימני התעייפות, היפרקפניה או חמצת נשימתית וכן אנצלופתיה או חוסר יכולת להגן על דרכי האויר יש לשקול אינטובציה והנשמה.
- אינטובציה של חולי COVID תיעשה באמצעות שימוש ב- Video Laryngoscope או גליידוסקופ באמצעות המטפל המיומן ביותר הזמין ובשיטת Rapid Sequence Intubation תוך הקפדה על בטיחות המטופלים.
- **צורת ההנשמה** - תיקבע על ידי הרופא המטפל, בהתייעצות עם רופא טיפול נמרץ, לפי הצורך, תוך כדי שמירה על עקרונות Lung Protective Ventilation.
- **יעד חמצון** – סטורציה מעל 88%, Permissive hypercapnia במידת הצורך ובהעדר התווית נגד.

- Rescue strategies להיפוקסמיה רפרקטורית (P/F ratio < 150):

- שימוש במשתקי שרירים

- שימוש ב- Inhaled Pulmonary vasodilators – NO

- Proning לפרקי זמן של לא פחות מ- 21 שעות (כלל תמרוני ההצלה הוכחו בעיקר לשלבים המוקדמים של ההנשמה)

- מרגע ההתייצבות יש להעריך מוכנות לגמילה מהנשמה על פי הפרוטוקולים המקובלים.

- בחולים עם קושי בגמילה יש לשקול טרכאוסטומיה מלעורית בהתאם להתוויות ולהנחיות מוסדיות.

בהעדר שיפור ייעוץ עם רופאי טיפול נמרץ לגבי אפשרות חיבור ל-ECMO

הגורם המטפל :

חולים בחומרה קשה – מומלץ כי יטופלו ע"י רופאי המחלקות הפנימיות עם יכולת התייעצות זמינה עם רופאי טיפול נמרץ.

חולים מונשמים - מומלץ כי החולים המונשמים ואלו הנעזרים בתמיכה נשימתית יטופלו ע"י צוות משולב של רופא המחלקות הפנימיות וצוות טיפול נמרץ ככל האפשר. בחולים הנדרשים לטיפול באמצעות Prone position, NO, משתקי שרירים, וחיבור ל-ECMO מומלץ כי יהיו מטופלים במסגרת טיפול נמרץ ע"ב השיקול הקליני בבית החולים.

מניעת זיהומים בחולים בטיפול נמרץ

יש לפעול בהתאם להנחיות צוות מניעת זיהומים מוסדי במידת האפשר (החלפת כפפות בין מטופלים, עטיית חלוקי חד פעמי מעל חלוקי עמיד למים בחולים עם חיידקים עמידים, מניעת זיהומים המשויכים לצנתר מרכזי או צנתרים אחרים, סיקור חיידקים עמידים לפי ההנחיות המוסדיות, שימוש מושכל באנטיביוטיקה בהתאם לייעוץ מיקרוביולוגי).











טיפול מונע קרישת דם בחולים עם COVID-19

- בחולים מאושפזים עם COVID-19 יש להשתמש בטיפול מונע קרישת דם על בסיס אותן התוויות במטופלים מבוגרים אחרים (אומדן Padua והערכת חומרת מצבו של החולה) תוך שקלול הסיכון לדימום והסיכון לאירוע תרומבוטי וכן התייחסות לתפקוד הכלייתי של המטופל. ניתן לשקול מתן אנטיקואגולציה מניעתית בהתוויה קלה יותר בהשוואה לעשייה הקלינית הרגילה במיוחד כאשר מדובר במטופל עם רמות D-DIMER גבוהות מערך הנורמה המתוקן לגיל.
- אנו ממליצים לנטר ולהיות ערים לנוכחות של אירועים קליניים הקשורים בקרישה פתולוגית ועשויים להוביל להתדרדרות נשימתית, נוירולוגית או לבבית. יש לעבור לטיפול נוגד קרישה מלא במידה ויש אינדיקציה קלינית, תוך מעקב anti-XA כמקובל.
- בחולים עם צורך בטיפול אנטיקואגולנטי מונע והוראת נגד לטיפול תרופתי נוגד קרישה בשל סכנה לדמם יש לעשות שימוש ב-Intermittent Pneumatic Compression.



