

MANAŽMENT PEDIATRICKÉHO PACIENTA

SO SUSPEKTNOU/POTVRDENOU INFEKCIOU COVID-19 (SARS-CoV-2 vírus)

Verzia 1.0

Definícia

COVID-19 je vzdušná nákaza, ktorú charakterizuje schopnosť rýchlo sa šíriť kvapôčkami a kontaktom. Možný je aj fekálno-orálny prenos, najmä u dojčiat a detí s plienkami (replikácia vírusu v GIT-e). Vyvolávateľom je nový *koronavírus (SARS-CoV-2)*, vyvolávajúci príznaky ochorenia dýchacích ciest (suchý kašeľ, dýchavica, bolesti hrdla, horúčka, únava, bolesti svalov, gastrointestinálne príznaky) so širokým spektrom závažnosti od asymptomatického priebehu až po kritický priebeh - akútne hypoxemické respiračné zlyhávanie až zlyhanie (bilaterálna pneumónia, ARDS).

Inkubačná doba je 2 – 14 dní (osoba je infekčná pred nástupom klinických príznakov).

Úmrtnosť je 0,25 – 3 %.

Klinická manifestácia

➤ Asymptomatická infekcia (silent infection)

Dieťa pozitívne testované (SARS-CoV-2 vírus), ale bez klinickej manifestácie a s negatívnym zobrazovacím nálezom na pľúcach.

➤ Akútna infekcia horných dýchacích ciest

Dieťa s horúčkou, kašľom, bolesťou hrdla, nazálnou kongesciou, malátnosťou, bolesťou hlavy, myalgiou, diskomfortom, avšak bez potvrdenia pneumónie na RTG/CT pľúc alebo sepsy.

➤ Mierny typ - incipientná pneumónia

Dieťa s alebo bez horúčky, s kašľom. Na RTG/CT pľúc obraz pneumónie nespĺňajúci kritériá závažnej pneumónie.

➤ Závažný typ - ťažká pneumónia

Prítomnosť niektorých z nasledujúcich kritérií:

- Tachypnoe: zvýšená dychová frekvencia podľa veku:
 - viac ako 70/min (deti pod 1 rok) alebo apnoické pauzy
 - viac ako 50/min (deti nad jeden rok) po vylúčení vplyvu horúčky a plaču
- Saturácia kyslíka pod 93 % (pri vdychovaní atmosferického vzduchu)
- Hypoxia: zapájanie pomocných dýchacích svalov (alárne súhyby, retrakcia jugula, inter/subkostálnych priestorov, cyanóza, grunting, intermitentné apnoe)
- Porucha vedomia: letargia, apatia, somnolencia, kóma, kŕče...
- Poruchy príjmu stravy: odmietanie, nechutenstvo, dehydratácia

➤ Kritické stavy spĺňajúce nasledovné kritériá

- Respiračné zlyhanie vyžadujúce umelú pľúcnu ventiláciu
- Šok
- Kombinované so zlyhaním iných orgánov

Včasná identifikácia možných kritických stavov

Je dôležité včas identifikovať deti s iným základným ochorením (vrodené srdcové chyby, bronchopulmonálna dysplázia, anomálie respiračného systému, ťažká malnutrícia...), deti s vrodenou alebo získanou poruchou imunity alebo deti inak imunokompromitované (imunosupresívna liečba...), pretože u nich je väčšia pravdepodobnosť ťažkého priebehu ochorenia. U týchto „komorbídnych“ pacientov si všimame nasledovné príznaky/kritériá:

- Dyspnoe: alárne súhyby, retrakcia jugula, inter/subkostálnych priestorov a epigastria, cyanóza, grunting, apnoické pauzy
- Tachypnoe: dychová frekvencia podľa veku – nad 60/min (deti do dvoch mesiacov), viac ako 50/min (2 – 11 mesačné deti), viac ako 50/min (deti 1– 5 ročné), viac ako 40/min (deti nad 5 rokov), po vylúčení vplyvu horúčky a plaču
- Horúčka trvajúca 3 – 5 dní – bez inej príčiny
- Letargia, kvalitatívna alebo kvantitatívna porucha vedomia

