

**Surviving Sepsis Campaign:
Guidelines on the Management
of Critically Ill Adults
with Coronavirus Disease 2019
(COVID-19)**

*Источник: Official Journal of the Society of Critical Care Medicine
The Society of Critical Care Medicine www: ccmjournal.org
(Общество неотложной медицинской помощи)*

**Клиническое руководство
по ведению критически больных взрослых
с коронавирусной инфекцией 2019
(COVID-19)**

*Перевод выполнен НаучныеПереводы.рф
ИП Ю.В.Субачев
8(800)551-66-28
www.НаучныеПереводы.рф*

При финансовом обеспечении ООО МСО «Панацея»

DISCLAIMER. The information contained herein is subject to change. The final version of the article will be published as soon as approved on ccmjournal.org.

Surviving Sepsis Campaign: Guidelines on the Management of Critically Ill Adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)

Waleed Alhazzani^{1,2}, Morten Hylander Møller^{3,4}, Yaseen M. Arabi⁵, Mark Loeb^{1,2}, Michelle Ng Gong⁶, Eddy Fan⁷, Simon Oczkowski^{1,2}, Mitchell M. Levy^{8,9}, Lennie Derde^{10,11}, Amy Dzierba¹², Bin Du¹³, Michael Aboodi⁶, Hannah Wunsch^{14,15}, Maurizio Cecconi^{16,17}, Younsuck Koh¹⁸, Daniel S. Chertow¹⁹, Kathryn Maitland²⁰, Fayez Alshamsi²¹, Emilie Belley-Cote^{1,22}, Massimiliano Greco^{16,17}, Matthew Laundy²³, Jill S. Morgan²⁴, Jozef Kesecioglu¹⁰, Allison McGeer²⁵, Leonard Mermel⁸, Manoj J. Mammen²⁶, Paul E. Alexander^{2,27}, Amy Arrington²⁸, John Centofanti²⁹, Giuseppe Citerio^{30,31}, Bandar Baw^{1,32}, Ziad A. Memish³³, Naomi Hammond^{34,35}, Frederick G. Hayden³⁶, Laura Evans³⁷, Andrew Rhodes³⁸

Affiliations

¹ Department of Medicine, McMaster University, Hamilton, Canada

² Department of Health Research Methods, Evidence, and Impact, McMaster University, Canada

³ Copenhagen University Hospital Rigshospitalet, Department of Intensive Care, Copenhagen, Denmark

⁴ Scandinavian Society of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine (SSAI)

⁵ Intensive Care Department, Ministry of National Guard Health Affairs, King Saud Bin Abdulaziz University for Health Sciences, King Abdullah International Medical Research Center, Riyadh, Kingdom of Saudi Arabia

⁶ Department of Medicine, Montefiore Healthcare System, Albert Einstein College of Medicine, Bronx, New York, USA

⁷ Interdepartmental Division of Critical Care Medicine and the Institute of Health Policy, Management and Evaluation, University of Toronto, Toronto, Canada

⁸ Warren Alpert School of Medicine at Brown University, Providence, Rhode Island, USA

⁹ Rhode Island Hospital, Providence, Rhode Island, USA

¹⁰ Department of Intensive Care Medicine, University medical Center Utrecht, Utrecht University, the Netherlands

¹¹ Julius Center for Health Sciences and Primary Care, Utrecht, The Netherlands

¹² Department of Pharmacy, New York-Presbyterian Hospital, Columbia University Irving Medical Center, New York, New York, USA

¹³ Medical ICU, Peking Union Medical College Hospital, Beijing

¹⁴ Department of Critical Care Medicine, Sunnybrook Health Sciences Centre, Toronto, Ontario, Canada

¹⁵ Department of Anesthesia and Interdepartmental Division of Critical Care Medicine, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada

¹⁶ Department of Anesthesia and Intensive Care, Humanitas Clinical and Research Center, Rozzano, Milan, Italy

¹⁷ Department of Biomedical Science, Humanitas University, Pieve Emanuele, Milan, Italy

¹⁸ Department of Pulmonary and Critical Care Medicine, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

¹⁹ Critical Care Medicine Department, National Institutes of Health Clinical Center and Laboratory of Immunoregulation, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, USA

²⁰ Faculty of Medicine, Imperial College, London, UK

²¹ Department of Internal Medicine, College of Medicine and Health Sciences, United Arab Emirates University, Al Ain, United Arab Emirates

²² Population Health Research Institute, Hamilton, Canada

²³ Microbiology and Infection control, St George's University Hospitals NHS Foundation Trust & St George's University of London, London, UK

²⁴ Emory University Hospital, Atlanta, Georgia, USA

²⁵ Division of Infectious Diseases, University of Toronto, Toronto, Canada

²⁶ Department of Medicine, Jacobs School of Medicine and Biomedical Sciences, State University of New York at Buffalo, Buffalo, New York, USA

²⁷ GUIDE Research Methods Group, Hamilton, Canada (<http://guidecanada.org/>)

²⁸ Houston Children's Hospital, Baylor College of Medicine, Houston, Texas, USA

²⁹ Department of Anesthesia, McMaster University, Hamilton, Canada

³⁰ Department of Medicine and Surgery, Milano-Bicocca University, Milano, Italy

³¹ ASST-Monza, Desio and San Gerardo Hospital, Monza, Italy

³² Department of Emergency Medicine, King Abdulaziz Medical City, Riyadh, Saudi Arabia

³³ Director, Research & Innovation Centre, King Saud Medical City, Ministry of Health, Riyadh, Kingdom of Saudi Arabia

³⁴ Critical Care Division, The George Institute for Global Health and UNSW Sydney, Australia

³⁵ Malcolm Fisher Department of Intensive Care, Royal North Shore Hospital, Sydney, Australia

³⁶ Division of Infectious Diseases and International Health, Department of Medicine, University of, Virginia, School of Medicine, Charlottesville, Virginia, USA

³⁷ Department of Pulmonary and Critical Care Medicine, University of Washington, USA

³⁸ Adult Critical Care, St George's University Hospitals NHS Foundation Trust & St George's University of London, London, UK

For information regarding this article, Email: andrewrhodes@nhs.net

Copyright © 2020 by the Society of Critical Care Medicine and the European Society of Intensive Care Medicine

Аббревиатуры

Формат PICO (Population – Intervention – Control – Outcome) – Формат ПВСИ (Пациенты – Вмешательство – Сравнение – Исход)

РКИ – рандомизированное контролируемое исследование

ОИТ – отделение интенсивной терапии

ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром

ПДКВ – положительное давление в конце выдоха

НИВПД – неинвазивная вентиляция с положительным давлением

ИВПД – инвазивная вентиляция с положительным давлением

ВПНК – высокопоточная назальная канюля

ЭКМО – экстракорпоральная мембранные оксигенация

РМ – рекрутирующие маневры

ВВИГ – внутривенный иммуноглобулин

ПНК – периферическая насыщенность кислородом

НМБ – блокатор нервно-мышечной передачи

НМБА – нейромышечный блокирующий агент

ДИ – доверительный интервал

ОР – отношение рисков

РР – разница рисков

ОШ – отношение шансов

СР – среднее расхождение

МКР – межквартильный размах



АННОТАЦИЯ

Проблематика. Новый коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома-2 (SARS-CoV-2) является причиной быстро распространяющегося заболевания – коронавирусной инфекции 2019 (COVID-19), которая поражает тысячи людей во всем мире. Необходимы срочные рекомендации для клиницистов, ухаживающих за такими пациентами.

Методы. Была сформирована группа из 36 экспертов из 12 стран. Все члены группы заполнили декларации о конфликте интересов ВОЗ. Группа предложила 53 вопроса, имеющих отношение к работе с больными COVID-19 в отделении интенсивной терапии. Был проведен анализ литературы на предмет прямых и косвенных рекомендаций по работе с критически больными COVID-19 пациентами в отделении интенсивной терапии. Были найдены свежие систематические обзоры по большинству вопросов, связанных с поддерживающим лечением. Достоверность фактических данных была оценена при помощи *Системы классификации, оценки и экспертизы степени обоснованности клинических рекомендаций (GRADE)*, а затем сформировали рекомендации, основанные на оптимальном соотношении между выгодой и ущербом, непредвиденными финансовыми и ресурсными затратами, имущественными правами и осуществимостью.

Рекомендации были строгие, либо слабой силы, либо в форме передовой практики.

Результаты. Эксперты кампании «Пережить сепсис COVID-19» опубликовали 54 сообщения, из которых 4 являются сообщениями о наилучшей практике, 9 являются сильными рекомендациями и 35 являются рекомендациями слабой силы. Рекомендации по 6 вопросам представлены не были. Рассмотренные темы: 1) инфекционный контроль, 2) лабораторная диагностика и образцы, 3) поддержка кровообращения, 4) вспомогательная искусственная вентиляция лёгких и 5) терапия COVID-19.

Заключение. Эксперты кампании «Пережить сепсис COVID-19» выпустили несколько рекомендаций в помощь медицинским работникам, ухаживающим за критически больными COVID-19 пациентами. Новые данные будут предоставляться по мере дальнейших публикаций рекомендаций.

Введение

В конце 2019 года новый коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома-2 (SARS-CoV-2) привел к эпидемии острых респираторных заболеваний в Ухане, Китай [1]. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) назвала это заболевание коронавирусной инфекцией 2019 (COVID-19).

На момент формулирования данных рекомендаций COVID-19 достиг масштабов пандемии, затронул более 120000 человек в более чем 80 странах и стал причиной более 5000 смертей во всем мире [2].

ВОЗ и Центр по контролю и профилактике заболеваний США (United States Center for Disease Control and Prevention) выпустили общие предварительные рекомендации по инфекционному контролю, скринингу и диагностике населения, однако существует специализированное руководство по лечению критически больных COVID-19 пациентов.

Предмет руководства

В этом руководстве содержатся рекомендации для врачей, работающих с критически больными COVID-19 взрослыми пациентами в отделении интенсивной терапии (ОИТ). Целевыми пользователями данного руководства является лечащий персонал, смежные медицинские работники и разработчики методик, участвующие в работе с больными COVID-19 пациентами в отделении интенсивной терапии. Это руководство применимо в странах как с высоким, так и с низким уровнем дохода.

Руководящие группы и структура

Подкомитет кампании «Пережить сепсис COVID-19» отобрал членов группы таким образом, чтобы соблюсти баланс экспертных знаний, географического положения и, насколько это возможно, пола.

Группа была собрана и работала в очень сжатые сроки для своевременного вынесения рекомендаций. В состав группы входили эксперты в области разработки руководящих принципов, инфекционного контроля, инфекционных заболеваний и микробиологии, неотложной медицинской помощи, сестринского дела и общественного здравоохранения. Группа была разделена на четыре подгруппы: 1) инфекционный контроль и тестирование, 2) поддержка кровообращения, 3) вспомогательная искусственная вентиляция лёгких и 4) терапия.

Группа по выработке *Руководящих принципов развития и оценки интенсивной терапии (GUIDE)* оказывала методологическую поддержку на протяжении всего процесса разработки данного руководства.

Управление конфликтом интересов

Все члены группы заполнили декларации о конфликте интересов до вступления в группу [3, 4].

Для администрирования деклараций о конфликте интересов был использован программный online-инструмент GRADEpro Guideline Development Tool (<http://gdt.guidelinedevelopment.org>). Прямые финансовые и отраслевые конфликты интересов не допускались и считались дисквалификационными. Разработка этого руководства не подразумевала каких-либо отраслевых вкладов, финансовых или нефинансовых взносов. Ни один из членов группы не получил гонорара или вознаграждения за какую-либо роль в процессе разработки руководящих принципов.

Методы

Процесс разработки руководящих принципов обобщен на **рис. 1**. Все рабочие вопросы руководства были сгруппированы в формате ПВСИ: «Пациенты – Вмешательство – Сравнение – Исход» (Population – Intervention – Control – Outcome, PICO) с четкими определениями, в то время как описательные вопросы – нет.

Эксперты по содержательной части и методам из каждой группы участвовали в разработке вопросов руководства. Данный формат был взят за основу для определения критериев поиска литературы (в случае необходимости) и для определения релевантных исследований.

Для ускорения разработки рекомендаций была взята готовая приоритизация результатов, сделанная кампанией «Пережить сепсис» в 2020 году, и экспертный вклад [5]. Соответственно, основное внимание было сосредоточено на больничной смертности и серьезных нежелательных явлениях для большинства вопросов, а для некоторых вопросов были также включены другие результаты, критически важные для принятия решений.

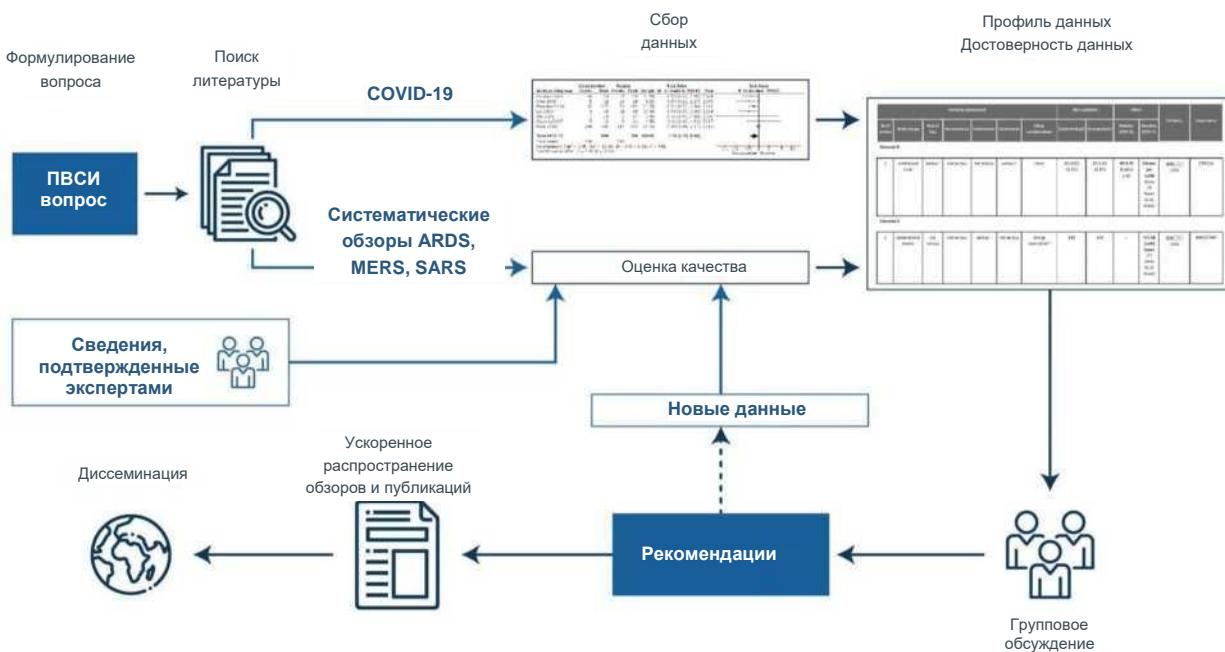


Рис. 1

Поиск литературы

По некоторым вопросам при помощи профессиональных медицинских библиотекарей

потребовалось изучить основные базы данных – Cochrane Central и MEDLINE – с тем, чтобы определить соответствующие систематические обзоры, рандомизированные контролируемые исследования (РКИ), наблюдательные исследования и исследования серии случаев заболевания. Электронные поиски были направлены на исследования, опубликованные на английском языке с момента создания до марта 2020 года. Для составления рекомендаций по поддержке кровообращения и искусственной вентиляции легких были использованы недавно опубликованные систематические обзоры и привлечены эксперты для поиска любых новых релевантных исследований.

Выбор исследований и представление данных

Согласно формату PICO двое рецензентов просматривали заголовки и аннотации из библиографических баз данных; по каждому вопросу формата PICO все потенциально подходящие исследования оценивались на пригодность согласно заранее установленным критериям. Экспертам по контенту было предложено указать любые дополнительные исследования, не выявленные в ходе поиска. Впоследствии двое рецензентов независимо друг от друга абстрагировали релевантные данные по соответствующим вопросам формата PICO и элементы, имеющие отношение к риску системной ошибки. Использовались доступные данные по всем рандомизированным субъектам, получившим лечение; в противном случае использовались полные данные по случаям, т. е. отсутствующие данные игнорировались [6].

Качество фактических данных

Система GRADE использовалась для оценки качества фактических данных [7], т. е. оценки уверенности группы в том, что эти данные обосновывают рекомендацию в достаточной мере [8]. Качество фактических данных оценивалось как высокое, умеренное, низкое или очень низкое [9]. Для создания профилей фактических данных (обобщение фактических данных) [10] использовались онлайн-программы GDT (<http://gdt.guidelinedevelopment.org>).