המלצות לטיפול תרופתי בחולים במחלה בדרגת חומרה קשה ובמונשמים/ חולים קריטיים:

שם התרופה	המלצה טיפולית	הערות
Dexamethasone	A – מומלץ	בחולים הנזקקים לחמצן או להנשמה. במינון - 6 מ"ג ליום למשך 10 ימים או עד לסיום אשפוז במחלקת קורונה (המוקדם מביניהם) ¹⁵ .
Remdesivir בחולה קשה הנזקק לתמיכה בחמצן או HFNC	A – מומלץ	A – מומלץ בחולים קשים הנזקקים לחמצן. מנת העמסה של 200 מ"ג ולאחר מכן 100 מ"ג ליום למשך סה"כ חמישה ימים או עד לסיום אשפוז במחלקת קורונה (המוקדם מביניהם) ¹⁵ . ככל הניתן כתלות בזמינות הטיפול ואישורו על ידי חטיבת הרפואה.
Remdesivir בחולה מונשם או מטופל ב-ECMO	B – אפשרי- נדרש מחקר נוסף לוודאו יעילותו	היעילות בחולים מונשמים או המטופלים ב-ECMO לא הוכחה ¹⁵ .
Tocilizumab (IL-6 antagonist) Anakinra (IL-1 Antagonist)		
עירוי פלסמה של מחלימים ועירוי נוגדנים לנגיף: אין המלצה לשימוש או הימנעות משימוש		
ויטמין C, D, אבץ		
Chloroquine and Hydroxy-chloroquine	C – שימוש מותר רק במסגרת מחקרית, ככל הנראה אינו מועיל- אך קיים מקום למחקר נוסף.	ישנה עליה בשכיחות הארכת QTc, ועליה באנזימי כבד. ³
Protease Inhibitors כולל Kaletra		
Tyrosine Kinase Inhibitors ²⁰		
עירוי IVIG		
תאי אב מזנכימליים		
אזיתרומיצין		

 ממאירות פעילה	כל ממאירות שאובחנה ב- 5 השנים האחרונות או ממאירות שאובחנה לפני יותר מ- 5 שנים אך הייתה בטיפול ב- 5 השנים האחרונות.
 דיכוי חיסוני	השתלת איברים או מח עצם, HIV או AIDS, כריתת טחול, שימוש ממושך בתרופות מדכאות חיסון בשנה האחרונה (כולל סטרואידים).
 מחלת כליות כרונית	כל מחלת כליות כרונית, כולל נפרופתיה סוכרתית, דיאליזה, השתלת כליה.
 מחלת כבד כרונית	כל מחלת כבד כרונית, כולל נשאות לנגיף הפטיטיס B או C, שחמת הכבד (ציריהוזיס), מחלת ווילסון.
 סוכרת	מחלת סוכרת מכל סוג.
 מחלה נירולוגית	כל מחלה נירולוגית כולל פרקינסון, אפילפסיה, דמנציה, מיאסתניה גרביס, טרשת נפוצה, הנטינגטון, שיתוק מוחין, מחלות נירולוגיות תורשתיות וכו'.
 השמנת יתר	השמנת יתר המוגדרת כ- BMI (Body Mass Index) של 30 ומעלה.
 מחלת לב וכלי דם	מחלת לב איסכמית (כולל אנגינה או היסטוריה של התקף לב), אי ספיקת לב, קרדיומיופתיה, היסטוריה של שבץ מוחי או אירוע איסכמי חולף, מחלת כלי דם פריפרית.
 נקודת סיכון לכל אשפוז ב- 3 השנים האחרונות	כל אשפוז ב- 3 השנים האחרונות נחשב לנקודת סיכון אחת. אין לכלול בחישוב אשפוזים לצורך לידה.
 מחלת ריאות חסימתית כרונית או עישון השקול ל- 10 שנות חפיסה ומעלה	מחלת ריאות חסימתית כרונית (COPD), הכוללת ברונכיטיס כרוני או אמפיזמה. או עישון מצטבר של 10 שנות חפיסה ומעלה (כל שנה שבה מעשנים חפיסת סיגריות ליום נחשבת לשנת חפיסה אחת. שנה בה מעשנים 2 חפיסות ליום לדוגמא, נחשבת לשתי שנות חפיסה).