- Patologicky zvýšené kardiálne, pečeňové enzýmy, laktátdehydrogenáza
- Nevysvetliteľná metabolická acidóza
- Na RTG/CT snímkach pľúc bilaterálne, multilobárne infiltráty (často uložené subpleurálne), pleurálna efúzia alebo rýchla progresia pôvodného nálezu, obraz ARDS
- Deti do troch mesiacov veku
- Prítomnosť mimo pľúcnych komplikácií
- Vírusová alebo baktériová koinfekcia

Liečba

- Suspektný pacient: v závislosti od klinického stavu karanténa doma alebo hospitalizácia na izolačke (napr. COVID PED odd.).
- Potvrdený pacient – ak hospitalizovaný, tak na samostatnom COVID PED oddelení.
- Kritický pacient – neodkladná hospitalizácia na COVID KPAIM.

Základné zásady liečby hospitalizovaných detí

- Pokoj na lôžku
- Dostatočný príjem kalórií a tekutín
- Kardiorespiračný monitoring (počet pulzov a dychov, krvný tlak) a saturácia kyslíka v tkanivách
- Monitoring homeostázy vnútorného prostredia a elektrolytov
- Sledovanie a udržiavanie priechodnosti dýchacích ciest, včasná indikácia oxygenoterapie (počas oxygenoterapie prekryť aj dieťaťu tvár chirurgickým rúškom)
- Pravidelné sledovanie vybraných krvných parametrov (krvný obraz, mineralogram, CRP, PCT, kardiálne, pečeňové enzýmy, laktátdehydrogenáza, koagulačné parametre...)
- Analýza krvných plynov

- Zobrazovacie vyšetrenie pľúc – aj opakovane, ak to vyžaduje klinický stav pacienta.

Symptomatická liečba

- Liečba horúčky podľa platných odporúčaní, fyzikálna a medikamentózna. Preferovaný je paracetamol – 10 - 15 mg/kg/dávkou, max. 4 x denne, alternatíva ibuprofen – 5-10 mg/kg/dávkou max 3x denne s opatnosťou.
- Medikamentózna liečba kŕčov podľa platných odporúčaní (benzodiazepíny, barbituráty...).

Kyslíková liečba

V prípade hypoxie začať neodkladne liečbu kyslíkom (nosový katéter, kyslíková maska, kyslíkový stan, „high-flow“ kyslíková liečba, neinvazívna, resp. invazívna mechanická ventilácia, ECMO...) - počas oxygenoterapie u neintubovaných pacientov prekryť dieťaťu tvár chirurgickým rúškom.

Medikamentózna liečba

V súčasnosti nejestvuje žiadny dôkaz podporujúci špecifickú liečbu liekmi proti novému koronavírusu. Na rozdiel od dospelých, pre výskyt nežiaducich účinkov nie sú u detí rutinne indikované: bronchodilatátory, systémové steroidy, antibiotiká, antivirotiká a diuretiká.

1. Protivírusová liečba

***Cave!** Uvedená protivírusová liečba COVID 19 je u pediatrických pacientov „off label“ z viacerých dôvodov:*

- ani na jeden liek nebola v tejto indikácii robená štúdia, klinické sledovanie ...
- u liekov používaných v iných indikáciách (liečba HIV, malárie, autoimúnných ochorení a pod.) nie sú dodržané indikačné kritériá z hľadiska hmotnosti a veku dieťaťa
- navrhovaná liečba vychádza z použitia pri iných epidémiách/pandémiách v minulosti (SARS, MERS, Ebola) a tiež z prvých skúseností v liečbe COVID 19 v ostatných troch mesiacoch v rôznych krajinách (Čína, Taliansko, UK, USA ...)
- použitie týchto liekov je možné iba z vitálnej indikácie a z nebezpečenstva z premeškania a ich indikáciu je potrebné zaznamenať v zdravotnej dokumentácii každého pacienta!