Использование косвенных сведений

Учитывая недавнее появление COVID-19, было выдвинуто предположение о дефиците прямых фактических данных, и поэтому для определения пригодности косвенные фактические данные для освещения конкретного вопроса (**рис. П1-П2**) использовался заранее определенный алгоритм.

Рабочая группа по COVID-19 приняла решение о том, какая группа пациентов будет использоваться для экстраполяции фактических данных на основе контекста рекомендации и о вероятности присутствия модификатора эффекта (**рис. П3**).

Соответственно, в качестве источников косвенных данных использовались данные о ближневосточном респираторном коронавирусном синдроме (MERS-CoV), тяжелом остром респираторном синдроме (SARS) и других коронавирусах. Таким же образом в качестве косвенных данных использовались опубликованные данные по поддерживающему лечению в отделении интенсивной терапии при исследовании гриппа и других респираторных вирусных инфекций, острого респираторного дистресс-синдрома (ARDS) и сепсиса.

Формулировка рекомендации

Для принятия решений были использованы принципы, изложенные в доказательной базе (evidence to decision framework, EtD), однако из-за сжатых сроков не удалось закончить работу с онлайн-таблицей EtD [11]. EtD охватывает следующие области: расстановка приоритетов, степень

улучшения и ухудшения, определенность фактических данных, ценности пациентов, баланс между желательными и нежелательными последствиями, ресурсами и издержками, справедливость, приемлемость и осуществимость.

Каждая из четырех подгрупп разработала предварительные рекомендации. Формулировка «рекомендуется» использовалась для сильных рекомендаций, а «предлагается» для предложений (т. е. слабых рекомендаций). Возможные последствия силы рекомендаций представлены в **табл. 1**. Окончательный перечень рекомендаций был разработан по результатам групповых дискуссий и принятого консенсуса; голосование по рекомендациям не требовалось. Руководящие указания и рекомендации приведены в **табл. 2**.

Обновление рекомендаций

Каждую неделю назначенным членам группы отправляются результаты автоматических электронных поисков, чтобы те могли определить новые релевантные данные по мере их появления. Соответственно, рекомендации будут в дальнейшем дополняться и обновляться.

I. Инфекционный контроль

Риск передачи SARS CoV-2

В недавнем докладе Китайского центра по контролю и профилактике заболеваний описано 72314 случаев COVID-19 в Китае, из которых 44672 были лабораторно подтверждены. Среди лабораторно подтвержденных случаев заболевания 1716 (3,8%) пришлось на медицинских работников, большинство из которых, 63% (1080 из 1716), заразились в Ухане. В докладе говорится, что у 14,8% (247 из 1668) инфицированных медицинских работников болезнь протекала тяжело или критически, а пятеро умерли [12]. В Италии по состоянию на 15 марта 2020 года зарегистрировано 2026 случаев заболевания COVID-19 среди медицинских работников [13]. Хотя данные о заболеваемости отсутствуют, эти сведения указывают на значительную инфекционную нагрузку среди медицинских работников. Риск передачи инфекции от пациента к пациенту в ОИТ в настоящее время неизвестен, поэтому соблюдение мер инфекционного контроля имеет первостепенное значение.

Медицинские работники должны следовать уже установленным в своих медицинских учреждениях правилам и процедурам инфекционного контроля. Следующие рекомендации и предложения предлагаются в качестве соображений, а не требования об изменении локальных правил инфекционного контроля.

Рекомендация

1. Медицинским работникам, выполняющим **аэрозольные процедуры*** для пациентов с COVID-19 в ОИТ **рекомендуется** использовать **подогнанные по размеру респираторные маски (респираторы N95, FFP2, или эквивалент)** в дополнение к другим средствам индивидуальной защиты (т. е. перчатки, халат, щиток-маску или защитные очки) (передовая практика).

* Аэрозольные процедуры в ОИТ включают эндотрахеальную интубацию, бронхоскопию, открытое отсасывание, проведение ингаляционного лечения, ручную вентиляцию перед интубированием, подключение пациента к аппарату искусственной вентиляции легких, неинвазивную вентиляцию легких при положительном давлении, трахеотомию и сердечно-легочную реанимацию.

Обоснование

Респираторные маски предназначены для блокирования 95-99% аэрозольных частиц. Тип N95 соответствует стандартам Федерального агентства по лекарственным препаратам США, а FFP2 соответствует европейским стандартам (Европейский комитет по стандартизации). Персоналу необходимо примерить маски каждого типа. Хирургические (медицинские) маски предназначены для блокирования крупных частиц, капель и спреев, но менее эффективны в блокировании аэрозолей мелких частиц (<5 мкм) [14]. Эта рекомендация основана на консенсусе рекомендаций Центра по контролю за заболеваниями США, ВОЗ и других организаций общественного здравоохранения, а также эпидемиологических данных, свидетельствующих о том, что аэрозольные процедуры повышают риск заражения медицинских работников во время эпидемии SARS. Фильтрующие респираторы с принудительной подачей воздуха (PAPR) могут использоваться медицинскими работниками в случае отсутствия или невозможности подгонки масок N95.

Рекомендация

- 2. Рекомендуется проводить аэрозольные процедуры для пациентов с COVID-19 в комнате с отрицательным давлением ОИТ (передовая практика).**

Обоснование

Комнаты с отрицательным давлением предназначены для предотвращения распространения патогенных микроорганизмов, передающихся воздушно-капельным путем, из комнаты в комнату (например, корь и туберкулез). Основная цель состоит в том, чтобы избежать случайного выброса патогенных микроорганизмов в окружающее пространство и открытое помещение, тем самым защищая медицинских работников и пациентов в условиях больницы. Отрицательное давление воздуха создается в комнате пациента, чтобы удержать патоген внутри и избежать его диффузии. Если аэрозольные процедуры, такие как интубация трахеи, бронхоскопия или неинвазивная вентиляция с положительным давлением (НИВПД), выполняются в таком помещении, снижается риск перекрестного заражения помещений и заражения персонала и пациентов за пределами комнаты. Отрицательное давление создается и поддерживается системой вентиляции, которая позволяет воздуху проникать в изолированное помещение под дифференцированным давлением и выводит его за пределы здания или фильтрует через высокоеффективный фильтр твердых частиц (HEPA) непосредственно перед рециркуляцией. Кроме того, следует избегать присутствия в помещении лишнего персонала.

Комнаты с отрицательным давлением оказались эффективной мерой, которая помогла избежать перекрестного загрязнения во время эпидемии SARS [15]. В отношении аэрозольных процедур руководство ВОЗ по COVID-19 рекомендует использовать комнаты с отрицательным давлением с минимум 12 циклами смены воздуха в час или не менее 160 л/сек/на пациента в помещениях с естественной вентиляцией [16]. Бронхоскопия входит в число процедур с высоким риском аэрозолизации, и ее использование должно быть сведено к минимуму. Неинвазивная вентиляция также подразумевает высокий риск аэрозолизации, как было описано в ряде источников [17], а также согласно предыдущему докладу о вирусе SARS [18].

Там, где указанные выше меры неприменимы, необходимо использовать используемый в помещении портативный HEPA-фильтр. HEPA-фильтр представляет собой механический воздушный фильтр, используемый для изоляции, когда требуется максимальное сокращение или

удаление субмикронных твердых частиц из воздуха. Была продемонстрирована способность НЕРА-фильтров ослаблять передачу вируса в смоделированных условиях [19].

Рекомендации

3. Для медицинских работников, обеспечивающих обычный уход за невентилируемыми пациентами с COVID-19, **предлагается** использовать хирургические/медицинские маски в дополнение к другим средствам индивидуальной защиты (т. е. перчатки, халат, маска-щиток или защитные очки) (слабая рекомендация, низкое качество данных).
4. Для медицинских работников, проводящих **неаэрозольные процедуры** для механически вентилируемых (по замкнутому контуру) пациентов с COVID-19 **предлагается** использовать хирургические/медицинские маски вместо респираторных масок в дополнение к другим средствам индивидуальной защиты (например, перчатки, халат, маска-щиток или защитные очки) (слабая рекомендация, низкое качество данных).

Обоснование

Рекомендации соответствуют руководству ВОЗ и текущим фактическим данным, которые свидетельствуют о том, что хирургические/медицинские маски, вероятно, не уступают респираторам N95 по эффективности защиты от лабораторно подтвержденных сезонных респираторных вирусных инфекций (например, гриппа, но не кори). Был обновлен последний систематический обзор и метаанализ РКИ [20], а также найдено новое РКИ [21].

В общей сложности имелось 4 РКИ (5549 человек) с участием рандомизированных медицинских работников, носивших респираторы N95 или медицинских масок [21-25]. Использование медицинских масок, в отличие от респираторов N95, не усиливало распространение лабораторно подтвержденной респираторной инфекции (ОШ 1,06; 95% ДИ 0,90-1,25). Хотя точечные оценки показывают, что использование медицинских масок было связано с повышенным риском гриппоподобных заболеваний (ОШ 1,31; 95% ДИ 0,94-1,85) и клинической респираторной инфекции (ОШ 1,49; 95% ДИ 0,98-2,28), различия не были статистически значимыми. Недавний систематический обзор и метаанализ позволили сделать аналогичные выводы [26].

Только одно РКИ было посвящено коронавирусу. Тестирование на сезонный коронавирус (OC43, HKU1, 229E, NL63) с помощью ПЦР в этом некластерном РКИ выявило, что 4,3% (9 из 212) медсестер в группе с медицинскими масками имели подтвержденную коронавирусную инфекцию по сравнению с 5,7% (12 из 210) в группе с респираторами N95 [22].

При разработке данных рекомендаций группа указала на отсутствие убедительных доказательств того, что респираторы N95 улучшают клинические исходы, а также экономят финансы и ресурсы, связанные с их использованием. Соответственно, нет необходимости в поставках респираторов N95 для аэрозольных процедур. В связи с этим группа выступила с предложением использовать медицинские маски. Однако SARS-CoV-2 оказался более заразным и летальным, чем сезонный грипп. В частности, ранняя оценка репродуктивного числа (R_0) SAR-CoV-2, т. е. число вторичных случаев заражения, вызванных одним инфицированным человеком, как функции биологических свойств патогена в сочетании с социальными и экологическими факторами, составляет 2,3 [27]. Для сравнения, среднее R_0 для пандемии гриппа 1918 года, приведшей к гибели 50 миллионов человек по всему миру, составило 1,8, а среднее R_0 по сезонному гриппу составляет 1,28 [28]. Таким образом, медицинским работникам, ухаживающим за невентилируемыми

пациентами с COVID-19, и медицинским работникам, проводящим неаэрозольные процедуры на механически вентилируемых (по замкнутому контуру) пациентах с COVID-19, рекомендуется использовать по крайней мере хирургические/медицинские маски. В случае наличия использование подогнанного по размеру респиратора также является разумным вариантом.

Рекомендация

5. Для медицинских работников, проводящих **эндотрахеальную интубацию** пациентов с COVID-19, **предлагается** использовать видео-ларингоскопию вместо прямой ларингоскопии, если это возможно (слабая рекомендация, низкое качество данных).

Обоснование

Прямые данные по сравнению видео-ларингоскопии и прямой ларингоскопией для интубации пациентов с COVID-19 отсутствуют. В то время как SAR-CoV-2 в основном распространяется крупными респираторными каплями, интубация вероятно способствует образованию мелких аэрозольных частиц (менее 5 микрометров), что повышает риск заражения медицинских работников [29]. Интубация особенно рискованна, учитывая тесный контакт медицинских работников с дыхательными путями пациентов. Таким образом, необходимо прежде всего уменьшить количество и продолжительность процедур эндотрахеальной интубации и свести к минимуму близость между оператором и пациентом, чтобы снизить риск осложнений у пациентов с гипоксией на фоне COVID-19. В систематическом обзоре, включающем в себя 64 исследования и 7044 пациентов, видео-ларингоскопия снизила риск неудачной интубации (ОШ 0,35; 95% ДИ 0,19-0,65) без существенного влияния на долю успешных попыток «первого прохода» (ОШ 0,79; 95% ДИ 0,48-1,3), гипоксии (ОШ 0,39; 95% ДИ 0,1-1,44), или времени трахеальной интубации [30, 31]. У пациентов с нарушением проходимости дыхательных путей скорость успешного «первого прохода» можно улучшить с помощью видео-ларингоскопии [32].

Таким образом, в условиях доступности видео-ларингоскопия и наличия квалифицированного персонала предлагается применять ее вместо прямой ларингоскопии, чтобы повысить шансы на успех. Так как не все медицинские центры могут проводить видео-ларингоскопии, эта рекомендация является условной.

Рекомендация

6. Для пациентов с COVID-19, нуждающихся в **эндотрахеальной интубации**, рекомендуется выполнять данную процедуру квалифицированным опытным медицинским работником, что позволит свести к минимуму количество попыток и риск передачи инфекции (передовая практика).

Обоснование

Как и в приведенных выше рассуждениях, при интубации пациентов с подозрением или подтвержденным COVID-19 следует использовать факторы, которые усиливают шансы успешного «первого прохода». Таким образом, первую попытку интубации рекомендуется провести опытному квалифицированному оператору.

II. Лабораторная диагностика и забор образцов для тестирования пациентов в ОИТ на SARS CoV-2

Не так давно ВОЗ объявила о пандемии COVID-19. Соответственно, каждого тяжелобольного

пациента, прибывающего с признаками респираторной инфекции, следует считать потенциально инфицированным SARS-CoV-2. Полимеразная цепная реакция в реальном времени (РТ-ПЦР) является золотым стандартом диагностики аналогичных вирусных инфекций, включая SARS [33]. Примечательно, что COVID-19 создает несколько диагностических проблем из-за длительного инкубационного периода (примерно две недели), который включает в себя длительный интервал (примерно 5 дней) бессимптомное вирусовыделения. Кроме того, продолжительность бессимптомного вирусовыделения не только меняется, но и может отличаться в зависимости от анатомического уровня инфекции (верхнего и нижнего) в дыхательной системе [1, 34]. Соответственно, эффективность диагностики может варьироваться в зависимости от места забора образца.

Рекомендации

7. Для интубированных пациентов и пациентов на ИВЛ с подозрением на COVID-19:

- 7.1. Для диагностики **предлагается** отбирать образцы из нижних дыхательных путей вместо верхних дыхательных путей (носоглотки или ротоглотки) (слабая рекомендация, низкое качество данных).
- 7.2. Что касается образцов из нижних дыхательных путей, то **предлагается** получать эндотрахеальные аспиры из бронхиальных смывов или образцов бронхоальвеолярного лаважа (слабая рекомендация, низкое качество данных).

Обоснование

Диагноз COVID-19 основан на диагностике методом РТ-ПЦР мазков из носоглотки и ротоглотки, а также образцов из нижних дыхательных путей, когда это возможно. Бронхоальвеолярный лаваж должен быть ограничен и выполняться только при наличии показаний и с соответствующими мерами предосторожности в связи с риском аэрозолизации. Аналогичным образом следует избегать индукции мокроты из-за повышенного риска аэрозолизации. Образцы трахеального аспираита несут более низкий риск аэрозолизации и иногда могут быть получены без отключения пациента от аппарата искусственной вентиляции легких.

Процедуры, связанные с лабораторным РТ-ПЦР тестированием на SARS CoV-2, в настоящее время хорошо описаны [35]. Несмотря на достаточно высокую чувствительность и специфичность РТ-ПЦР [36] при диагностике SARS CoV-2, полагаться только на мазки из ротоглотки может быть недостаточно ввиду их низкого отрицательного прогностического значения. В недавнем исследовании только 9 из 19 (47%) ротоглоточных мазков от пациентов с COVID-19 дали положительный результат при РТ-ПЦР [37]. Аналогичные данные были получены с использованием РТ-ПЦР во время эпидемии SARS 2002-2003 годов [38]. РТ-ПЦР анализы мазков из носоглотки и горла дали положительный результат в 65% и 70% случаев, по сравнению с сероконверсией в качестве «золотого стандарта» для диагностики SARS. Однако ложных срабатываний не было, что указывает на 100% специфичность. Аналогичным образом, в исследовании, учитывающем результаты КТ среди случаев с подозрением на COVID-19, 48% негативных результатов по мазкам из ротоглотки или носа были признаны весьма вероятными случаями, а 33% – вероятными случаями [39]. Следовательно, один негативный мазок из верхних дыхательных путей не исключает инфекции SARS-CoV-2, а повторный отбор проб с нескольких участков, включая нижние дыхательные пути, повысит точность диагностики. Аналогичным образом, учитывая, что наблюдается коинфекция с другими вирусными патогенами, положительный тест на другой респираторный вирус не исключает COVID-19 и не следует

откладывать тестирование при подозрении на COVID-19 [40]. Учитывая такую высокую специфичность, одного положительного мазка достаточно для подтверждения диагноза COVID-19 и достаточно, чтобы принять меры предосторожности и начать надлежащее лечения пациента.