ע"ב מסמך ריבוד הסיכונים - ד"ר נועה דגן וחב' - מכון כללית למחקר.

טיפול אנטיוראלי

רמדסיביר - Remdesivir פועל ע"י מעבר בתאים לאנלוג של adenosine triphosphate המתחרה על כניסה לשרשראות ה-RNA של הנגיף וגורם לעיכוב השכפול של הנגיף (הוספתו גורמת לעיכוב Chain termination).

בדיווח מקדים של מחקר פרוספקטיבי כפול-סמיות, רב לאומי ומבוקר אינבו (מחקר¹⁵) ACTT-1 נמצאה עדות ליעילותה של התרופה בחלק מקבוצות המטופלים. המחקר כלל חולים בינוניים/קשים/מונשמים/קריטיים (בדומה להנחיות המסמך הנוכחי). המחקר לא כלל חולים עם אי ספיקת כליות סופנית, חולים עם הפרעה משמעותית של תפקודי הכבד ונשים הרות או מניקות.

תוצאות המחקר הראו יעילות של התרופה מבחינת התוצא הראשי (זמן עד החלמה) אשר התקצר ל-11 ימים לעומת 15 ימים בקבוצת הביקורת. עיקר ההשפעה המיטיבה של התרופה הגיעה מהקבוצה של חולים מאושפדים הדורשים טיפול בחמצן (427 מטופלים מתוך 1063 שעברו רנדומיזציה) בהם שיעור ההחלמה היה הגבוה והמשמעותי ביותר. יעילות מוגבלת שאינה משמעותית סטטיסטית נצפתה בקבוצות של מטופלים אשר מאושפדים, סובלים ממחלה בחומרה בינונית ואינם מטופלים בחמצן ובמטופלים אשר דורשים HFNC או NIV אך שתי קבוצות אלו היו קטנות יחסית (127 ו-197 חולים בהתאמה).

מחקר פרוספקטיבי נוסף שהשווה בין משכי טיפול שונים בתרופה, בחולים מאושפדים בלבד. לא נמצא הבדל בין משך שימוש של 5 או 10 ימי טיפול²³.

ה- NIH ממליץ להשתמש בתרופה זו (למשך 5 ימים) לפני אפשרויות אחרות בחולי COVID 19 הזקוקים להעשרת חמצן אך לא בחולים מונשמים / מטופלים ב- ECMO. אין בשלב זה, עדויות התומכות בשימוש בתרופה זו בחולים קלים יותר.

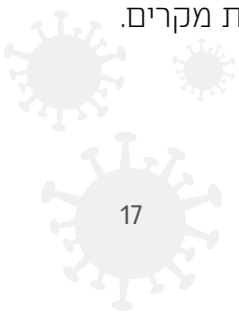
Faripiravir - הינו אנלוג של חומצת גרעין פורין ומעכב של RNA dependent RNA polymerase ויראלי אשר אושר ב-2014 ע"י מנהל התרופות היפני לטיפול ב-Influenza A, קיים מחקר בישראל ובעולם לגבי יעילות תרופה זו ב-COVID-19 אך אין הוכחה קלינית ליעילות מלבד במחקרי Open-Label קטנים¹⁸.

אזיתרומיצין (עידוד שעתוק ותרגום גנים המופעלים על ידי אינטרפרון שתוצריהם מעכבים שכפול נגיפי + האצת שפעול נייטרופילים + הפחתת ביטוי ציטוקינים דלקתיים בתאי אפיתל של מערכת הנשימה). התרופה נבדקת עדיין כמונתראפיה או בשילוב עם הידרוקסי כלורוקווין במחקר פעיל (RECOVERY). ה- NIH ממליץ להימנע משימוש בתרופה זו.