- **Lopinavir / ritonavir tbl.** (100/25 resp. 200/50) – KALETRA tbl. (*suspensia t.č. nie je k dispozícii*)

Indikácia: deti nad 2 roky resp. nad 10 kg telesnej hmotnosti

Dĺžka liečby: 10 – 14 dní

hmotnosť v kg	jednotlivá dávka v mg lopinavir / ritonavir	počet dávok / interval hod.
10 – 19	100/25	2 x / 12 hod.
20 – 29	100/25	3 x / 8 hod.
30 – 39	200/50	2 x / 12 hod.
nad 40	400/100	2 x / 12 hod.

CAVE! Drvenie tabliet výrazne znižuje biologickú dostupnosť (až 45 % nižšia AUC u detí). Podávanie rozdrvených tabliet si vyžaduje vyššie dávky (preferuje sa častejšie podávanie) a monitorovanie, aby sa zabezpečil dostatočný prísun lopinaviru pre pacienta. Pri použití drvených tabliet treba preto dávkovanie uvedené v tabuľke zvýšiť!!!

- **Darunavir tbl.** (800 mg) a **Ritonavir tbl.** (100 mg) – ak nie je dostupná Kaletra

Indikácia: deti nad 3 roky resp. nad 10 kg telesnej hmotnosti

Dĺžka liečby: 10 – 14 dní

hmotnosť kg	jednotlivá dávka mg darunavir + ritonavir	počet dávok /interval hod.
10 – 11	200 + 25	2 x / 12 hod.
12 – 14	250 + 50	2 x / 12 hod.
15 – 29	350 + 50	2 x / 12 hod.
30 – 39	450 + 100	2 x / 12 hod.
nad 40	600 + 100	2 x / 12 hod.

- **Hydroxychlorochín tbl.** (200 mg) – PLAQUENIL tbl.

Indikácia: deti nad 6 rokov resp. nad 30 kg hmotnosti

Dĺžka liečby: 5 dní, resp. 10 dní

hmotnosť kg	jednotlivá dávka mg hydroxychlorochín deň 1.	Jednotlivá dávka mg hydroxychlorochín deň 2. Až 5.	Počet dávok / interval hod.
15 – 29	100	50	2 x / 12 hod.
30 – 49	200	100	2 x / 12 hod.
nad 50	400	200	2 x / 12 hod.

alebo

hmotnosť kg	jednotlivá dávka mg hydroxychlorochín deň 1. Až 10.	Počet dávok / interval hod.
15 – 29	50	2 x / 12 hod.
30 – 49	100	2 x / 12 hod.
nad 50	200 mg	2 x / 12 hod.

- **Interferon – alfa 2b inj.** (2,5 ml = 25 miliónov IU) – Intron A (inhalačná aplikácia)

Indikácia: deti

Dĺžka liečby: 5 – 7 dní

hmotnosť kg	jednotlivú dávku daj do 2 ml sterilnej vody	počet dávok / interval hod.
bez obmedzenia	200 – 400 000 IU / kg alebo 2 – 4 mcg / kg aplikuj pomocou nebulizátora	2 x / 12 hod

Max. dávka u dospelých 5 mil IU 2 x denne.

- **Remdesivir inj.** – i.v. aplikácia

Indikácia: deti nad 12 rokov resp. nad 40 kg telesnej hmotnosti

Dĺžka liečby: 10 dní

hmotnosť kg	jednotlivá dávka mg remdesivir inj. Deň 1.	Jednotlivá dávka mg remdesivir inj deň 2. Až 10.	Počet dávok / dĺžka podávania
10 – 39	5 mg / kg	2,5 mg / kg	1 x / 30 min.
nad 40	200	100	1 x / 30 min.