Считается, что образцы из нижних дыхательных путей дают более высокую точность диагностики пневмонии, чем образцы из верхних дыхательных путей. Этот факт соответствует наблюдениям при SARS [41] и поэтому должен использоваться при любой возможности.

III. Поддерживающее лечение

A. Поддержка кровообращения

Шоковая травма и повреждение миокарда у пациентов с COVID-19

Сообщается, что распространенность шока у взрослых пациентов с COVID-19 достаточно переменна (от 1% до 35%) в зависимости от изучаемой группы пациентов, тяжести заболевания и определение шока. В недавнем докладе были обобщены эпидемиологические характеристики 44415 китайских пациентов с COVID-19, 2087 (5%) были диагностированы как критические случаи: тяжелая гипоксемия и/или наличие других отказов органов, включая шок [12]. В другом китайском исследовании 1099 пациентов с COVID-19 с аналогичной тяжестью заболевания шок проявился только у 12 (1,1%) [1]. У госпитализированных пациентов проявление шока, вероятно, выше [42] (**табл. 3**), и может достигать 20-35% среди пациентов в отделении интенсивной терапии [42, 43].

Повреждение миокарда (превышение биомаркерами повреждения миокарда 99-процентного верхнего референтного предела) была зарегистрирована у 7-23% пациентов с COVID-19 в Ухане, Китай [42-45]. Хотя распространность повреждения миокарда может коррелировать с распространностью шока, отсутствие систематического скрининга сердечной дисфункции у гемодинамически стабильных пациентов означает, что эту связь определить наверняка (**табл. 3**).

Систематическое прогнозирование пациентов с COVID-19 не приводилось. В исследовании 150 пациентов из 2 больниц в Ухане, Китай, шок был основной причиной смерти в 40% случаев, и мог быть вызван, по крайней мере частично, фуминантным миокардитом [46].

Исследования факторов риска, связанных с шоком у пациентов с COVID-19, отсутствуют. Большинство имеющихся в наличии исследований приводят нескорректированные оценки [12, 42, 46]. Несмотря на методологические ограничения, эти исследования показывают, что пожилой возраст, сопутствующие заболевания (особенно диабет и сердечно-сосудистые заболевания, включая гипертонию), более низкий уровень лимфоцитов, более высокий уровень D-димера, и, возможно, повреждения миокарда являются существенными факторами риска.

Инфузционная терапия

Рекомендация

8. Для взрослых людей с **COVID-19 и шоком** предлагается использовать динамические параметры температуры кожи, время повторного заполнения капилляров, и / или измерения сывороточного лактата вместо статических параметров с тем, чтобы оценить ответ на инфузционную терапию (слабая рекомендация, низкое качество данных).

Обоснование

На сегодняшний день нет прямых данных по оптимальной стратегии реанимации у пациентов с COVID-19 и шоком, поэтому группа основала эта рекомендация на косвенных данных, полученные от критически больных пациентов в целом.

В систематическом обзоре и метаанализе 13 РКИ (n=1652), изучающих влияние динамической оценки ответа на инфузционную терапию у взрослых пациентов в ОИТ [47], было установлено, что использование динамической оценки ответа на инфузционную терапию снизило смертность (ОР 0,59; 95% ДИ 0,42-0,83), продолжительность пребывания в отделении интенсивной терапии (СР - 1,16 дней; 95% ДИ от -1,97 до -0,36) и продолжительность механической вентиляции легких (-2,98 часов; 95% ДИ от -5,08 до -0,89). Следует отметить, что только одно исследование было проведено для пациентов с септическим шоком. Динамические параметры, используемые в этих исследованиях, включали вариацию систолического объема кровотока, вариацию пульсового давления крови и изменение систолического объема кровотока с тестом пассивного поднимания прямой ноги или провокационной дозой инфузционного раствора. Среди исследованных динамических параметров тест пассивного поднимания прямой ноги, за которым следуют вариации пульсового давления крови и систолического объема кровотока, предсказывает ответ на инфузционную терапию с наивысшей точностью [48]. Статические параметры включали компоненты ранней целенаправленной терапии, например, центральное венозное давление и среднее артериальное давление.

Использование уровней сывороточного лактата крови для реанимации пациентов с шоком было обобщено в систематическом обзоре и метаанализе 7 РКИ (n=1301) [49]. По сравнению с терапией насыщением кислородом крови в центральной вене (ScVO₂), ранняя терапия, направленная на снижение лактата, была связана со снижением смертности (ОР 0,68; 95% ДИ 0,56-0,82), более коротким сроком пребывания в ОИТ (СР 1,64 дня; 95% ДИ от -3,23 до -0,05) и более короткой продолжительностью искусственной вентиляции легких (СР -10,22 часов; 95% ДИ от -15,94 до -4,50). Однако высокий уровень лактата не всегда указывает на гиповолемию; он также может быть вызван митохондриальной дисфункцией, печеночной недостаточностью, бета-агонистами, мезентерической ишемией, или эпинефрином.

В исследовании ANDROMEDA-SHOCK тест наполнения капилляров каждые 30 минут был связан с незначительным снижением смертности (ОР 0,75; 95% ДИ 0,55-1,02) по сравнению с измерением сывороточного лактата каждые 2 часа [50]. Тест наполнения капилляров является простым тестом, который можно использовать практически в любых условиях. Предлагается использовать динамические параметры температуры кожи, времени капиллярного наполнения и/или измерения сывороточного лактата вместо статических параметров для оценки ответа на инфузционную терапию у пациентов с COVID-19 и шоком, учитывая возможное в этом случае снижение смертности, продолжительности пребывания в ОИТ и продолжительности механической вентиляции легких.

Рекомендация

9. Для неотложной реанимации взрослых с **COVID-19 и шоком** предлагается использовать консервативную инфузионную терапию вместо либеральной инфузионной терапии (слабая рекомендация, очень низкое качество данных).

Обоснование

На данный момент не существует прямых данных по пациентам с COVID-19 и шоком, поэтому для составления этой рекомендации группа использовала косвенные данные по тяжелобольным пациентам с сепсисом и ОРДС.

Недавний систематический обзор 9 РКИ (n=637 пациентов), сравнивающих консервативную и либеральную инфузионную терапию при неотложной реанимации пациентов с сепсисом, не обнаружил статистически значимой разницы в смертности (ОР 0,87; 95% ДИ 0,69-1,10) и серьезных побочных эффектах (ОР 0,91; 95% ДИ 0,78-1,05) [51].

Тем не менее, все рассмотренные результаты указывали на преимущество консервативной инфузионной терапии (меньшие объемы). Важно отметить, что количество и качество фактических данных были сочтены очень низкими, что свидетельствует о необходимости дополнительных исследований.

Соответственно, в метаанализе 2017 года 11 РКИ (n=2051 пациентов) взрослые и дети с ОРДС или сепсисом, получившие консервативную инфузионную терапию после реанимационного этапа, провели больше дней без ИВЛ и находились в ОИТ меньше времени, чем пациенты, получившие либеральную инфузионную терапию [52] (см. более подробную информацию в разделе по искусственной вентиляции легких). В 2011 году большое РКИ 3141 африканских детей с лихорадкой (FEAST) выявило более высокую смертность среди детей, рандомизированно получивших болюсы с физраствором или альбумином, по сравнению с детьми, не получившими болюсы [53].

В отсутствие данных, демонстрирующих пользу либеральной инфузионной терапии для тяжелобольных пациентов с сепсисом или ОРДС, и учитывая, что у большинства пациентов с COVID-19 в ОИТ развивается ОРДС, предлагается использовать первоначальный консервативный подход к инфузионной терапии у пациентов с COVID-19 и шоком.

Рекомендация

10. Для неотложной реанимации взрослых с **COVID-19 и шоком** рекомендуется использовать кристаллоиды вместо коллоидов (сильная рекомендация, среднее качество данных).

Обоснование

Поскольку нет прямых доказательств шока у пациентов с COVID-19, группа основывала эту рекомендацию на косвенных данных, полученных от тяжелобольных пациентов в целом.

В систематическом обзоре 69 РКИ (n=30020 пациентов), которые сравнивали использование кристаллоидов и коллоидов для тяжелобольных пациентов [54], ничто не указывало на преимущество коллоидов. Учитывая, что некоторые коллоиды вредны (см. ниже), все коллоиды дороже кристаллоидов, и их наличие ограничено в некоторых условиях (например, в некоторых странах с низким и средним уровнем дохода), рекомендуется использовать кристаллоиды для реанимации пациентов с COVID-19 и шоком.

Рекомендация

11. Для **неотложной реанимации** взрослых с **COVID-19 и шоком** предлагается использовать буферизированные/сбалансированные кристаллоиды вместо несбалансированных кристаллоидов (слабая рекомендация, среднее качество данных).

Обоснование

На данный момент нет прямых данных по этому вопросу для пациентов с COVID-19 и шоком. Поэтому группа основывала эту рекомендацию на косвенных данных, полученных от тяжелобольных пациентов в целом.

Систематический обзор и метаанализ 21 РКИ (n=20213 пациентов), сравнивавших внутривенные буферные (сбалансированные) кристаллоидные растворы с 0,9% физраствором для реанимации тяжелобольных взрослых и детей [55] указывают на отсутствие существенных различий в больничной смертности (ОШ 0,91; 95% ДИ 0,83-1,01) или острой почечной недостаточности (ОШ 0,92; 95% ДИ 0,84-1,00) между процедурами. Однако точечные оценки обоих исходов позволяют предположить потенциальную выгоду от буферизированных кристаллоидных растворов. При отсутствии очевидного вреда и с учетом примерно эквивалентных затрат предлагается использовать буферизированные кристаллоидные растворы вместо несбалансированных кристаллоидных растворов для реанимации пациентов с COVID-19 и шоком. В условиях ограниченной доступности буферизированных растворов 0,9% физраствор остается разумной альтернативой.

Рекомендация

12. Для **неотложной реанимации** взрослых с **COVID-19 и шоком** не рекомендуется использовать гидроксиэтиловый крахмал (сильная рекомендация, среднее качество доказательств).

Обоснование

Учитывая отсутствие прямых данных для пациентов с COVID-19 и шоком, группа основывала эту рекомендацию на косвенных данных для тяжелобольных пациентов в целом.

Рассмотрен систематический обзор 69 РКИ (n=30020 пациентов), сравнивавших использование кристаллоидов и коллоидов для тяжелобольных пациентов; 24 из этих РКИ (n=11177 пациентов) сравнивали использование кристаллоидов с использованием крахмала [54]. При объединении итоговых данных не наблюдалось статистически значимой разницы в смертности (ОР 0,97; 95% ДИ 0,86-1,09), в течение 90 дней (ОР 1,01; 95% ДИ 0,90-1,14), или в течение 30 дней (ОР 0,99; 95% ДИ 0,90-1,09). Однако авторы сообщили о повышенном риске переливания крови (ОР 1,19; 95% ДИ 1,02-1,39) и заместительной почечной терапии с крахмалом (ОР 1,30; 95% ДИ 1,14-1,48). Учитывая риск клинически значимого вреда и отсутствие преимуществ от использования гидроксиэтилового крахмала, не рекомендуется использовать данный препарат для реанимации больных с COVID-19 и шоком.

Рекомендация

13. Для неотложной реанимации взрослых с **COVID-19 и шоком**, предлагается не использовать желатин (слабая рекомендация, низкое качество данных).

Обоснование

Поскольку ни одно исследование не рассматривало этот вопрос для пациентов с COVID-19 и шоком, группа основывала эту рекомендацию на косвенных данных для критически больных пациентов в целом.

В систематическом обзоре 69 РКИ (n=30020 пациентов), сравнивавших использование кристаллоидов и коллоидов для тяжелобольных пациентов, кристаллоиды сравнивались с желатинами в 6 РКИ (n=1698) [54]. Статистически значимой разницы в смертности от всех причин в конце наблюдения (ОР 0,89; 95% ДИ 0,74-1,08), в течение 90 дней (ОР 0,89; 95% ДИ 0,73-1,09), или в течение 30 дней (ОР 0,92; 95% ДИ 0,74-1,16), хотя точечные оценки указывали на преимущества кристаллоидов. Учитывая отсутствие какой-либо пользы от желатина и его высокую стоимость, предлагается не использовать желатины для реанимации пациентов с COVID-19 и шоком.

Рекомендация

14. Для неотложной реанимации взрослых с **COVID-19 и шоком** предлагается не использовать декстраны (слабая рекомендация, низкое качество данных).

Обоснование

Учитывая отсутствие прямых данных для пациентов с COVID-19 и шоком, группа основывала эту рекомендацию на косвенных данных для тяжелобольных пациентов в целом.

Систематический обзор и метаанализ использования кристаллоидов и коллоидов для тяжелобольных пациентов обнаружил 19 исследований, сравнивающих кристаллоиды с декстранами (n=4736) [54]. Обзор содержал аналогичные показатели смертности в конце наблюдения (ОР 0,99; 95% ДИ 0,88-1,11) и в течение 90 дней (ОР 0,99; 95% ДИ 0,87-1,12), однако вероятно повышенный риск переливания крови (ОР 0,92; 95% ДИ 0,77-1,10).

В связи с возможным повышенным риском переливания крови (кровотечения) и более высокими затратами, связанными с декстранами, предлагается не использовать эти препараты для реанимации пациентов с COVID-19 и шоком.

Рекомендация

15. Для неотложной реанимации взрослых с **COVID-19 и шоком** предлагается не использовать альбумин при первоначальной реанимации на рутинной основе (слабая рекомендация, среднее качество данных).

Обоснование

Поскольку на данный момент нет прямых данных для пациентов с COVID-19 и шоком, группа основывала эту рекомендацию на косвенных данных для тяжелобольных пациентов в целом.

Систематический обзор и метаанализ выявили 20 РКИ (n=13047), сравнивавших использование альбумина с использованием кристаллоидов [54]. Обзор не продемонстрировал существенной

разницы в смертности от всех причин в конце исследования (ОР 0,98; 95% ДИ 0,92-1,06), в течение 90 дней (ОР 0,98; 95% ДИ 0,92-1,04), или в пределах 30 дней (ОР 0,99; 95% ДИ 0,93-1,06). Риски переливания крови (ОР 1,31; 95% ДИ 0,95-1,80) и заместительной почечной терапии (ОР 1,11; 95% ДИ 0,96-1,27) были также схожи.

В отсутствие пользы альбумина, а также учитывая его стоимость и ограниченную доступность, предлагается исключить его рутинное использование при первичной реанимации пациентов с COVID-19 и шоком.

Вазоактивные агенты

Рекомендация

16. Для взрослых с **COVID-19 и шоком** предлагается использовать норэpineфрин в качестве сосудистого препарата первой линии вместо прочих препаратов (слабая рекомендация, низкое качество данных).

Обоснование

Поскольку на данный момент нет прямых данных для пациентов с COVID-19 и шоком, группа основывала эту рекомендацию на косвенных данных для тяжелобольных пациентов в целом.

Систематический обзор 28 РКИ (n=3497 пациентов) и руководство клинической практики от 2016 года обобщили имеющиеся данные о лучшем вазопрессоре первой линии для пациентов с шоком [56, 57].

Поскольку норэpineфрин является наиболее широко изученным сосудистым препаратом с низким априорным риском нежелательных эффектов, предлагается использовать его в качестве сосудистого препарата первой линии для пациентов с COVID-19 и шоком.

Рекомендация

17. Если норэpineфрин не доступен, **предлагается** использовать вазопрессин или эpineфрин в качестве сосудистого препарата первой линии вместо других сосудистых препаратов для взрослых с COVID-19 и шоком (слабая рекомендация, низкое качество данных).

Обоснование

Поскольку на данный момент нет прямых данных для пациентов с COVID-19 и шоком, группа основывала эту рекомендацию на косвенных данных для тяжелобольных пациентов в целом. В систематическом обзоре 28 РКИ (n=3497 пациентов) норэpineфрин сопоставлялся как с вазопрессином, так и с эpineфрином, но ни одно исследование не сравнивало непосредственно 2 варианта [57]. В случае отсутствия норэpineфрина предлагается использовать вазопрессин или эpineфрин, так как РКИ не выявили четких свидетельств вреда обоих препаратов. Факторы, определяющие выбор между вазопрессином и эpineфрином, могут включать наличие того или иного препарата и противопоказания к нему. В случае вазопрессина противопоказанием может стать дигитальная ишемия; в случае эpineфрина – тахикардия и избыточное образование лактата.

Рекомендация

18. Для взрослых с **COVID-19 и шоком не рекомендуется** использовать допамин, если доступен норэпинефрин (сильная рекомендация, высокое качество данных).