כלורוקווין (עיכוב איחוי הנגיף לקרום תא המטרה על ידי הפחתת pH באנדוזום + הפרעה בגליקוזילציה של הקולטן אליו נקשר הנגיף (ACE) ובדרך זו הפחתת הזיקה שבין הנגיף לקולטן שלו + עיכוב העברת חלקיקי הנגיפים בין האנדוזום לבין תוככי תא הפונדקאי + השפעות אימונו-מודולטוריות). מחקר שהשווה בין שני מינונים של התרופה הסתיים לנוכח תמותה מוגברת בזרוע המינון הגבוה יותר. כמו כן, במינון הגבוה יותר סיכון מוגבר יותר להארכת מקטעי QTc והיו מקרי מוות על רקע הפרעת קצב בקבוצת המינון הגבוה. במחקר קטן יותר בסין נצפו יתרונות קלים לשימוש בתרופה מבחינת שיפור ב- CT ובבדיקות קיום הנגיף אך שיפורים אלה היו קלים ולא היו מובהקים סטטיסטית. ה- NIH ממליץ להימנע משימוש בתרופה זו

הידר וקסי-כלורוקווין (מנגנוני פעולה משוערים זהים לאלה של כלורוקווין). מחקר רטרוספקטיבי בארה"ב אודות השילוב של תרופה זו עם אזיתרומיצין לא הראה שיפור ואף היה סיכון מוגבר לדום לב בקבוצת השילוב. מחקר תצפיתי נוסף לא מצא קשר בין השימוש בתרופה לסיכון לאינטובציה בקרב החולים. היה מחקר נוסף שבחן את התרופה וגם בו לא נמצאה תועלת ואף עלייה קלה בתמותה תוך שימוש בתרופה זו. מחקר אקראי מבוקר נוסף לא מצא יעילות לשימוש בתרופה זו בקרב חולים קלים ובינוניים מבחינת משך הזמן לפינוי הנגיפים. כך גם במחקרים תיאוריים נוספים ותיאור סדרות מקרים. ה- NIH ממליץ להימנע משימוש בתרופה זו

הידר וקסי-כלורוקווין (מנגנוני פעולה משוערים זהים לאלה של כלורוקווין). מחקר רטרוספקטיבי בארה"ב אודות השילוב של תרופה זו עם אזיתרומיצין לא הראה שיפור ואף היה סיכון מוגבר לדום לב בקבוצת השילוב. מחקר תצפיתי נוסף לא מצא קשר בין השימוש בתרופה לסיכון לאינטובציה בקרב החולים. היה מחקר נוסף שבחן את התרופה וגם בו לא נמצאה תועלת ואף עלייה קלה בתמותה תוך שימוש בתרופה זו. מחקר אקראי מבוקר נוסף לא מצא יעילות לשימוש בתרופה זו בקרב חולים קלים ובינוניים מבחינת משך הזמן לפינוי הנגיפים. כך גם במחקרים תיאוריים נוספים ותיאור סדרות מקרים. ה- NIH ממליץ להימנע משימוש בתרופה זו



שילוב של הידרוקסי-כלורוקוין ואזיתרומיצין (שילוב מנגנוני הפעולה המתוארים מעלה). תיאור של סדרת מקרים לוקה בבעיות מתודולוגיות המונעות הסקת מסקנות. במחקר פרוספקטיבי קטן המשלב לא נמצא יעיל בפינוי הנגיפים. בסדרת תיאורי מקרים נוספת הודגמה הארכה משמעותית של מקטע QTc בקרב המטופלים במשלב זה. ה- NIH ממליץ להימנע משימוש במשלב זה.