- **Tocilizumab (RoACTEMRA) inj.** – i.v. aplikácia

Indikácia: deti nad 2 roky, rýchle zhoršovanie klinického stavu, vysoké riziko ťažkého priebehu – cytokínová búrka (IL-6 \geq 3x nad hornú hranicu, feritín > 300 ug/l s dvojnásobením hodnôt do 24 hodín, feritín > 600 ug/l a LDH >250, zvýšené D-dimér > 1 mg/l), (tocilizumab = monoklonálna protilátka, antagonist receptoru pre IL-6)

Kontraindikácie: alergie, aktívna TBC, iné akútne infekcie

Dĺžka liečby: jednorazové podanie, ak nie je zlepšenie zvážiť ďalšiu dávku o 8

- 12 hod.

Poznámka: v súčasnosti schválená FDA III. fáza klinickej štúdie pre COVID-19.

hmotnosť kg	jednotlivá dávka mg	poznámka
< 30 kg	12 mg / kg / t. hm.	400 mg tocilizumabu riediť do 100 ml F 1/1, rýchlosť: 90 – 120 min.
\geq 30 kg	8 mg / kg / t. hm., max. 800 mg/dávku	
dospelí	8 mg / kg / t. hm., max. 800 mg/dávku	

- **Favipiravir – p.o.** aplikácia (AVIGAN tbl. á 200 mg)

Indikácia: experimentálna liečba, zatiaľ bez klinických skúsenosti, adolescenti?

Dávkovanie: 1. deň 1600 mg 2 x denne, potom 600 mg 2 x denne

Dĺžka liečby: 4 – 14 dní

Pri použití vyššie uvedených liekov je potrebné oboznámiť sa pred ich podaním s možnými nežiaducimi účinkami (NÚ) a interakciami s inou medikáciou ako je uvedené v príslušnom SPC.

V tabuľke 1 sú uvedené typ pacienta, podporná a protivírusová liečba a možné kombinácie tejto liečby vzhľadom ku klinickému stavu pacienta.

Tabuľka č.1: Typ pacienta, podporná a protivírusová liečba a jej možné kombinácie

Typ pacienta	Podporná liečba	Protivírusová liečba	Poznámka
asymptomatický pacient	žiadna/sledovanie	žiadna	karanténa doma
pacient s miernymi príznakmi	symptomatická	žiadna	zvážiť možnosť domácej liečby + denné sledovanie event. hospitalizácia
pacient s miernymi príznakmi + komorbidity	symptomatická podľa platných indikácií oxygenoterapia	lopinavir/ritonavir event. darunavir + ritonavir a/alebo hydrochlorochín kombinácia podľa klinického obrazu	hospitalizácia v prípade nutnosti oxygenoterapie zvážiť použitie interferonu-alfa
pacient s ťažkým priebehom kritický pacient (respiračné zlyhanie vyžadujúce UPV, šok, postihnutie iných orgánov ...)	komplexná intenzívna/resuscitačná starostlivosť	lopinavir/ritonavir event. darunavir + ritonavir + interferon – alfa	hospitalizácia na COVID KPAIM remdesivir (ak je k dispozícii)

2. Ostatná medikamentózna liečba

Glukokortikoidy

Použitie kortikoidov by malo byť limitované závažnosťou systémovej zápalovej reakcie, stupňom dýchavice, prítomnosťou ARDS a progresiou zmien na RTG/CT pľúc. Nie sú indikované v akútnom štádiu respiračného zlyhania **až pri ARDS**. Ich aplikácia by nemala byť dlhšia ako 3-5 dní. Pri rýchlej progresii sa odporúča **metylprednizolón** 1 - 2 mg/kg/deň.

Pri príznakoch obštrukcie dýchacích ciest zvážiť možnosť použitia inhalačných resp. systémových kortikoidov.

Pri septickom šoku nereagujúcom na podávanie vazopresorov sa odporúča u detí hydrokortizón v dávke 2 - 4 mg/kg i.v. a 6 hodín, max. 200 mg/deň.

Intravenózne imunoglobulíny

Môžu byť použité v závažnom stave, ako imunomodulačná liečba. Dávka IVIG: 1 g/kg/deň (2 dni) alebo 0,4 g/kg/deň (5 dní).