Обоснование

Поскольку на данный момент нет прямых данных для пациентов с COVID-19 и шоком, группа основывала эту рекомендацию на косвенных данных для тяжелобольных пациентов в целом.

В 2016 систематический обзор Cochrane выявил 6 РКИ ($n=1400$), сравнивающих применение норадреналина и допамина у пациентов с шоком [57]. Анализ совокупности результатов не выявил существенной разницы в смертности от всех причин, но точечные оценки показали преимущество норэпинефрина (ОР 1,07; 95% ДИ 0,99-1,16), а в случае допамина был выявлен повышенный риск аритмий (ОР 2,34; 95% ДИ 1,46-3,78).

На основе повышенного риска вреда, в том числе возможного повышенного риска смертности у пациентов, получавших допамин, рекомендуется не использовать допамин для пациентов с COVID-19 и шоком, если доступен норэпинефрин или его альтернативы (см. рекомендацию 17).

Рекомендация

19. Для взрослых с **COVID-19 и шоком предлагается** добавить вазопрессин в качестве препарата второй линии, после титрования дозы норэпинефрина, если не получается достичь целевого значения среднего артериального давления посредством одного норэпинефрина (слабая рекомендация, умеренное качество данных).

Обоснование

Поскольку на данный момент нет прямых данных для пациентов с COVID-19 и шоком, группа основывала эту рекомендацию на косвенных данных для тяжелобольных пациентов в целом.

В недавнем руководстве клинической практики была проведена оценка использования вазопрессина и его аналогов у тяжелобольных взрослых с дистрибутивным шоком [58]. Анализ 25 РКИ ($n= 3737$ пациентов) выявил низкую уверенность в снижении смертности (ОР 0,91; 95% ДИ 0,85-0,99), высокую уверенность в снижении мерцательной аритмии (ОР 0,77; 95% ДИ 0,67-0,88), а также умеренную уверенность в повышении риска цифровой ишемии (ОР 2,56; 95% ДИ 1,24-5,25) с добавлением вазопрессина или его аналогов катехоламинов. Другой недавний систематический обзор представил аналогичные выводы [59]. В связи с этими выводами предлагается добавить вазопрессин в качестве препарата второй линии, после титрования дозы норэпинефрина, если не удается достигнуть целевого уровня среднего артериального давления у пациентов с COVID-19 и шоком при помощи одного эпинефрина.

Рекомендация

20. Для взрослых с **COVID-19 и шоком предлагается титрование** сосудистых препаратов для достижения среднего артериального давления не более 60-65 мм рт. ст. (слабая рекомендация, низкое качество данных)

Обоснование

Эта рекомендация не основывается на прямых данных, только на косвенных данных, полученных для тяжелобольных пациентов.

Недавний отдельный метаанализ 2 РКИ (n=894 пациента), сравнивающих более высокие и более низкие целевые уровни кровяного давления при вазопрессорной терапии у взрослых пациентов с шоком, продемонстрировал отсутствие существенной разницы в 28-дневной смертности (ОШ 1,15; 95% ДИ 0,87-1,52), 90-дневной смертности (ОШ 1,08; 95% ДИ 0,84-1,44), повреждении миокарда (ОШ 1,47; 95% ДИ 0,64-3,56), или ишемия конечностей (ОШ 0,92; 95% ДИ 0,36-2,10) [60]. Риск аритмий был увеличен у пациентов из целевой группы с более высоким уровнем давления (ОШ 2,50; 95% ДИ 1,35-4,77). Соответственно, недавно опубликованные 65 исследований демонстрируют абсолютную разность частот неблагоприятных исходов (смертности) в 3% (ОР 0,93; 95% ДИ 0,85-1,03) в пользу целевого показателя среднего артериального давления 60-65 мм рт. (более низкий целевой уровень), по сравнению со стандартным целевым показателем среднего артериального давления (более высокий целевой уровень) [61].

С учетом лучшего исхода при более низком целевом уровне среднего артериального давления (и без четких указаний на вред) предлагается титровать сосудистые препараты для достижения целевого уровня 60-65 мм рт. ст.

Рекомендация

21. Для взрослых с **COVID-19 и шоком с признаками сердечной дисфункции и стойкой недостаточной перфузией, несмотря на инфузионную терапию и норадреналин**, рекомендуется добавлять добутамин, предпочтительно перед увеличением дозы норадреналина (слабая рекомендация, очень низкое качество доказательств).

Обоснование

В отсутствие прямых доказательств у пациентов с COVID-19 и шоком группа использовала косвенные доказательства тяжелобольных пациентов для обоснования данной рекомендации. В руководстве по клинической практике от 2018 года производилась оценка оптимального инотропного агента у пациентов с острым нарушением кровообращения (шок), при этом не было выявлено ни одного РКИ при сравнении добутамина с плацебо или без проведения лечения [62]. Основываясь на физиологическом обосновании, рекомендуем добавлять добутамин, у пациентов с COVID-19 и шоком с признаками сердечной дисфункции и стойкой недостаточной перфузией, помимо инфузионной терапии и высоких доз норадреналина. Применение добутамина при шоке, в том числе у больных COVID-19 с шоком, является приоритетным направлением исследований.

Рекомендация

22. Для взрослых с **COVID-19 и рефрактерным шоком** рекомендуется использовать кортикостероидную терапию с низкой дозировкой («инверсия шока»), предпочтительно перед отсутствием кортикостероидной терапией (слабая рекомендация, низкое качество доказательств).

Обоснование

Поскольку не существует данных о применении стероидов у пациентов с COVID-19 и шоком,

группа разработала данную рекомендацию на косвенных доказательствах от общих тяжелобольных пациентов. Систематический обзор 22 РКИ 2018 года (n=7297 пациентов), сравнение низкодозированной терапии кортикоидов с терапией без кортикоидов у взрослых пациентов с септическим шоком [63], а также руководство по клинической практике [64] сообщают об отсутствии существенной разницы в краткосрочной смертности (ОР 0,96; 95% ДИ 0,91-1,02), долгосрочной смертности (ОР 0,96; 95% ДИ 0,90-1,02), или серьезных побочных явлениях (ОР 0,98; 95% ДИ 0,90-1,08). Однако время до нейтрализации шока и продолжительность пребывания в ОИТ и стационаре были короче при применении кортикоидной терапии.

Поскольку время нейтрализации шока и продолжительность пребывания (особенно в ОИТ) являются важными факторами затрат, рекомендуется использовать низкодозированную кортикоидную терапию у пациентов с COVID-19 и рефрактерным шоком. Ниже приводятся дополнительные рекомендации для пациентов с COVID-19 и дыхательной недостаточностью при отсутствии рефрактерного шока.

Б. Вспомогательная искусственная вентиляция лёгких

Распространенность гипоксической дыхательной недостаточности у пациентов с COVID-19 составляет 19% [12]. Недавние сообщения из Китая показали, что от 4% до 13% пациентов COVID-19 в этих исследованиях получали НИВПД и что от 2,3% до 12% нуждались в инвазивной механической вентиляции легких (**табл. 3**) [1, 12, 42, 43, 65]. Хотя настоящая частота гипоксической дыхательной недостаточности у пациентов с COVID-19 не ясна, представляется, что примерно у 14% будет развиваться тяжелое заболевание, требующее кислородной терапии, а 5% потребуется ОИТ и искусственная вентиляция легких [12]. В другом исследовании сообщалось о 52 критически больных пациентах COVID-19; 67% из них имели ОРДС, 33 (63,5%) получали ВПНК, 56% – инвазивную механическую вентиляцию легких и 42% – ИВПД [42].

Факторы риска развития дыхательной недостаточности

Факторы риска, связанные с дыхательной недостаточностью, требующей искусственной вентиляции легких, четко не описаны в опубликованных отчетах, хотя из ограниченных имеющихся данных факторы риска, связанные с критическим заболеванием/поступлением в ОИТ, включали в себя: пожилой возраст (> 60 лет), мужской пол и наличие сопутствующих заболеваний, таких как диабет, злокачественные новообразования и состояние с нарушенной иммунной реакцией [1, 12, 42, 43]. Центр по контролю и профилактике заболеваемости США сообщил о том, что общий показатель летальности составил 2,3%, у пациентов в возрасте 80 лет и старше – 14,8%. У тяжелобольных пациентов общий показатель летальности составил 49,0%, а у тех, кто получал инвазивную искусственную вентиляцию легких, он был выше 50%. Наличие ранее существовавших сопутствующих заболеваний, таких как сердечно-сосудистые заболевания, диабет, хронические респираторные заболевания, гипертония и рак, ассоциировалось с более высоким риском смерти [12].

Рекомендации

23. У взрослых с COVID-19 рекомендуется начинать терапию дополнительным кислородом, если периферическая насыщенность кислородом (ПНК) составляет < 92% (слабая рекомендация, низкое качество доказательств), и рекомендуется начинать терапию дополнительным кислородом, если ПНК составляет < 90% (настоятельная рекомендация, умеренное качество доказательств).
24. У взрослых с COVID-19 и **острой гипоксемической дыхательной недостаточностью от кислорода** рекомендуется поддерживать ПНК не выше 96% (настоятельная рекомендация, умеренное качество доказательств).

Обоснование

Недавнее исследование описывало течение заболевания у 1009 пациентов с COVID-19 в Китае и показало, что 41% всех госпитализированных пациентов и более 70% тех, кто страдает тяжелым заболеванием, нуждаются в дополнительном кислороде [1]. У тяжелобольных пациентов гипоксия может стать угрозой здоровью и связана с неблагоприятными исходами [66]. Рандомизированных или нерандомизированных исследований по использованию кислорода у взрослых с COVID-19 не проводилось. Однако для обоснования своих рекомендаций группа использовала косвенные данные, полученные от населения с острыми заболеваниями.

Систематический обзор и метаанализ 25 РКИ (16037 пациентов) показали, что свободная стратегия использования кислорода ассоциирована с повышенным риском больничной смертности (ОР 1,21; 95% ДИ 1,03-1,43) у остро больных пациентов [67]. Кроме того, мета-регрессионный анализ показал линейную связь между риском смерти и более высокими показателями ПНК [67]. Медиана ПНК в группе со свободным кислородом составила 96% (МКР 96-98) во всех испытаниях. Недавнее руководство по клинической практике рекомендовало поддерживать ПНК не выше 96% [68].

Последующие испытания предоставили дополнительные указания относительно целей оксигенации. Исследование ICU-ROX рандомизировало 1000 критически больных пациентов на группу получения консервативного уровня кислорода (основано на протоколе для снижения уровня кислорода), и группу обычного ухода. Данное исследование не показало никакой разницы в смертности за период 180-дней между двумя группами (ОШ 1,05; 95% ДИ 0,81-1,37) [69]. Исследование ICU-ROX не сравнивало гипероксию с консервативной стратегией кислорода, вместо этого сравнивалось традиционное лечение с консервативной стратегией кислорода.

Недавнее исследование LOCO2 рандомизировало пациентов с ОРДС на группу с консервативной стратегией кислорода (целевое ПНК 88-92%) и свободную кислородную группу (целевое ПНК $\geq 96\%$). Исследование было прекращено досрочно из-за отсутствия результатов и возможного вреда после того, как у 205 пациентов наступила 61 смерть за 28 дней (РР 7,8%; 95%, ДИ от -4,8 до 20,6) [70]. На 90-е сутки группа с консервативной кислородной стратегией имела более высокие риски смерти (РР 14,0%; 95% ДИ 0,7-27,2).

Учитывая связанный с этим вред для пациента при экстремальных значениях целевых показателей ПНК и возросшую стоимость свободного использования кислорода, а также потенциальную возможность недостатка кислорода в случае истощения кислородных ресурсов, группа вынесла настоятельную рекомендацию не использовать кислород для достижения целевых показателей ПНК $>96\%$ и настоятельную рекомендацию по избежанию более низких значений (ПНК $<90\%$). Таким образом, адекватный диапазон ПНК для пациентов, получающих кислород, составляет от

92% до 96%.

Рекомендация

25. Для взрослых с COVID-19 и **острой гипоксемической дыхательной недостаточностью**, помимо традиционной кислородной терапии, **рекомендуется использовать ВПНК вместо традиционной кислородной терапии** (слабая рекомендация, низкое качество доказательств).

Обоснование

Поскольку прямых данных о пациентах с COVID-19 не имеется, группа использовала косвенные данные от критически больного населения для обоснования данной рекомендации. В РКИ, сравнивающем ВПНК с традиционной кислородной терапией у пациентов с острой гипоксической дыхательной недостаточностью, ВПНК приводил к снижению 90-дневной смертности (ОШ 0,42; 95% ДИ 0,21-0,85), но не снижал риск интубации [71]. Систематический обзор и метаанализ 9 РКИ (2093 пациента) показали, что ВПНК снижает интубацию по сравнению с традиционной кислородной терапией (ОР 0,85; 95% ДИ 0,74-0,99), но не влияет на риск смерти или продолжительность пребывания в ОИТ [72-74]. Несмотря на то, что данные о смертности и продолжительности пребывания не были столь убедительными, сокращение потребности в интубации является важным фактором, особенно с точки зрения пандемии COVID-19, где ресурсы, такие как койки интенсивной терапии и аппараты искусственной вентиляции легких, могут быть ограничены. Кроме того, при SARS имеются сообщения о повышенной передаче заболевания медицинским работникам, особенно медсестрам, во время эндотрахеальной интубации (ОШ 6,6; 95% ДИ 2,3-18,9) [29, 75, 76]. Хотя это открытие основано на ретроспективных наблюдательных исследованиях, ВПНК, по-видимому, не дает повышенного риска передачи заболевания. В исследованиях, оценивающих бактериальное загрязнение окружающей среды, ВПНК представлял собой риск загрязнения, аналогичный риску традиционной подачи кислорода [77]. При SARS, работники здравоохранения, работающие с ВПНК, не подвергались повышенному риску развития заболевания [75]. Наконец пациенты считают ВПНК более комфортной терапией, чем традиционная кислородная терапия, или, по крайней мере, такой же комфортной, как она [71, 74]. Хотя некоторые авторы рекомендовали избегать применения ВПНК у пациентов с COVID-19 из-за страха передачи болезни, исследования, подтверждающие этот совет, отсутствуют [78]. Хотя некоторые предлагали, чтобы пациенты носили маски для лица во время терапии ВПНК, мы не уверены в эффективности и безопасности данного подхода. Этот вопрос необходимо рассмотреть в будущих исследованиях.

Рекомендация

26. У взрослых с COVID-19 и **острой гипоксемической дыхательной недостаточностью** **рекомендуется использовать ВПНК предпочтительно перед НИВПД** (слабая рекомендация, низкое качество доказательств).

Обоснование

У взрослых с COVID-19 и острой дыхательной недостаточностью рекомендуется использовать ВПНК предпочтительно перед НИВПД. В РКИ при сравнении ВПНК и НИВПД у пациентов с острой гипоксической дыхательной недостаточностью ВПНК приводил к снижению смертности на 90-е сутки (ОР 2,50; 95% ДИ 1,31-4,78), но не оказывал существенного влияния на потребность в интубации (частота неэффективности 50% при НИВПД против 47% при традиционной кислородной

терапии и 40% в группах НИВПД; $p=0,18$) [71]. Другой метаанализ, сравнивающий ВПНК с НИВПД, показал, что ВПНК снижает потребность в интубации пациентов, но при этом не приводит к значительному снижению смертности или продолжительности пребывания в ОИТ [72].

Кроме того, пациенты считают ВПНК более комфортным, чем НИВПД [71]. Учитывая данные о снижении риска интубации ВПНК по сравнению с НИВПД при острой гипоксемической дыхательной недостаточности, а также исследования, предполагающие, что НИВПД может нести больший риск внутрибольничной инфекции у медицинских работников, предлагаем использование ВПНК предпочтительно перед НИВПД. Однако все пациенты, получающие ВПНК или НИВПД, должны находиться под тщательным наблюдением и уходом в условиях с возможностью облегчения интубации в случае декомпенсации, поскольку частота неэффективности может быть высокой, а экстренная интубация в неконтролируемых условиях может увеличить риск внутрибольничной инфекции у медицинских работников [79, 80].

Рекомендации

27. У взрослых с COVID-19 и **острой гипоксемической дыхательной недостаточностью**, в случае отсутствия ВПНК и отсутствия срочных показаний для эндотрахеальной интубации, **рекомендуется** провести исследование НИВПД с тщательным мониторингом и короткой интервальной оценкой ухудшения дыхательной недостаточности (слабая рекомендация, очень низкое качество доказательств).
28. **Нет рекомендаций** относительно использования шлема НИВПД по сравнению с маской НИВПД. Это возможная опция, но нет уверенности в её безопасности или эффективности при COVID-19.
29. У взрослых с COVID-19, получающих НИВПД или ВПНК, **рекомендуется** тщательный мониторинг ухудшения респираторного статуса и раннюю интубацию в контролируемых условиях при ухудшении (современные методы работы).