מעכבי פרוטיאזות המשמשים כטיפול ב- HIV (לופירביר / ריטונביר או דרונביר / קוביקסיסטאט). מחקר פרמקוקינטיקה הראה שהתרופה לא מגיע לריכוזים הנדרשים להתמודדות עם הנגיף. מחקר רנדומלי פרוספקטיבי לא הראה יעילות במתווה זה. מחקר שבחן תרופות אלה בשילוב עם אינטרפרון ביטא וריבירין לא הדגים יעילות. ה- NIH ממליץ להימנע משימוש בתרופות אלה.

טיפולים שמקורם במוצרי דם:

פלסמה של מחלימים. אין עדויות מחקריות מבוססות התומכות או שוללות את השימוש בפלסמה של מחלימים. כנ"ל לגבי תכשירי נוגדנים מרוכזים כנגד הנגיף. לכן, בשלב זה, אין מטעם ה- HIN המלצה להשתמש ואין המלצה להימנע²⁴⁻²⁸. לאחרונה אושר השימוש בפלסמת מחלימים כשימוש בחירום – emergency use authorization על ידי ה-FDA.

תאי אב מזנכימליים. ה- NIH ממליץ להימנע משימוש.

תכשירי IVIG כלליים. ה- NIH ממליץ להימנע משימוש.

תרופות אימונו-מודולטוריות:

דקסמתאזון. קיימת המלצה של ה- NIH להשתמש בתכשיר זה במינון של 6 עד 10 מיליגרם ליממה בחולים הזקוקים להעשרת חמצן ובחולים מונשמים. ישנה המלצה להימנע משימוש בדקסמתאזון בחולים שאינם זקוקים להעשרת חמצן. מחקר ה- RECOVERY הדגים יעילות בטיפול בחולים הזקוקים לטיפול בחמצן או הנשמה¹⁶.

אין די מידע המאפשר ל- HIN להמליץ על שימוש או להמליץ להימנע משימוש במעכבים של אינטרלוקין 1 (Anakinra), מעכבים של אינטרלוקין 6 (טוציליזומאב, ברילומאב) או אינטרפרון ביטא. ה- NIH ממליץ להימנע משימוש במעכבי טירוזין קינאז השונים.

ה- HIN ממליץ להימנע משימוש במעכבי טירוזין קינאז השונים.

תרופות נוגדות קרישה:

מידת תפקודי קרישה / מדדי קרישה: נמדדים על פי רוב בחולים הבינוניים / הקשים אם כי אין הנחיות ברורות להתנהלות על פי תוצאות כאלה או אחרות של מבחנים אלה.

טיפול נוגד קרישה כרוני: להתוויות שונות, צריך להימשך כסדרו גם בחולי COVID 19.

טיפול מונע פקקת: צריך להינתן לחולים המאושפזים ללא הבדל (נסיבות או מינון) מהטיפול הניתן לחולים מאושפזים בכל התוויה אחרת! אין די עדויות לצורך במינון מוגבר של אנטי קואגולציה בחולים אלה או לשחרור שלהם לקהילה עם אנטי קואגולציה מניעתית. אין עדויות התומכות בבדיקה שגרתית

ויטמינים / תוספי מזון:

ויטמין C. אין די עדויות להמלצה בעד או נגד השימוש.

ויטמין D. אין די עדויות להמלצה בעד או נגד השימוש.

אבץ. אין די עדויות להמלצה בעד או נגד השימוש. ישנה המלצה של ה- NIH להימנע משימוש במינונים שהם מעל למנה יומית המומלצת לאוכלוסייה הכללית.

תרופות כרוניות:

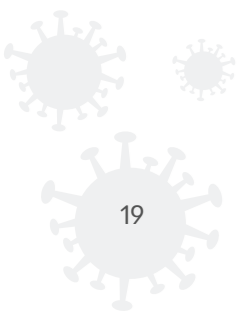
ACE – I; ARB: אין התוויה לרישום כטיפול במחלה. אין צורך להפסיק את השימוש במקרים של טיפול כרוני.