Antibiotiká

Podávať v prípade pravdepodobnej baktériovej koinfekcie, vždy pri vysokých hodnotách prokalcitonínu - PCT. Odporúča sa preferovať cieleňú ATB liečbu, v úvode i.v. Pokiaľ to nie je možné, začať empirickú liečbu podľa odporúčaní na liečbu komunitnej pneumónie (chránený aminopenicilín, makrolid...). Liečbu upraviť podľa výsledkov mikrobiologického vyšetrenia, klinického stavu pacienta a odpovede na liečbu (zápalové parametre). U kriticky chorých pacientov zvoliť kombináciu ATB pokrývajúcu pravdepodobné patogény, liečbu upraviť (deescalácia, zmena ATB) podľa výsledkov mikrobiológie a klinickej odozvy.

Pri aspiračnej pneumónii pokryť anaeróbne patogény, pri suspektnej alebo potvrdenej mykotickej etiológii pridať antimykotiká.

Nozokomiálne infekcie liečiť podľa mikrobiologickej situácie daného zdravotníckeho zariadenia (mikrobiologické prehľady) a podľa výsledkov mikrobiológie.

Profylaxia stresového ulkusu

Pre zníženie výskytu stresových vredov a gastrointestinálneho krvácania sa odporúčajú antagonisti H₂ receptorov resp. inhibítory protónovej pumpy. Pri vynechaní stravy vhodný **Helicid** 0,5 mg/kg /dávku á 12 hod i.v.

Zníženie výskytu venózneho embólie

Posúdiť riziko venózneho embólie u pacientov a používanie nízkomolekulárneho heparínu alebo heparínu u vysokorizikových pacientov bez kontraindikácií (pacienti nad 15 rokov veku, trombofílny stav a iné).

Selektívne anticholinergiká, antitusiká, iná symptomatická liečba

Je indikovaná na zníženie pľúcnej sekrécie, relaxácia hladkého svalstva v dýchacích cestách, tlmenie úsilného kašľa.

Podpora výživy

Psychoterapia

Prepustenie pacienta z COVID oddelenia

Laboratórne potvrdený pacient

Prepustenie do domácej starostlivosti alebo preklad na štandardné oddelenie k doliečeniu resp. k liečbe iného ochorenia pri splnení nasledujúcich podmienok:

- normálna telesná teplota viac ako tri dni
- výrazné zlepšenie respiračných príznakov,
- dva krát v odstupe minimálne 24 hodín negatívny nález PCR vyšetrenia

Suspektný pacient

Pacientovi je možné zrušiť izoláciu, ak má dva krát negatívne PCR vyšetrenia, v odstupe minimálne 24 hodín.

Po emisii

- 14 dní izolovaný doma /zdravotný dohľad
- nosiť masku, vetrať
- vyhýbať sa sociálnym kontaktom
- o 2 - 4 týždne lekárska prehliadka

Literatúra a zdroje

Cruz A., Zeichner S.L.: COVID-19 in children: initial characterization of the pediatric disease. *Pediatrics* 16.March 2020, e20200834; DOI: <https://doi.org/10.1542/peds.2020-0834>

Dong Y, Mo X, Hu Y, et al. Epidemiological characteristics of 2143 pediatric patients with 2019 coronavirus disease in China. *Pediatrics*. 2020; doi: 10.1542/peds.2020-0702

Gruppo Italiano per la Valutazione degli Interventi in Terapia Intensiva (2020). Dostupné na: <http://giviti.marionegri.it/>

Bergin C, Philbin M, Gilvarry P, O'Connor M, King F.: (2020) Specific Antiviral Therapy in the Clinical Management of Acute Respiratory Infection with SARS-CoV-2 (COVID-19). Published: 13 Mar 2020. Health Protection Surveillance Centre, Írsko Dostupné na: <https://www.hse.ie/eng/about/who/acute-hospitals-division/drugs-management-programme/guidelines/specific-antiviral-therapy-in-the-clinical-management-of-acute-respiratory-infection-with-sars-cov-2-covid-19.pdf>

Gruppo Italiano per la Valutazione degli Interventi in Terapia Intensiva (2020). Dostupné na: <http://giviti.marionegri.it/>