Обоснование

У взрослых с гипоксической дыхательной недостаточностью при COVID-19 нет прямых доказательств в пользу использования НИВПД; кроме того, некоторые предыдущие исследования показали, что она может быть связана с повышенным риском передачи инфекции медицинским работникам. Метаанализ РКИ показал снижение как интубационного, так и летального риска при НИВПД при гипоксической дыхательной недостаточности. Однако данные метаанализы включали исследования, сфокусированные на пациентах с нарушенной иммунной реакцией, с острым кардиогенным отеком легких или пациентов после операции; поэтому их результаты могут быть менее применимы к пациентам COVID-19, у которых острая гипоксемическая дыхательная недостаточность и ОРДС являются более распространенными проявлениями [43, 81-83]. При острой гипоксемической дыхательной недостаточности с причиной болезни, отличной от кардиогенного отека легких, НИВПД имеет высокую частоту неэффективности. В одном РКИ неэффективное лечение отмечалось у 49% пациентов с гипоксической дыхательной недостаточностью, проходящих терапию с помощью НИВПД; поэтому этим пациентам потребовалась интубация [71]. Кроме того, пациенты с гипоксической дыхательной недостаточностью, рандомизированные по НИВПД, имели более высокие показатели смертности (28%; 95% ДИ 21-37%), чем те, кто получал традиционную

кислородную терапию (23%; 95% ДИ 16-33%) или ВПНК (13%; 95% ДИ 7-20%) ($p=0,02$).

В когорте пациентов с MERS НИВПД не был связан с улучшением смертности или продолжительности пребывания, по сравнению с пациентами, которые были интубированы без применения НИВПД [79]. Однако НИВПД был связан с высокой частотой неэффективности (92,4%), что привело к интубации. Пациенты, получавшие НИВПД до интубации, имели повышенную потребность в ингаляционном оксиде азота и повышенную смертность [79]. Частота неэффективности при других пандемиях, таких как грипп, H1N1 и ОРВИ, колеблется от 10% до 70%, в то время как показатели эффективности в основном приходятся на серии случаев и наблюдательные исследования, а не РКИ, что приводит к вариативности применяемой практики. В Китае использование НИВПД для лечения пандемической респираторной инфекции широко распространено, в то время как рекомендации из Европы, Гонконга и США рекомендуют не применять НИВПД в качестве терапии первой линии при H1N1 [84]. Существуют дополнительные опасения по поводу использования НИВПД при респираторных пандемиях, таких как COVID-19: НИВПД может усугублять тяжелые формы повреждения легких в результате вредного транспульмонального давления и больших дыхательных объемов [85, 86], а также может задерживать начало инвазивной искусственной вентиляции легких, приводя к экстренным или более нестабильным интубациям, которые могут увеличить риск передачи инфекции медицинским работникам [85]. Кроме того, НИВПД – это аэрозольная процедура, которая может увеличить риск передачи заболевания медицинским работникам [29]. Ряд других исследований и метаанализов SARS также выявили риск внутрибольничного распространения заболевания при использовании НИВПД [76, 87].

Соотношение пользы и вреда при использовании НИВПД у взрослых с COVID-19 остается неясным. Если известно, что у некоторых пациентов COVID-19 причиной дыхательной недостаточности являются другие формы дыхательной недостаточности, такие как острая гиперкапническая дыхательная недостаточность или острый кардиогенный отек легких, НИВПД может быть полезным [88, 89]. Однако, поскольку ограниченный опыт применения НИВПД при пандемиях свидетельствует о высокой частоте неэффективности, рекомендуем внимательно наблюдать за любым пациентом, получающим НИВПД, и ухаживать за ним в условиях, где интубация может быть облегчена в случае декомпенсации [79, 80]. Однако, когда в случае наличия ресурсов, может быть недостаточно возможностей инвазивной вентиляции легких, и даже умеренные шансы на успех с помощью НИВПД могут оправдать его использование.

При использовании НИВПД шлем НИВПД является лучшим вариантом, если таковой имеется. Одноцентровое РКИ показало снижение интубации и улучшение смертности от НИВПД с использованием шлема у пациентов с ОРДС [90]. Особое значение в условиях пандемии COVID-19, как было показано, приобретает НИВПД со шлемом, что уменьшает рассеивание выдыхаемого воздуха, в то время как маски для лица были недостаточно эффективны [91]. Тем не менее, шлем НИВПД стоит дороже, и без прямых доказательств пользы для пациентов COVID-19 ресурсы не должны использоваться для приобретения данного оборудования, если оно еще не доступно. На **Рис. 2** представлены рекомендации по применению ВПНК и НИВПД у пациентов с COVID-19.

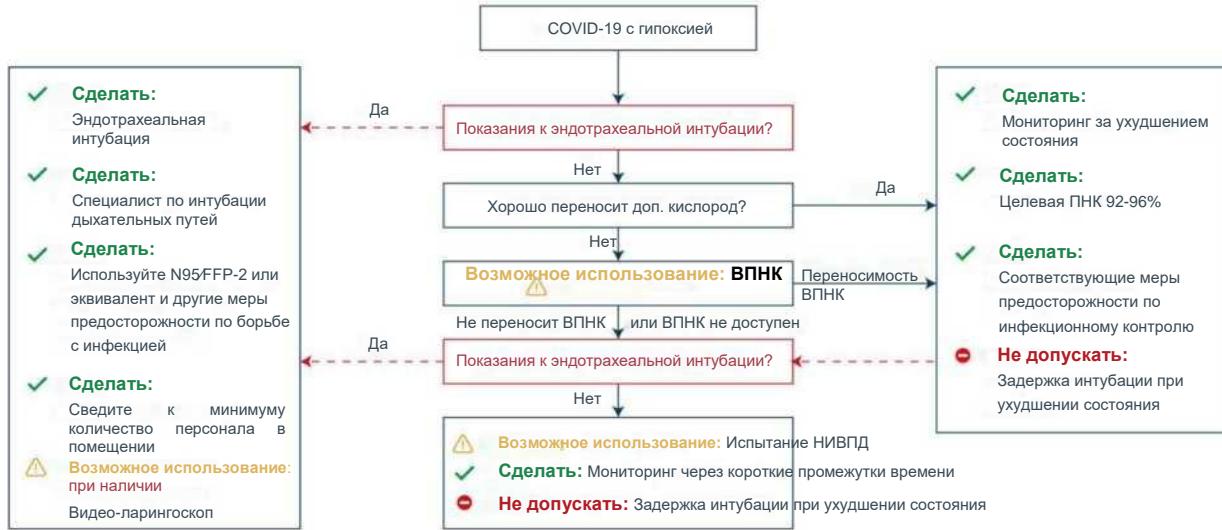


Рис. 2

Инвазивная механическая вентиляция легких

Рекомендация

30. У взрослых пациентов с COVID-19 и ОРДС при механической вентиляции легких **рекомендуется** использовать вентиляцию с низким дыхательным объемом (V_d) (V_d 4-8 мл/кг прогнозируемой массы тела), предпочтительно перед более высоким дыхательным объемом ($V_d > 8$ мл/кг) (настоятельная рекомендация, умеренное качество доказательств).

Обоснование

В настоящее время нет исследований, посвященных стратегии механической вентиляции легких у пациентов COVID-19. Однако группа экспертов считает, что пациенты с COVID-19 при механической вентиляции легких должны лечиться аналогично другим пациентам с острой дыхательной недостаточностью в ОИТ.

Хотя искусственная вентиляция легких является потенциально спасительным вмешательством, она может усугубить травму легких и, благодаря вентилятор-индуцированному повреждению легких, способствовать развитию полиорганной недостаточности у пациентов с ОРДС [86]. Одной из основных стратегий вентиляции для минимизации вентилятор-индуцированного повреждения легких является вентиляция с низким V_d .

Систематический обзор и метаанализ РКИ выявили обратную связь между большим градиентом V_d и смертностью [92]. Кроме того, авторы обнаружили, что использование протоколированной стратегии низкого V_d с высоким ПДКВ (9 РКИ и 1629 пациентов) снижает риск смертности (ОР, 0,80; 95% ДИ 0,66-0,98) [92]. Проведенный анализ 5 РКИ (1 181 пациент) показал снижение больничной смертности при вентиляции низким V_d (ОР 0,73, 95%

ДИ 0,63-0,85) [93-98]. На основании имеющихся фактических данных в ряде руководств рекомендовано использовать низкий V_d (4-8 мл/кг прогнозируемой массы тела) у пациентов с ОРДС [99, 100].

Группа экспертов оценила пользу как умеренную, при низкой стоимости, вмешательство – как приемлемое и осуществимое, поэтому дана настоятельная рекомендация по использованию низкого V_d (4-8 мл/кг прогнозируемой массы тела) при ИВЛ пациентов с ОРДС.

Практические соображения:

Протокол исследования ARDSNet установил начальный V_d на уровне 6 мл/кг, который может быть увеличен до 8 мл/кг, в случае двойного срабатывания вентилятора (прим. пер. время вдоха на вентиляторе короче, чем время на вдохе пациента, в результате чего неполное усилие пациента в первом цикле запускает второе дыхание вентилятора), а также если давление в дыхательных путях на вдохе снижается ниже ПДКВ [95].

Строгое соблюдение целевого V_d у самостоятельно дышащих пациентов с ОРДС является сложной задачей; диссинхрония пациент-вентилятор не является редкостью [101].

Рекомендация

31. Для взрослых с COVID-19 и ОРДС, находящихся на искусственной вентиляции, рекомендуется ориентироваться на давление плато (P_{plat}) < 30 мбар (настоятельная рекомендация, среднее качество доказательств).

Обоснование

Не существует клинических исследований, изучающих влияние ограничения давления плато (P_{plat}) на ОРДС, вызванный COVID-19. Однако существует большое количество косвенных доказательств для пациентов с ОРДС. Наряду с низкопоточной вентиляцией V_t , ограничение P_{plat} является методом защиты легких в целях ограничения риска вентилятор-индуцированного повреждения легких. Систематический обзор и метаанализ РКИ показали, что использование методов защиты легких, включающих протоколированную низкопоточную вентиляцию V_t и давление плато $P_{plat} < 30$ мбар (9 РКИ и 1629 пациентов), снижает процент смертности (ОР 0,80; 95% ДИ 0,66-0,98) [92]. Последующий метаанализ РКИ: сравнение метода низкопоточной вентиляции легких с низким и высоким P_{plat} для пациентов с ОРДС (15 исследований), показал, что уровень смертности в краткосрочной перспективе был выше у пациентов с $P_{plat} > 32$ мбар в течение первой недели пребывания в ОИТ (1-й день: ОР 0,77; 95% ДИ 0,66-0,89; 3-й день: ОР 0,76; 95% ДИ 0,64-0,90; 7-й день: ОР 0,78; 95% ДИ 0,65-0,93) [102].

На основании имеющихся фактических данных в ряде руководств рекомендовано сохранять $P_{plat} < 30$ мбар для пациентов с ОРДС [99, 100].

Группой экспертов был оценен уровень пользы как умеренный, стоимость – как низкая, данные пациентов – как последовательные, а вмешательство – как приемлемое и осуществимое, и поэтому была вынесена настоятельная рекомендация сохранять $P_{plat} < 30$ мбар при вентилятор-индуцированном повреждении легких у пациентов с ОРДС.

Практические соображения

Протоколом исследования ОРДСNet был установлен начальный уровень V_t на 6 мл/кг, а затем — P_{plat} (измерение после 0,5-секундной инспираторной паузы) [95]. Если $P_{plat} > 30$ мбар, V_t можно снизить с интервалом в 1 мл/кг (до 4 мл/кг), пока P_{plat} не окажется в пределах диапазона.

Рекомендация

32. Для взрослых с COVID-19, а также среднетяжелыми и тяжелыми ОРДС, находящихся на ИВЛ, рекомендуется использовать стратегию более высокого ПДКВ, вместо более низкой (рекомендация слабой силы, низкое качество доказательств).

Примечание: при использовании стратегии более высокого ПДКВ (например, ПДКВ > 10 мбар) лечащие врачи должны контролировать пациентов на предмет баротравмы.

Обоснование

При ОРДС положительное давление в конце выдоха (ПДКВ) при использовании дыхательного аппарата применяется для предотвращения повторного открытия и закрытия альвеол (т. е. ателектотравмы) и, следовательно, для снижения риска вентилятор-индуцированного повреждения легких. Кроме того, ПДКВ усиливает и поддерживает мобилизацию альвеол, что улучшает оксигенацию и снижает потребность в кислороде.

Клинических исследований, изучающих влияние ПДКВ на коронавирус-индуцированную ОРДС, не проводилось. Однако существует большое количество косвенных доказательств для пациентов с ОРДС. Метаанализ индивидуальных данных пациентов (IPDMA) 3-х крупнейших исследований (2299 пациентов) с высоким уровнем ПДКВ [103-105] не выявил различий в больничной смертности среди всех пациентов (ОР 0,94; 95% ДИ 0,86-1,04) [106]. Однако у пациентов с ОРДС стратегия более высокого ПДКВ приводила к снижению летальности в отделении интенсивной терапии (ОР 0,85; 95% ДИ 0,76-0,95), более низкой больничной летальности (ОР 0,90; 95% ДИ 0,81-1,0) и снижению частотности применения вынужденного резервного лечения (ОР 0,63; 95% ДИ 0,53-0,75), за счет возможного увеличения риска развития пневмоторакса [106].

В недавнем систематическом обзоре и метаанализе 9 РКИ (3612 пациентов) было изучено влияние стратегии более высокого ПДКВ на важные для пациентов исходы [107]. В целом стратегия более высокого ПДКВ не привела к снижению больничной смертности (ОР 0,92; 95% ДИ 0,79-1,07). Однако в подгруппе исследований, включавших пациентов с реакцией оксигенации на ПДКВ (6 РКИ, 1888 пациентов), использование высокого уровня ПДКВ значительно снижало больничную смертность по сравнению с стратегией более низкого ПДКВ (ОР 0,83; 95% ДИ 0,69-0,98). Хотя совокупность фактических данных свидетельствует о благоприятном влиянии более высокого уровня ПДКВ у отдельных пациентов, результаты, вероятно, будут спорными из-за того факта, что низкопоточная вентиляция V_t не применялась в контрольной группе данных исследований [108].

Нет четкого и согласованного мнения по поводу определения более высокого ПДКВ; кроме того, оптимальный уровень ПДКВ у пациентов с ОРДС неизвестен и, вероятно, будет варьироваться в зависимости от степени заболевания, растяжимости легких и других факторов. В вышеупомянутом метаанализе данных пациентов медианный уровень ПДКВ в группе с высоким уровнем составлял 15,3 и 13,3 мбар на 1-й и 3-й дни соответственно по сравнению с медианными значениями 9 и 8,2 мбар на 1-й и 3-й дни в группе с низким уровнем ПДКВ [106]. Хотя и произвольно, врачи могли рассматривать уровни ПДКВ > 10 мбар как представляющие собой стратегию высокого ПДКВ, и ПДКВ уровни < 10 мбар – стратегию низкого ПДКВ.

Практические соображения

Поскольку метаанализ данных пациентов объединил различные стратегии для установления более высокого ПДКВ, разумной отправной точкой было бы реализация стратегии, используемой в крупных РКИ, о которых упоминалось ранее (например, ALVEOLI, LOVi ExPRESS) [103-105]. После повышения уровня ПДКВ практикующие врачи должны следить за своими пациентами и проверять на предмет наличия признаков баротравмы. Важно отметить, что более высокий уровень ПДКВ может привести к более высокому P_{plat} , что связано с соответствующими рисками

и пользой, когда $P_{plat} > 30$ мбар. Врачи могут использовать стратегии сетевого протокола ОРДС для определения оптимального уровня ПДКВ. Другие доступные стратегии включают в себя метод понижения уровня ПДКВ, метод внутрижелудочного баллона и электроимпедансную томографию. Однако влияние применения этих методов на клинические исходы неизвестно.

Рекомендация

33. Для взрослых с COVID-19 и ОРДС, находящихся на искусственной вентиляции легких, **предлагается** использовать консервативную стратегию инфузационной терапии вместо либеральной стратегии (рекомендация слабой силы, низкое качество доказательств).