סטרואידים: ישנה התוויה לשימוש בדקסמתאזון בחולים הזקוקים להעשרת חמצן בלבד. לא מומלץ להפסיק שימוש בסטרואידים אחרים הניתנים כטיפול למחלות כרוניות. העלאת מינון בשל מצבי דחק ו/או אינדקציה נשימתית או אחרת תבוצע על פי שיקול הדעת של הרופא המטפל.

סטטינים: אין התוויה לרישום כטיפול במחלה. אין צורך להפסיק את השימוש במקרים של טיפול כרוני.

NSAIDs: אין צורך להפסיק שימוש קבוע אם ניתנים באופן כרוני. אין צורך לשנות שימוש בתרופות אנטי פירטיות.

אוכלוסיות מיוחדות אינן נידונות בפרוטוקול זה (נשים בהריון / מניקות / ילדים / מושתלי איברים).



נספח ג'-אמות מידה להפניה לאשפוז של מאובחני COVID-19 בוגרים

1. כל סעיף בפני עצמו מהווה סיבה להפניית החולה למלר"ד (בדיקות מעבדה רלוונטיות רק במקרה וקיימות)

1. שינוי במצב הכרה או בלבול חדש;
2. מצב קליני המחשיד להתפתחות הלם ספטי;
3. מצב קליני המחייב תמיכה נשימתית (למשל, צורך בחמצן בחולה שלא השתמש קודם בחמצן);
4. אבחנה קלינית או רנטגנית של דלקת ריאות
5. כיחלון בפנים או בשפתיים
6. קשיי נשימה
7. כאבים או לחץ בחזה
8. חוסר יכולת לאכול או לשתות;
9. הקאות: מעל 3 ביממה;
10. שלשול: יותר מ- 6 פעמים ביממה;
11. דופק מעל 125 לדקה;
12. מעל 24 נשימות בדקה;
13. חום מעל 39 לאחר נטילת תרופה להורדת חום או מתחת 35.5;
14. סטורציה בדם באוויר חדר 93% ומטה (בחולים הסובלים ממחלת ריאות כרונית וסובלים מהיפוקסמיה קבועה, בהם יש להתחשב בירידה בסטורציה ביחס לערך הבסיס ובמאפיינים קליניים נוספים)
15. המטוקריט מתחת ל-30 [שמהווה ממצא חדש];
16. נויטרופניה מתחת 500;
17. גלוקוז מעל 250;
18. נתרן מתחת 130;
19. החמרה בתפקודי כליה ביותר מ- 30% מהערך הידוע או רמת קראטינין 30% מעל הנורמה באדם שלא ידועה אצלו בעיה כלייתית מטופל בהמודיאליזה
20. חום 38.5 ומעלה, הנמשך 3 ימים בחולה המצוי בקבוצת סיכון ע"פ נספח א'.

2. גורמי סיכון, בהם יש לשקול הפניה למלר"ד :

- א. גיל מעל 60 ;
- ב. מחלה קרדיוואסקולרית;
- ג. מחלת ריאות כרונית;
- ד. סוכרת;
- ה. יתר לחץ דם;
- ו. BMI > 30 ;
- ז. שחמת כבד;
- ח. דיכוי חיסוני;
- ט. הריון.