Li W, Zhou Q, Tang Y, Ren L, Yu X, Li Q, Liu E, Chen Y. (2020) Protocol for the development of a rapid advice guidelines for management of children with SARS-CoV-2 infection. *Ann Palliat Med* 2020. doi: 10.21037/apm.2020.02.33

NIH clinical trial of remdesivir to treat COVID-19 begins. Dostupné na: <https://www.nih.gov/news-events/news-releases/nih-clinical-trial-remdesivir-treat-covid-19-begins>

Shen K, Yang Y, Wang T. et al.: Diagnosis, treatment, and prevention of 2019 novel coronavirus infection in children: experts' consensus statement. *World J Pediatrics*, <https://doi.org/10.1007/s12519-020-00343-7>

Sinha I., Hey A.: Guidance for the clinical management of children admitted to hospital with suspected COVID-19. British Pediatric Respiratory Society. 22.03.2020

Sun, D., Li, H., Lu, X. *et al.* Clinical features of severe pediatric patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan: a single center's observational study. *World J Pediatr* (2020). <https://doi.org/10.1007/s12519-020-00354-4>

SPC jednotlivých liekov

Šuvada J., Jarčuška P.: Štandardný postup pre rýchle usmernenia klinického manažmentu detských a dospelých pacientov s novým koronavírusom 2019 (COVID-19) 1. revízia (ŠDTP)

ŠÚKL: Lieky a prípravky ex tempore potenciálne využiteľné pri liečbe detí s diagnózou COVID-19. Dostupné na: https://www.sukl.sk/hlavna-stranka/slovenska-verzia/liekopis/oznamy/lieky-a-pripravky-ex-tempore-potencialne-vyuzitelne-pri-liecbe-deti-s-diagnozou-covid-19?page_id=5323

Tang G. (2020) Perioperative management of suspected/confirmed cases COVID-19. Tutorial 421. Anaesthesia. www.wfsahq.org/resources/anaesthesia-tutorial-of-the-week (april 2020)

UpToDate: Coronavirus-disease-2019-covid-19. Dostupné na: <https://www.uptodate.com/contents/coronavirus-disease-2019-covid-19>:

WHO R&D Blueprint: Summaries of evidence from selected experimental therapeutics, Dostupné na: <https://www.who.int/ebola/drc-2018/summaries-of-evidence-experimental-therapeutics.pdf?ua=1>

WHO/MERS/Clinical/15.1 Revision 1: Clinical management of severe acute respiratory infection when Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) infection is suspected. Dostupné na: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/178529/WHO_MERS_Clinical_15.1_eng.pdf?sequence=1

WHO (2020) Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (2019-nCoV) infection is suspected Interim guidance. Dostupné na: <https://www.who.int/docs/defaultsource/coronaviruse/clinical-management-of-novel-cov.pdf>.

Wu Z, McGoogan JM (2020) Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72314 cases from the Chinese center for disease control and prevention. JAMA. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>

Usmernenie hlavného hygienika Slovenskej republiky v súvislosti s ochorením COVID-19 spôsobeným koronavírusom SARS-CoV-2 (šiesta aktualizácia)
http://www.uvzsr.sk/index.php?option=com_content&view=article&id=4156:usmernenie-hlavneho-hygienika-slovenskej-republiky-v-suvislosti-s-ochorenim-covid-19-sposobenym-koronavirusom-sars-cov-2-iesta-aktualizacia&catid=250:koronavirus-2019-ncov&Itemid=153

Vypracovali:

prof. MUDr. Karol Kráľinský, PhD.

karol.kralinsky@dfnbb.sk

MUDr. Mária Písarčíková, PhD.

pisarcikova@dfnkosice.sk

V Banskej Bystrici 6.4.2020

Oponenti:

prof. MUDr. Svetozár Dluholucký, CSc.

MUDr. Miloslav Hanula, PhD.

doc. MUDr. Milan Kuchta, CSc., mim. prof.

MUDr. Oliver Petřík, PhD.

MUDr. Pavol Šimurka, PhD.