Обоснование

Оптимальная инфузационная стратегия при COVID-19 не известна, однако вполне вероятно, что пациенты будут реагировать на инфузционную терапию так же, как и другие пациенты с ОРДС. Ограниченные данные о COVID-19, показывают, что сердечная недостаточность, сама по себе или в сочетании с дыхательной недостаточностью, стала причиной 40% смертей от COVID-19 [46]. Другое исследование показало, что у 44% пациентов COVID-19 была аритмия [43]. Полученные данные свидетельствуют о наличии повреждения миокарда у некоторых пациентов с COVID-19. Было опубликовано несколько РКИ, в которых сравнивались консервативные или реанимационные стратегии с либеральными инфузционными стратегиями при ОРДС. Недавний систематический обзор включал 5 РКИ, в которых приняли участие 1206 пациентов с ОРДС. Риск летальности был одинаковым в обеих группах: 28% в группе с консервативной инфузционной стратегией, и 31,1% в группе с либеральной инфузционной стратегией (ОР 0,91; 95% ДИ 0,77-1,07) [52]. Это исследование включало в себя РКИ при участии критически больных пациентов с ОРДС или без него. Авторами было обнаружено, что консервативная инфузционная стратегия увеличивала продолжительность лечения без ИВЛ (СР 1,82 дня; 95 %, ДИ 0,53-3,10 дня) и уменьшала продолжительность пребывания в отделении интенсивной терапии (СР 1,88 дня; 95% ДИ 0,12-3,64 дня) по сравнению с либеральной инфузционной стратегией. Между этими двумя группами не было никакой разницы в степени урона для пациентов, включая почечную недостаточность. Опубликованное исследование пациентов с ОРДС (FACTT) показало значительное сокращение продолжительности искусственной вентиляции легких при консервативной инфузционной стратегии [109]. Кроме того, большинство пациентов с COVID-19, пребывающих в отделении интенсивной терапии, являются пожилыми людьми, и у них может развиться дисфункция миокарда, которая способна ограничить способность организма справляться с большими объемами жидкости [46]. Учитывая умеренные преимущества, наблюдаемые в других группах пациентов с ОРДС, возможное снижение стоимости лечения, введения меньшего количества жидкости и целесообразность такого вмешательства, составом исследователей была выдвинута рекомендация слабой силы в пользу консервативной инфузционной стратегии для пациентов с COVID-19 и ОРДС.

Рекомендация

34. Для взрослых с COVID-19 и ОРДС **средней и высокой степени тяжести**, находящихся на ИВЛ, **предлагается** вентиляция легких в положении лежа на животе в течение **12-16 часов**, а не лежа на спине (рекомендация слабой силы, низкое качество доказательств).

Обоснование

В группе из 81 пациента с COVID-19 рентгенографические признаки изменялись и прогрессировали в течение первых 1-2 недель после появления преобладающего затемнения по типу матового стекла до смешанной картины с преобладающей базилярной консолидацией. Последний признак может предполагать необходимость проведения ИВЛ в положении лежа на животе [110].

ИВЛ в положении лежа на животе теоретически делает вентиляцию более однородной за счет уменьшения центрального альвеолярного растяжения и дорсального альвеолярного коллапса [111]. Это может уменьшить разницу между дорсальным и центральным транспульмональным давлением, в дополнение к уменьшению компрессии легких [112] и улучшению перфузии [113].

Недавнее исследование, описывающее клиническое течение COVID-19 у пациентов в отделении интенсивной терапии, показало, что вентиляция легких в положении лежа на спине использовалась для 11,5% пациентов (6 из 52) [42]. Однако отсутствуют исследования, описывающие клиническое течение болезни у пациентов с COVID-19, которым проводилась вентиляция легких в положении лежа на животе.

Недавний систематический обзор и метаанализ 9 РКИ (2129 пациентов) показал, что прональная вентиляция легких (в положении лежа на животе) в течение не менее 12 часов у пациентов с умеренной и тяжелой степенью ОРДС снижала процент смертности (5 РКИ; ОР 0,74; 95% ДИ 0,56-0,99), но не оказывала влияния на процент смертности в исследованиях, при которых использовалась прональная вентиляция легких в течение < 12 часов (3 РКИ; ОР 1,03; 95% ДИ 0,88-1,20). С другой стороны, прональная вентиляция повышала риск развития пролежней (ОР 1,22; 95% ДИ 1,06-1,41) и непроходимости эндотрахеальных труб (ОР 1,76; 95% ДИ 1,24-2,50) [114]. Другие систематические обзоры показали аналогичные выводы [115-117].

Существует умеренная уверенность в том, что пролонгированная вентиляция легких в течение более 12 часов у пациентов с умеренной и тяжелой степенью ОРДС снижает процент смертности, но может увеличить риск пролежней и непроходимости эндотрахеальных труб. Медицинские работники, проводящие ИВЛ в положении лежа на животе для пациентов с COVID-19, должны быть обучены правильной технике проведения ИВЛ данного типа и принимать меры инфекционного контроля в случае случайного отсоединения эндотрахеальной трубы от аппарата искусственной вентиляции легких. Данная процедура не связана со значительными затратами, и полагается, что она может обладать значительными преимуществами. Кроме того, процедуру можно осуществить в странах с низким и средним уровнем дохода, и необходимо приложить усилия для обеспечения необходимой подготовки и обучения медицинских работников, чтобы облегчить данную практику [https://www.youtube.com/watch?v=E_6jT9R7WJs].

Практические соображения

Во всех учреждениях должен использоваться протокол о проведении ИВЛ данного типа, основанный на имеющихся ресурсах и уровне подготовки. При проведении прональной вентиляции легких, медицинские работники должны быть осведомлены о таких осложнениях, как пролежни, смещение сосудистой линии и эндотрахеальной трубы, отек лица, переходная гемодинамическая нестабильность, абразии роговицы, травма плечевого сплетения и проблемы с гемодиализным сосудистым доступом.

Кроме того, лечащие врачи должны быть знакомы с абсолютными противопоказаниями для вентиляции легких в положении лежа на животе, такими как слабый позвоночник, проведение

лапаростомии или операций на грудной клетке (т. е. хирургические вмешательства или травмы). Энтеральное питание через назогастральный или назодуоденальный зонд может быть продолжено во время проведения ИВЛ данного типа [118, 119].

Рекомендации

35. Для взрослых, находящихся на ИВЛ, с COVID-19 и при **среднетяжелом и тяжелом ОРДС**:

- 35.1. **Предлагается** использовать, по мере необходимости, инъекционное введение лекарственных препаратов – нейромышечных блокирующих агентов (НМБА) вместо непрерывного введения НМБА для облегчения защитной вентиляции легких (рекомендация слабой силы, низкое качество доказательств).
- 35.2. В случае стойкой диссинхронии при ИВЛ, необходимости постоянной глубокой седации, вентиляции легких в положении лежа на животе или стойко высоком давлении плато **предлагается** использовать непрерывное введение НМБА в течение 48 часов (рекомендация слабой силы, низкое качество доказательств).

Обоснование

Несколько профессиональных сообществ выпустили рекомендации по использованию НМБ (блокаторов нервно-мышечной передачи) при ОРДС [100, 120-123]. В большинстве опубликованных рекомендаций отдается предпочтение применению инфузии НМБА для пациентов с умеренной и тяжелой формой ОРДС. Данные рекомендации в большой степени основываются на совместной оценке 3-х РКИ (431 пациент), показывающих снижение 90-дневной смертности при инфузии НМБА по сравнению с отсутствием инфузии НМБА [124]. Однако результаты повторного исследования системной ранней нервно-мышечной блокировки (ROSE) поставили под сомнение результаты предыдущих исследований. Исследователи ROSE рандомизировали 1006 пациентов с умеренной или тяжелой степенью ОРДС на две группы: одной группе было проведено непрерывное введение НМБА в течение 48 часов, другой — инъекционное введение НМБА по мере необходимости [125]. Исследование ROSE показало, что непрерывная инфузия цисатракурия не улучшала каких-либо важных для пациента результатов.

Из-за различий планов ROSE и более ранних исследований не был проведен метаанализ итогового процента смертности, хотя совместная оценка вероятности баротравмы благоприятствовала проведению непрерывного НМБА введения (ОР 0,55; 95% ДИ 0,35-0,85). Экспертами предполагается, что непрерывная инфузия НМБА должна быть зарезервирована для пациентов, у которых наблюдается продолжительный паралич. В таком случае прерывистое дозирование может оказаться недостаточным. Например, когда речь идет о пациентах с постоянной диссинхронией при ИВЛ, а также нуждающихся в глубокой седации для проведения ИВЛ в положении лежа на животе или же постоянно высоком давлении плато. Влияние блокатора нервно-мышечной передачи на долгосрочные результаты остается неясным.

Рекомендации

36. Для взрослых пациентов с COVID-19 и ОРДС, находящихся на ИВЛ, **не рекомендовано** постоянное использование ингаляционного оксида азота (настоятельная рекомендация, низкое качество доказательств).
37. Для взрослых с COVID-19, находящихся на ИВЛ, а также с тяжелым ОРДС и гипоксемией, несмотря на оптимизацию вентиляции и другие спасательные стратегии, **предлагается** попробовать ингаляционный легочный вазодилататор в качестве резервной терапии; если не наблюдается быстрого улучшения оксигенации, лечение должно быть приостановлено (рекомендация слабой силы, очень низкое качество доказательств).

Обоснование

Не существует исследований, описывающих применение легочных вазодилататоров для пациентов COVID-19. Кокрановским обзором было обозначено 13 РКИ (1243 пациента) на ингаляционном оксиде азота при ОРДС; это лечение не оказalo существенного влияния на процент смертности (ОР 1,04; 95% ДИ 0,9-1,19) и было связано с повышенным риском острого повреждения почек (ОР 1,59; 95% ДИ 1,17-2,16). Вдыхаемый оксид азота приводит к временному улучшению оксигенации. Подгруппой исследований, сообщающих значения $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ (мм рт.ст.) до 24 часов после вмешательства, была продемонстрирована статистически значимая разница в пользу ингаляционного оксида азота, который не использовался по истечении 24 часов. Ни в одном исследовании не оценивалось использование ингаляционного оксида азота в качестве «спасательной» терапии [126]. Из-за возможного вреда от вдыхаемого оксида азота и отсутствия явного преимущества для понижения процента смертности группой была вынесена настоятельная рекомендация не применять его в обычном режиме для пациентов с ОРДС. Тем не менее, с учетом обнаружения улучшения оксигенации, было установлено, что апробация оксида азота в качестве «спасательной» терапии после применения других вариантов, является разумным при необходимости. Если применения оксид азота не дает положительных результатов с точки зрения оксигенации, терапию нужно приостановить, чтобы избежать легочной вазоконстрикции, которая может возникнуть при длительном применении и резком прекращении приема.

Ни в одном адекватно проводимом РКИ не оценивались ингаляционные простациклины, такие как Илопрост, поэтому нельзя рекомендовать их применение при тяжелых ОРДС.

Рекомендации

38. Для взрослых с COVID-19 и гипоксемией, находящихся на ИВЛ, несмотря на оптимизацию вентиляции, **предлагается** использовать рекрутирующие маневры (рекомендация слабой силы, низкое качество доказательств).
39. При проведении рекрутирующих маневров **не рекомендуется** применять ступенчатый метод (инкрементное ПДКВ) рекрутирующего маневра (настоятельная рекомендация, умеренное качество доказательств).

Обоснование

Ни в одном исследовании не оценивалась роль рекрутирующих маневров (РМ) для пациентов с ОРДС, вызванным COVID-19. РМ направлены на улучшение оксигенации путем повышения транспульмонального давления для открытия ателектазных альвеол [127]. Однако воздействие

высоких уровней положительного давления может привести к баротравме, а также вызвать транзиторную гипотензию у тяжелобольных и нестабильных пациентов.

Было проведено исследование 8 косвенных РКИ, оценивающих РМ у пациентов с ОРДС, включая пациентов с сепсисом, вызванным бактериальной или вирусной пневмонией. Были использованы различные стратегии, чтобы помочь рекрутировать ателектаз легких, однако две стратегии, в частности, применялись чаще всего в 8 РКИ, включенных в данный метаанализ. Традиционные РМ описываются как длительные инспираторные паузы в течение заданного периода времени на более высоких уровнях СИПАП-терапии, чаще всего от 35 до 40 мбар в течение 40 секунд [93, 104, 128, 129]. РМ титрация инкрементного ПДКВ описывается как инкрементное увеличение ПДКВ с 25 до 35 до 45 мбар в течение 1-2 минут на каждый [130-133].

В систематическом обзоре и метаанализе 6 РКИ (1423 пациента) метод РМ снизил процент смертности и частотность спасательных вмешательств, а также улучшил оксигенацию в течение 24 часов без увеличения риска баротравмы [134]. Точно так же было выявлено 8 РКИ (2544 пациента), оказавшихся в числе процента внутрибольничной смертности. В данных исследованиях РМ не были связаны со снижением процента смертности (ОР 0,90; 95% ДИ 0,78-1,04). Однако анализ подгрупп показал, что традиционные РМ значительно снижают смертность (ОР 0,85; 95% ДИ 0,75-0,97), в то время как РМ титрация инкрементного ПДКВ увеличивает процент смертности (ОР 1,06; 95% ДИ 0,97-1,17). Хотя влияние РМ на оксигенацию может быть преходящим, исследования показали значительное улучшение оксигенации через 24 часа. В испытаниях использовались различные стратегии ПДКВ при вмешательстве и контроле; РМ лучше всего сочетаются со стратегией более высокого уровня ПДКВ.

Пациенты с тяжелыми ОРДС и гипоксемией могут получить положительные результаты из традиционного метода РМ наряду с более высокими уровнями ПДКВ, но необходимы доказательства, специфичные для COVID-19. Пациенты, подвергнутые РМ, должны находиться под пристальным наблюдением на предмет тяжелой десатурации, гипотензии или баротравмы. РМ следует прекратить, если данный метод приводит к ухудшению состояния пациента.

Рекомендация

40. Для взрослых пациентов с COVID-19 и рефрактерной гипоксемией, находящихся на ИВЛ, несмотря на оптимизацию вентиляции, использование спасательной терапии и ИВЛ в положении лежа на животе, **предлагается** использование вено-венозную ЭКМО, если есть возможность, или направление пациента в центр ЭКМО (рекомендация слабой силы, низкое качество доказательств).

Примечание: из-за ресурсоемкого характера ЭКМО, а также потребности в опытных центрах, медицинских работниках и необходимой инфраструктуре, ЭКМО следует рассматривать только для тщательно отобранных пациентов с COVID-19 и тяжелыми ОРДС.

Обоснование

Клинические испытания ЭКМО для пациентов COVID-19 отсутствуют. В недавнем докладе из Китая было высказано предположение, что 11,5% пациентов с COVID-19 в ОИТ получали ЭКМО [42], но результатов лечения и информации по проведению данного метода лечения для этих пациентов получено не было.

Министерство здравоохранения Саудовской Аравии учредило программу ЭКМО во время эпидемии MERS-CoV. В ретроспективном когортном исследовании 35 пациентов с MERS-CoV и рефрактерной гипоксемией, в группе пациентов, получавших вено-венозную ЭКМО, была более низкая больничная летальность (65% против 100%, P = 0,02) [135].

Однако данное когортное исследование подвержено высокому риску предвзятого отбора, учитывая его ретроспективность.

Только в двух РКИ была проведена оценка ЭКМО по сравнению с обычной механической вентиляцией легких в случае тяжелых случаев ОРДС. В руководящих принципах, опубликованных в 2017 году, не было дано конкретных указаний по использованию ЭКМО, и было рекомендовано провести дальнейшие исследования [99]. Хотя самый последний РКИ (EOLIA) был приостановлен на ранней стадии из-за его нерезультиативности [136], повторный анализ данного исследования с использованием Байесовского подхода дал более благоприятную интерпретацию, предполагая более низкий процент смертности при ЭКМО в тяжелых случаях ОРДС [137]. Недавний систематический обзор, включающий два РКИ (429 пациентов), показал снижение 60-дневной смертности при ЭКМО (ОР 0,73; 95% ДИ 0,58-0,92), но риск серьезных кровотечений был выше при ЭКМО [138].

ЭКМО – это ресурсоемкая техника, ограниченная специализированными центрами, поэтому применяется достаточно редко. По этой причине ее использование в качестве спасательной терапии должно быть зарезервировано для тщательно отобранных пациентов [139]. Будущие исследования, описывающие реакции пациентов с COVID-19 на ЭКМО и механизмы летальности, будут способствовать лучшему пониманию процедуры и ее проведения.

IV. Терапия COVID-19

В этом разделе будут обсуждаться возможные варианты лечения коронавируса, связанного с атипичной пневмонией и ее осложнений, включая противовирусные препараты, иммунодепрессивные вещества, иммуномодуляторы и другие виды терапии.

«Цитокиновый штурм»

Цитокиновый штурм – это гиперинфляторное состояние, характеризующееся скоротечной полиорганной недостаточностью и повышением уровня цитокинов. Недавнее исследование, проведенное в Китае, показало, что COVID-19 ассоциирован с профилем подъема цитокинов, напоминающим вторичный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз [44]. Некоторыми авторами предлагается проводить скрининг критически больных пациентов COVID-19 на вторичный ГЛГ с использованием Hscore [140]; также кортикостероиды и другие иммунодепрессивные агенты могут быть использованы для пациентов с высокой вероятностью развития ГЛГ [141]. Прежде чем дать рекомендации относительно вариантов лечения цитокинового штурма, необходимы дополнительные доказательства.