מקורות ספרותיים עיקריים

1. COVID-19 Treatment Guidelines. National Institute of Health, 2020. (Accessed July 30, 2020, at <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>.)
2. Clinical Management of COVID-19. World Health Organization, 2020. at <https://www.who.int/publications/i/item/clinical-management-of-covid-19>
3. Segal G, Mevorach D, Elis A, Dicker D. Clinical Insights and Management Recommendations for COVID-19 Patients Hospitalized in Internal Medicine Departments: Recommendations by the Corona Department Heads in Israel. *Isr Med Assoc J* 2020;22:275-7.
4. Abrams ER, Rose G, Fields JM, Esener D. Point-of-Care Ultrasound in the Evaluation of COVID-19. *J Emerg Med* 2020.
5. Dargent A, Chatelain E, Kreitmann L, Quenot JP, Cour M, Argaud L. Lung ultrasound score to monitor COVID-19 pneumonia progression in patients with ARDS. *PLoS One* 2020;15:e0236312.
6. Smargiassi A, Soldati G, Borghetti A, et al. Lung ultrasonography for early management of patients with respiratory symptoms during COVID-19 pandemic. *J Ultrasound* 2020:1-8.
7. Struyf T, Deeks JJ, Dinnes J, et al. Signs and symptoms to determine if a patient presenting in primary care or hospital outpatient settings has COVID-19 disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;7:CD013665.
8. Lichter Y, Topilsky Y, Taieb P, et al. Lung ultrasound predicts clinical course and outcomes in COVID-19 patients. *Intensive Care Medicine* 2020:1-11.
9. Petrilli CM, Jones SA, Yang J, et al. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study. *BMJ* 2020;369:m1966.
10. Myrstad M, Ihle-Hansen H, Tveita AA, et al. National Early Warning Score 2 (NEWS2) on admission predicts severe disease and in-hospital mortality from Covid-19 - a prospective cohort study. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 2020;28:66.
11. Rivera-Izquierdo M, Del Carmen Valero-Ubierna M, JL Rd, et al. Sociodemographic, clinical and laboratory factors on admission associated with COVID-19 mortality in hospitalized patients: A retrospective observational study. *PLoS One* 2020;15:e0235107.
12. 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;395:1054-62.
13. Fan G, Tu C, Zhou F, et al. Comparison of severity scores for COVID-19 patients with pneumonia: a retrospective study. *Eur Respir J* 2020.
14. Liang W, Liang H, Ou L, et al. Development and Validation of a Clinical Risk Score to Predict the Occurrence of Critical Illness in Hospitalized Patients With COVID-19. *JAMA Intern Med* 2020.
15. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Preliminary Report. *N Engl J Med* 2020.
16. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 — Preliminary Report. *New England Journal of Medicine* 2020.
17. Arab-Zozani M, Hassaniipour S, Ghoddoosi-Nejad D. Favipiravir for treating patients with novel coronavirus (COVID-19): protocol for a systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials. *BMJ Open* 2020;10:e039730.
18. Cai Q, Yang M, Liu D, et al. Experimental Treatment with Favipiravir for COVID-19: An Open-Label Control Study. *Engineering* 2020.
19. Cavalcanti AB, Zampieri FG, Rosa RG, et al. Hydroxychloroquine with or without Azithromycin in Mild-to-Moderate Covid-19. *New England Journal of Medicine* 2020.
20. Geleris J, Sun Y, Platt J, et al. Observational Study of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. *New England Journal of Medicine* 2020;382:2411-8.
21. Cao B, Wang Y, Wen D, et al. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *New England Journal of Medicine* 2020;382:1787-99.
22. Lansbury L, Lim B, Baskaran V, Lim WS. Co-infections in people with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J Infect* 2020;81:266-75.
23. Goldman JD, Lye DCB, Hui DS, et al. Remdesivir for 5 or 10 Days in Patients with Severe Covid-19. *N Engl J Med* 2020.
24. Sanfilippo F, La Rosa V, Oliveri F, Astuto M. Convalescent plasma for COVID-19: the risk of pulmonary embolism should not be underestimated! *Crit Care* 2020;24:531.
25. Mahase E. Covid-19: US approves emergency use of convalescent plasma despite warnings over lack of evidence. *Bmj* 2020;370:m3327.
26. Ledford H. Evidence lags behind excitement over blood plasma as a coronavirus treatment. *Nature* 2020;584:505.
27. Joyner MJ, Senefeld JW, Klassen SA, et al. Effect of Convalescent Plasma on Mortality among Hospitalized Patients with COVID-19: Initial Three-Month Experience. *medRxiv* 2020.
28. Farhat RM, Mousa MA, Daas EJ, Glassberg MK. Treatment of COVID-19: Perspective on Convalescent Plasma Transfusion. *Front Med (Lausanne)* 2020;7:435.



**משרד
הבריאות**
לחיים בריאים יותר