COVID-19 с легким ОРДС	COVID-19, переходящий в тяжелый ОРДС	Резервная/вспомогательная терапия
✓ Делать: Vt 4-8 мл/кг и Pplat < 30 мбар	⚠ РАССМАТРИВАТЬ: Более высокий ПДКВ	❓ Неопределенно: Противовирусные препараты, хлорохин, анти-ИЛ-6
✓ Делать: Исследовать на наличие бак. инфекции	⚠ РАССМАТРИВАТЬ: Инъекции НМБА для облегчения вентиляции легких	⚠ ПРОАНАЛИЗИРОВАТЬ: пронирование, высокий уровень P_{plat} , асинхронность внутривенное вливание НМБА 24 часа
✓ Делать: Целевое значение ПНК 92-96%	⚠ РАССМОТРЕТЬ: реакция на ПДКВ Традиционные рекрутирующие маневры	⚠ РАССМАТРИВАТЬ: Вентиляция в позе лежа на животе 12-16 часов
⚠ РАССМАТРИВАТЬ: Консервативная стратегия инфузационной терапии	⚠ РАССМАТРИВАТЬ: Вентиляция в позе лежа на животе 12-16 часов	⚠ РАССМОТРЕТЬ: ПРЕКРАЩЕНИЕ, если нет быстрых результатов Испытание вдыхаемого оксида азота
⚠ РАССМАТРИВАТЬ: Эмпирические антибиотики	⚠ ПРОАНАЛИЗИРОВАТЬ: пронирование, высокий уровень P_{plat} , асинхронность внутривенное вливание НМБА 24 часа	⚠ РАССМОТРЕТЬ: следовать местным критериям для проведения ЭКМО Вено-венозная ЭКМО или направление в центр ЭКМО
❓ Неопределенно: Систематические кортикостероиды	🚫 Не делать: Ступенчатые рекрутирующие маневры	❓ Неопределенно: Противовирусные препараты, хлорохин, анти-ИЛ-6
	⚠ РАССМАТРИВАТЬ: Короткий курс системных кортикостероидов	

Рис. 3

Рекомендации

- Для взрослых с COVID-19 и дыхательной недостаточностью (**без ОРДС**), находящихся на ИВЛ, **предлагается отказаться от постоянного применения системных кортикостероидов** (рекомендация слабой силы, низкое качество доказательств).
- Для взрослых с COVID-19 и **ОРДС**, находящихся на ИВЛ, предлагается использовать системные кортикостероиды (рекомендация слабой силы, низкое качество доказательств).

Примечание: большинство членов группы поддерживают данную рекомендацию (т. е. предложение) использовать стероиды для самых тяжелых пациентов с COVID-19 и ОРДС. Однако из-за очень низкого качества доказательств некоторые эксперты группы предпочли не выносить рекомендации до тех пор, пока не будут получены более качественные доказательства.

Обоснование

Контролируемых клинических исследований по применению кортикостероидов для пациентов COVID-19 или других коронавирусов не проводилось. В опубликованном, но не рецензированном отчете о 26 пациентах с тяжелой формой COVID-19 сообщается, что применение метилпреднизолона в дозе 1-2 мг/кг/сут в течение 5-7 дней было связано с более короткой продолжительностью дополнительного введения кислорода (8,2 дня против 13,5 дня; $P < 0,001$) и улучшением рентгенологических результатов [142]. Предварительные доклады сочли достойными внимания, но не содержащими недостаточной основы для формулирования рекомендаций из-за риска путаницы. Поэтому мы использовали косвенные данные о внебольничной пневмонии, ОРДС и других вирусных инфекциях, чтобы обосновать данную рекомендацию.

Существует несколько РКИ по применению системных кортикостероидов для госпитализированных пациентов с внебольничной пневмонией, в основном не находящихся в отделении интенсивной терапии; у некоторых из них был сепсис или септический шок. Систематический обзор и метаанализ РКИ показал, что применение кортикостероидов может уменьшить потребность в искусственной вентиляции легких (5 РКИ; 1060 пациентов; ОР 0,45; 95% ДИ 0,26-0,79), ОРДС (4 РКИ; 945 пациентов; ОР 0,24; 95% ДИ 0,10-0,56) и длительность госпитализации (6 РКИ; 1499 пациентов; СР -1,00 дня; 95% ДИ от -1,79 до -0,21), но увеличить риск развития гипергликемии, требующей лечения [143]. Однако эти исследования включали в себя разные группы населения, влияние на процент смертности было неясным, также применялись разные лекарства и режимы дозирования. Кроме того, существуют некоторые опасения по поводу применения кортикостероидов при вирусных пневмониях. Таким образом, полученные результаты не могут быть генерализованы для пациентов с COVID-19.

Существует много опубликованных наблюдательных исследований по применению стероидов при вирусных пневмониях (например, при вирусе гриппа, коронавирусах и т.п.), однако данные запутаны, так как больные обычно получают кортикостероиды. Кокрановский обзор использования кортикостероидов при гриппе [144] недавно был обновлен; также проводился поиск исследований по другим коронавирусам. Было включено в общей сложности 15 когортных исследований по гриппу, и 10 – по коронавирусам. Метаанализ скорректированных исследований показал связь между использованием кортикостероидов и увеличением смертности (ОШ 2,76; 95% ДИ 2,06-3,69), однако эффект на пациентов с другими коронавирусами был неясен (ОШ 0,83; 95% ДИ 0,32-2,17). Кроме того, данные исследования ограничены значительной неоднородностью. Была обнаружена значимая однородность между наблюдательными исследованиями по применению кортикостероидов при ОРДС, вызванном коронавирусами, и в целом вирусными ОРДС ($I^2=82\%$ и 77% соответственно). Кроме того, в обоих случаях суммарная статистика имела тенденцию к снижению ущерба при использовании стероидов.

Был обновлен недавний Кокрановский обзор [145] и определен дополнительный РКИ [146], касающийся ОРДС. В целом было включено 7 РКИ, в которых приняли участие 851 пациент с ОРДС. Применение кортикостероидов снижало летальность (ОР 0,75; 95% ДИ 0,59-0,95) и продолжительность искусственной вентиляции легких (СР -4,93 дня; 95% ДИ от -7,81 до -2,06). Однако эти исследования не были сосредоточены на вирусных ОРДС, что ограничивает обобщаемость их результатов для пациентов COVID-19. Кроме того, были рассмотрены наблюдательные исследования по применению кортикостероидов при вирусных ОРДС, и выявлено 4 когортных исследования. Хотя точечная оценка показала повышенный процент смертности, ДИ включал существенный вред и пользу (или ОШ 1,40; 95% ДИ 0,76-2,57). В недавнем исследовании РКИ (INTEREST trial) использование рекомбинантного интерферона $\beta 1b$ (rIFN $\beta 1ba$) не снижало процент смертности для пациентов с ОРДС, при этом в подгруппе пациентов, получавших кортикостероиды, использование rIFN $\beta 1ba$ было связано с повышением процента смертности (ОШ, 2,53; 95% ДИ 1,12-5,72) [147]. Единственным прямым доказательством является ретроспективное когортное исследование 201 пациента с пневмонией вследствие COVID-19. Это исследование показало связь между применением кортикостероидов и более низкой смертностью у пациентов с COVID-19 и ОРДС (ОР 0,38; 95% ДИ 0,20-0,72). Однако данная оценка не была скорректирована с учетом смешанных факторов [148].

Действие кортикостероидов на больных COVID-19 с сепсисом или септическим шоком может

быть различным. Недавние систематические обзоры и метаанализы РКИ при сепсисе показали незначительное снижение процента смертности и более быструю нейтрализацию шока при использовании кортикостероидов по сравнению с отсутствием использования кортикостероидов [63, 149, 150] (см. предыдущий раздел о гемодинамической поддержке).

Было также широко признано, что кортикостероиды оказывают целый ряд побочных эффектов. При вирусной пневмонии в отделении интенсивной терапии несколько исследований показали усиление вирусовыделения при применении кортикостероидов [151-153], что может указывать на репликацию вируса, но клинические последствия усиления вирусного распространения неясны.

Учитывая вышеизложенное, группа вынесла предложение против рутинного применения системных кортикостероидов при дыхательной недостаточности у больных COVID-19 и за использование кортикостероидов для более тяжелых случаев COVID-19 с ОРДС. Если лечащими врачами применяются кортикостероиды при лечении ОРДС, необходимо использовать более низкие дозы и более короткие курсы лечения.

Рекомендация

43. Для пациентов с COVID-19 и дыхательной недостаточностью, находящихся на ИВЛ, предлагается использовать эмпирические антимикробные/антибактериальные средства (рекомендация слабой силы, низкое качество доказательств).

Примечание: если лечащая команда инициирует применение эмпирических противомикробных препаратов, необходимо ежедневно проводить оценку деэскалационной терапии и повторно оценивать продолжительность терапии, а также спектр охвата на основе результатов бактериологического исследования и клинического статуса пациента.

Обоснование

Контролируемых клинических исследований по применению кортикостероидов для пациентов с COVID-19 или других коронавирусов не проводилось. Поэтому данная рекомендация основана на экстраполяции данных о других вирусных пневмониях, в частности гриппа [154]. Идентификация бактериального коинфекции или суперинфекции у пациентов с COVID-19 является сложной задачей, поскольку симптомы могут быть аналогичны симптомам основной вирусной инфекции. Сложность диагностирования выражается в высокой частоте внутривенного введения антибиотиков в Ухане: 53% пациентов с нетяжелым течением заболевания и > 90% пациентов, поступивших в стационар или отделение интенсивной терапии [1, 42, 43]. Данные о распространенности бактериальной суперинфекции у пациентов с COVID-19 ограничены, так как в более крупных клинических исследованиях лечащие врачи зачастую были слишком перегружены, чтобы систематически получать высококачественные образцы [1].

У критически больных пациентов с MERS 18% имели бактериальные и 5% вирусные сопутствующие инфекции [155]. Коинфекция золотистым стафилококком часто встречается при гриппозной пневмонии и может быть особенно заразно [154]. Последние рекомендации по клинической практике предполагают начало эмпирической антибактериальной терапии для взрослых с внебольничной пневмонией, у которых зарегистрирован положительный результат теста на грипп [154]. Данные о критически больных пациентах демонстрируют вторичную инфекцию примерно в 11% случаев, хотя эти цифры невелики. У изолированных пациентов были

обнаружены грамотрицательные бактерии, такие как *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* и *S. marcescens*. На основе этих ограниченных данных трудно определить характер суперинфекции, включая риск заражения *S. aureus*, обычно наблюдаемый при гриппе.

Для пациентов с COVID-19 и гипоксической дыхательной недостаточностью, требующей искусственной вентиляции легких, группой экспертов предлагается эмпирическое антимикробное лечение на том основании, что суперинфекция достаточно распространена у данных пациентов и может привести к существенному увеличению процента смертности, как при пандемическом гриппе [156-158]. Поэтому критически больные пациенты с подозрением или подтвержденным COVID-19 должны получать эмпирическую антимикробную терапию в соответствии с клиническим синдромом (например, внебольничная или требующая госпитализации пневмония). Вторичные инфекции встречаются у пациентов с COVID-19, но их частота неизвестна, учитывая очень ограниченные данные [159]. Эти инфекции следует лечить в соответствии с клиническими и микробиологическими данными.

Рекомендация

44. Для критически больных взрослых с COVID-19, у которых развивается лихорадка, **предлагается использовать ацетаминофен/парацетамол для контроля температуры** (рекомендация слабой силы, низкое качество доказательств).

Обоснование

У большинства пациентов с COVID-19 во время госпитализации развивается наблюдается лихорадка (92% пациентов с тяжелым течением заболевания). В самом крупном отчете из Китая средняя температура у 1099 пациентов составила 38,3 °C (МКР 37,8-38,9) [1]. Имеются данные о тяжелобольных пациентов в целом. Была проанализирована литература и выявлено 12 РКИ (1785 пациентов), в которых изучалось влияние контроля температуры у тяжело больных пациентов, исключая неврологические показания к контролю температуры [160-171]; активное управление температурой (фармакологическое или немедикаментозное) не снижало риск летальности (ОР 1,03; 95% ДИ 0,81-1,31), продолжительность пребывания в ОИТ (СР -0,07 дня; 95% ДИ от -0,70 до -0,56), но это было эффективно при снижении температуры тела (СР -0,36 °C; 95% ДИ от -0,42 до -0,29). Учитывая безопасность ацетаминофена и отсутствие вреда в доказательственной базе, повышение комфорта пациента при помощи лечения лихорадки может быть важным. Поэтому лечащим врачам было предложено рассмотреть возможность использования фармакологических средств для контроля лихорадки у пациентов с COVID-19.

Использование нестероидных противовоспалительных препаратов для лечения лихорадки у пациентов с COVID-19 на данный момент обсуждается. До тех пор, пока не будет получено больше доказательств, предлагается использовать ацетаминофен/парацетамол для лечения лихорадки.

Рекомендация

45. У тяжелобольных взрослых с COVID-19 **предлагается отказаться от рутинного применения внутривенных иммуноглобулинов** (рекомендация слабой силы, очень низкое качество доказательств).

Обоснование

Применение внутривенного иммуноглобулина (ВВИГ) было зарегистрировано для нескольких групп пациентов с COVID-19, но данные об эффективности отсутствуют [172]. При отсутствии соответствующих титров нейтрализующих антител стандартный внутривенный иммуноглобулин вряд ли окажет биологическое действие на COVID-19. Хотя внутривенный иммуноглобулин может оказывать иммуномодулирующее действие, его применение в редких случаях также может быть связано с повышенным риском серьезных побочных явлений, включая анафилактические реакции, асептический менингит, почечную недостаточность, тромбоэмболию, гемолитические реакции, связанные с посттрансфузионным повреждением легких и другими реакциями [173]. Разрабатываются препараты анти-SARS-CoV-2 поликлональных или моноклональных антител. Однако данные последних исследований по проведению лечения на основе антител (иммунная плазма, гипериммунный глобулин, моноклональные антитела к «стволу» гемагглютинина) [173] для госпитализированных больных сезонным гриппом не продемонстрировали улучшения исходов [174-176].

Рекомендация

46. Для тяжелобольных взрослых с COVID-19 **предлагается отказаться от рутинного применения внутривенных иммуноглобулинов (рекомендация слабой силы, очень низкое качество доказательств).**

Обоснование

Реконвалесцентная плазма, полученная от пациентов, выздоровевших от COVID-19, была предложена в качестве потенциальной терапии, которая может обеспечить пассивный иммунитет от SARS-CoV2-специфических антител [177]. Реконвалесцентная плазма была использована для лечения некоторых других вирусных инфекций, в том числе вызванных коронавирусом SARS, вирусом птичьего гриппа A (H5N1) и вирусом гриппа A (H1N1) pdm09 [178-182]. Недавний метаанализ обсервационных исследований с использованием пассивной иммунотерапии для лечения тяжелых острых респираторных инфекций вирусной этиологии позволяет предположить, что реконвалесцентная плазменная терапия была связана со снижением смертности (ОШ 0,25; 95% ДИ 0,14-0,45) [183]. Во время нынешней вспышки болезни в Китае для некоторых пациентов с COVID-19 [184] использовалась реконвалесцентная плазма. Однако данные об эффективности и безопасности реконвалесцентной плазмы ограничены, а цель для достижения достаточных уровней нейтрализующих титров антител против SARS-CoV-2 неизвестна. Исследование, посвященное MERS, показало, что использование реконвалесцентной плазмы может быть осуществимо, но является сложной задачей из-за небольшого количества потенциальных доноров с достаточно высокими титрами антител [185]. РКИ у пациентов с подтвержденной болезнью, вызванной вирусом Эбола, показали, что реконвалесцентная плазма с неизвестными уровнями нейтрализующих антител не была связана с улучшением исходов лечения [186]. Еще один РКИ для пациентов с сезонным гриппом, получавших лечение с высоким титром противогриппозной иммунной плазмы в сравнении с низким титром, был прекращен из-за отсутствия эффекта на первичный исход, измеренный по 6-балльной порядковой шкале клинического статуса на 7-й день [187]. Учитывая отсутствие убедительных доказательств в итоге РКИ и неопределенность, связанную с оптимальной подготовкой реконвалесцентной плазмы и ее безопасностью, предполагается, что она не должна регулярно использоваться в лечении пациентов с COVID-19 до тех пор, пока не будет получено больше доказательств.

Рекомендации

47. Для тяжелобольных взрослых с COVID-19:

- 47.1. Предлагается отказаться от рутинного применения лопинавира/ритонавира (рекомендация слабой силы, низкое качество доказательств).**
- 47.2. Нет достаточных доказательств для вынесения рекомендации по применению других противовирусных препаратов для тяжелобольных взрослых с COVID-19.**

Обоснование

Длительное обнаружение коронавируса SARS в дыхательных путях, а иногда и в других местах у тяжелобольных пациентов с COVID-19 дает основание для назначения противовирусных препаратов в целях снижения репликации для улучшения клинических исходов [45]. В настоящее время не было доказано, что противовирусные препараты прямого действия ингибируют репликацию или обеспечивают положительные клинические исходы для пациентов с COVID-19 или MERS.

Было предложено применять значительное число препаратов, одобренных для других показаний, но приведенные ниже комментарии касаются наиболее перспективных из них. Некоторые другие препараты проходят тестирование (например, Арбидол (Умифеновир), Фавипиравир, Рибавирин, традиционные китайские лекарства, ингаляционный интерферон), отдельно или в комбинации, а также в одной или нескольких странах.

Лопинавир – это антиретровирусный ингибитор протеазы, используемый в комбинации с Ритонавиром для обеспечения адекватного воздействия Лопинавира при лечении инфекции, вызванной вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) [188]. Поскольку было обнаружено, что он проявляет активность *в лабораторных условиях* против коронавируса SARS, Лопинавир/Ритонавир вводили в комбинации с высокими дозами перорального Рибавирина и постепенно сужающимся курсом системных кортикостероидов в группе из 41 пациента с SARS, и было обнаружено, что он связан со значительно меньшим количеством неблагоприятных клинических исходов (ОРДС или смерть) по сравнению с одним Рибавирином, используемым в 111 исторических контрольных группах пациентов, которые получали Рибавирин и кортикостероиды [189]. В ходе высокопроизводительного скрининга на наличие противовирусных соединений Лопинавир ингибирал репликацию MERS-CoV *в лабораторных условиях* [190]. На животной модели инфекции MERS-CoV лечение с помощью Лопинавира/Ритонавира или ИФ-β1b ассоциировались с вирусологическим, гистологическим и клиническим улучшением по сравнению с плацебо [191]. Лопинавир/Ритонавир в комбинации с Интерфероном бета 1-в тестируется в РКИ для пациентов с MERS-CoV [192]. Эта комбинация считалась второй в списке приоритетов исследований ВОЗ по терапевтическим агентам [193]. Препарат имеет в целом хороший профиль безопасности, но может взаимодействовать со многими препаратами, обычно используемыми для тяжелобольных пациентов [<http://www.covid19-druginteractions.org/>].

В недавнем РКИ было проведено сравнение применения Лопинавира/Ритонавира с обычным лечением у 199 госпитализированных пациентов с COVID-19 в Китае [194]. В данном исследовании Лопинавир/Ритонавир не приводили к значительному снижению 28-дневной

смертности (ОР, -5,8%; 95%, ДИ от -17,3 до -5,7) или времени до клинического улучшения (СР 1,31 дня; 95% ДИ 0,95-1,80). Кроме того, Лопинавир/Ритонавир ассоциировался с большим количеством побочных эффектов [194]. Это исследование является единственным доступным прямым доказательством применения Лопинавира/Ритонавира для пациентов с COVID-19, однако оно имеет ряд недостатков. Исследование было открытым, и в него было включено небольшое количество пациентов (n=199) с небольшим количеством событий (всего 44 смерти), что ограничивает уверенность в его результатах. Тем не менее, рутинное применение Лопинавира/Ритонавира для тяжелобольных пациентов, вероятно, не оправдано, и рекомендация слабой силы против рутинного применения Лопинавира/Ритонавира для тяжелобольных пациентов COVID-19 является приемлемой.

Лопинавир/Ритонавир является одним из средств ВОЗ основного протокола лечения для госпитализированных пациентов с COVID-19, и включен в REMAP-CAP (рандомизированная, внедренная, многофакторная адаптивная платформа для исследования внебольничной пневмонии) под номером NCT02735707. Результаты текущих процессов будут способствовать повышению точности оценки и достоверности доказательств.

Ремдесивир – это пролекарство, аналог аденоцина, который включается в зарождающиеся вирусные РНК-цепи и приводит к преждевременной терминации. Он был признан наиболее перспективным лекарственным препаратом в ходе неофициальной консультации ВОЗ по определению приоритетности исследований потенциальных терапевтических агентов [195]. В настоящее время имеются опубликованные отчеты о случаях заболевания, но нет опубликованных исследований по применению Ремдесивира при COVID-19. Ремдесивир продемонстрировал эффективное ингибирование SARS-CoV-2, MERS-CoV и SARS-CoV в лабораторных исследованиях [196]. Кроме того, исследования на животных моделях MERS-CoV показали, что он был более эффективен, чем контроль. Результаты были лучше, чем при приеме Лопинавира/Ритонавира в сочетании с системным ИФ-β [197, 198]. Хотя внутривенное введение Ремдесивира, по-видимому, переносится нормально, недавнее РКИ показало, что он менее эффективен, чем несколько методов лечения антителами при болезни, вызванной вирусом Эбола [199]. Существует несколько текущих РКИ, целью которых является изучение эффективности и безопасности внутривенного введения Ремдесивира при тяжелой форме COVID-19 (clinicaltrials.gov NCT04257656) и при слабом и умеренном COVID-19 (clinicaltrials.gov NCT04252664). Еще в одном исследовании, спонсируемом Национальным институтом аллергии и инфекционных заболеваний, проводится набор пациентов в США (clinicaltrials.gov NCT04280705). Руководящие принципы будут обновляться по мере появления новых доказательств.

Рекомендация

48. Нет достаточных данных для вынесения рекомендации по применению рекомбинантных ИФ-β, отдельно или в комбинации с противовирусными препаратами для тяжелобольных взрослых с COVID-19.

Обоснование

Рекомбинантный Интерферон, часто сочетающийся с терапией Рибавирином, применялся для пациентов с MERS и SARS [179, 200-202]. Различные препараты рекомбинантного ИФ-β (rIFN-A2A, rIFN-a2б, rIFN-β1а и rIFN-β1б) показали активность против MERS-CoV в лабораторных испытаниях и LLC-MK2 клетках, а также на MERS-CoV у макаки-резуса [200, 201, 203]. Самая

большая группа критически больных пациентов с MERS продемонстрировала, что rIFN-a2a, rIFN-a2b, rIFN- β 1A и Рибавирин не были связаны с более низкой смертностью (ОШ1,03; 95% ДИ 0,73-1,44) или снижением клиренса вируса при корректировке изменяющихся во времени переменных [204]. Относительная эффективность различных интерферонов против SARS-CoV-2 на данный момент неизвестна.

Данные, полученные в *лабораторных* условиях, показали, что ИФ- β проявляет наиболее сильное ингибирование MERS-CoV среди различных препаратов rIFN (rIFN-a2b, rIFN- γ , rIFN-universal и rIFN-a2a, rIFN- β), в 41 раз ниже, чем в ранее сообщенной 50%-ой ингибирующей концентрации (IC50) rIFN-a2b [203, 205]. В настоящее время проводится РКИ для изучения влияния комбинации Лопинавира/Ритонавира и ИФ- β -1b на смертность госпитализированных пациентов с MERS [206]. Неопубликованные данные указывают на то, что ИФ- β ингибирует SARS-CoV-2 в культуре клеток; ИФ были приоритетными для изучения в COVID-19 по совету ВОЗ.

Рекомендация

49. Нет достаточных доказательств для вынесения рекомендации по применению других противовирусных препаратов для тяжелобольных взрослых с COVID-19.

Обоснование

Хлорохин и его метаболит гидроксихлорохин являются противомалярийными препаратами, которые продемонстрировали противовирусное действие на SARS-CoV and SARS-CoV-2 в *лабораторных* условиях [207-209]. Предыдущие исследования показали ингибирующее действие хлорохина на множественные РНК-вирусы в *лаборатории*, но РКИ при лечении инфекций, вызванных вирусом Денге и Чикунгунья, а также при профилактике гриппа не продемонстрировали противовирусных или благоприятных клинических эффектов [210]. На модели примата вирус Чикунгунья было продемонстрировано, что иммуномодулирующий эффект хлорохина связан с замедленным иммунным ответом, более высоким уровнем вирусной репликации и более тяжелым заболеванием [211]. На брифинге было сказано, что его применение более чем у 100 пациентов показало, «что он демонстрирует подавление обострения пневмонии, улучшение показателей на рентгене легких, стимулирование вирусотрицательной конверсии и сокращение длительности заболевания», но эти данные еще не были опубликованы [212]. В недавнем консенсусном документе был рекомендован хлорохинфосфат в дозе 500 мг два раза в день в течение минимум 5 дней с изменением дозы при возникновении тяжелых желудочно-кишечных побочных эффектов [213]. Поскольку хлорохин не доступен в некоторых странах, гидроксихлорохин является альтернативой. В недавнем исследовании, проведенном в Китае, изучались различные режимы дозирования хлорохина и гидроксихлорохина с использованием физиологически обоснованных фармакокинетических моделей [209]. Исследование показало, что гидроксихлорохин является более мощным ингибитором SARS-CoV-2 в *лабораторных* исследованиях, чем хлорохин. На основе этих моделей была рекомендована доза гидроксихлорохина в размере 400 мг два раза в день, а затем 200 мг два раза в день в течение 4 дней [209]. В недавнем систематическом обзоре не обнаружено никаких опубликованных исследований о пациентах с COVID-19 [214]. В ожидании результатов текущих испытаний невозможно дать рекомендации в отношении хлорохина за или против него.

Рекомендация

50. Нет достаточных доказательств для вынесения рекомендации по применению других противовирусных препаратов для тяжелобольных взрослых с COVID-19.

Обоснование

Тоцилизумаб – это гуманизированный иммуноглобулин, который оказывает положительное влияние на иммунитет, блокируя связывание рецептора IL-6 с IL-6. Он был одобрен для синдрома высвобождения цитокинов и других воспалительных состояний, связанных с IL-6 воспалениями, такими как ревматоидный артрит и ювенильный идиопатический артрит [215-218].

Тяжелобольные пациенты с COVID-19 могут иметь крайне сильный иммунный ответ, приводящий к тяжелой дыхательной недостаточности. В таких случаях ингибиция IL-6 может способствовать ослаблению синдрома высвобождения цитокинов путем снижения концентрации цитокинов и выработки острофазовых реактивов [219]. Продолжающиеся испытания тоцилизумаба помогут решить вопрос о безопасности и эффективности данной терапии при COVID-19.

В литературе по ревматоидному артриту, систематическом обзоре и метаанализе 6 РКИ (3 с дозой 8 мг и 3 с дозой 4 мг кг) продемонстрирован повышенный риск побочных эффектов по сравнению с контролльным лечением (ОШ 1,53; 95% ДИ 1,26-1,86) и повышенный риск инфекций (ОШ 1,30; 95% ДИ 1,07-1,58) [220]. Еще один систематический обзор и метаанализ РКИ на тоцилизумаб при ревматоидном артрите выявили повышенный риск развития инфекционных респираторных побочных эффектов (ОШ 1,53; 95% ДИ 1,04-2,25) [221].

Поскольку нет данных о безопасности или эффективности тоцилизумаба при COVID-19, рекомендации дать невозможно.

Другие препараты

Нафамостат – это синтетический ингибитор сериновой протеазы и мощный ингибитор MERS CoV. Нитазоксанид – это антипротозойное средство с противовирусным потенциалом против нескольких респираторных вирусов, включая грипп, парагрипп, респираторно-синцитиальный вирус и риновирус. *Лабораторное* исследование показало, что и Нафамостат, и Нитазоксанид ингибируют атипичную пневмонию CoV-2 [19]. РКИ пациентов с острым гриппом без осложнений показали, что применение Нитазоксанида уменьшает продолжительность симптомов заболевания [222]. Однако у госпитализированных пациентов с тяжелой острой респираторной инфекцией в Мексике было обнаружено, что Нитазоксанид не превосходит плацебо по действенности [223].

Финансирование

Специального финансирования для данного руководства не было.

Благодарности

Хотелось бы выразить признательность доктору Дж. Зайнаб Аль-Духайлибу (Drs. Zainab Al duhailib), Кимберли Льюис (Kimberly Lewis), Малику Фаруки (Malik Farooqi) и Джессике Батошко (Jessica Batoszko) за их поддержку в проведении систематических обзоров и метаанализов по некоторым руководящим вопросам.

Конфликт интересов

Доктор Ясин Араби (Yaseen Arabi) является главным исследователем по клиническим испытаниям Лопинавира/Ритонавира и интерферона при MERS и был неоплачиваемым консультантом по противовирусному активному действию на MERS-CoV для Gilead Sciences и SAB Biotherapeutics.

Он также является исследователем REMAP-CAP и членом совета директоров Международного консорциума по тяжелым острым респираторным и новым инфекциям (ISARIC). Доктор Эдди Фэн (Eddy Fan) заявил о получении консультационных сборов от ALung Technologies и MC3 Cardiopulmonary. Доктор Маурицио Чеккони (Maurizio Cecconi) объявил о консультационной работе с Edwards Lifesciences, Directed Systems и Cheetah Medical. Доктор Ленни Дерде (Lennie Derde) является председателем NVIC (Голландского национального общества интенсивной терапии) целевой группы по инфекционным заболеваниям (постоянный комитет), членом целевой группы по коронавирусу ESICM (создана после недавней вспышки), председателем клинического Учебного комитета ESICM; все должности являются неоплачиваемыми. Доктор Фредерик Хайден (Frederick Hyden) является неоплачиваемым консультантом Gilead Sciences (противовирусные препараты при РВИ, включая Ремдесивир), Regeneron (моноклональные препараты при РВИ, включая MERS) и SAB Biotherapeutics (поликлональные антитела при РВИ, включая MERS). Остальные авторы сообщили, что у них нет потенциального конфликта интересов.

Таблица 1. Последствия различных рекомендаций для ключевых заинтересованных сторон

Рекомендации	Значение	Последствия для пациентов	Последствия для клиницистов	Последствия для директивных органов
Убедительная рекомендация или заявление о лучшей практике	Должны делать или должны избегать	Почти всем в данной ситуации хотелось бы осуществить рекомендованное вмешательство, и только небольшая часть предпочла бы воздержаться	Большинство должны получить рекомендуемый курс процедур	Может быть адаптировано в качестве программы в большинстве ситуаций, включая использование в качестве показателей эффективности
Рекомендация слабой силы	Рассмотреть применение Рассмотреть отказ от применения	Большинству в этой ситуации хотелось бы получить рекомендованное вмешательство, но многие предпочли бы отказаться	Различные варианты выбора, вероятно, будут уместны для разных пациентов, и рекомендация должна быть адаптирована к конкретным обстоятельствам каждого пациента. Например, ценностям и предпочтениям пациентов, членов их семей или ответственных лиц, принимающих решения	Программа, скорее всего, будет вариативной

Таблица 2. Рекомендации и утверждения

	Рекомендации	Сила
Инфекционный контроль и тестирование:		
1	Для медицинских работников, выполняющих аэрозольные процедуры * для пациентов с COVID-19 в отделении интенсивной терапии, рекомендуется использовать подходящие респираторные маски (респираторы N95, FFP2 или их эквивалент) , в отличие от хирургических/медицинских масок, в дополнение к другим средствам индивидуальной защиты (например, перчатки, халат и средства защиты глаз, такие как лицевая маска или защитные очки)	Заявление о наилучшей практике
2	Рекомендуется проводить аэрозоль-генерирующие процедуры для пациентов с COVID-19 в ОИТ в помещении с отрицательным давлением.	Заявление о наилучшей практике
3	Для медицинских работников, оказывающих обычный уход за пациентами COVID-19, не находящихся на ИВЛ, предлагается использовать хирургические/медицинские маски, в отличие от респираторных масок, в дополнение к другим средствам индивидуальной защиты (например, перчатки, халат и средства защиты глаз, такие как защитная маска или защитные очки).	Слабая
4	Для медицинских работников, которые выполняют неаэрозольные процедуры для пациентов, находящихся на ИВЛ (закрытый контур) с COVID-19, предлагается использовать хирургические/медицинские маски, в отличие от респираторных масок, в дополнение к другим средствам индивидуальной защиты (например, перчатки, халат и средства защиты глаз, такие как лицевая маска или защитные очки).	Слабая
5	Для медицинских работников, выполняющих эндотрахеальную интубацию для пациентов с COVID-19, предлагается использовать видео-направленную ларингоскопию, а не прямую ларингоскопию, если имеется такая возможность.	Слабая
6	Для пациентов с COVID-19, нуждающихся в эндотрахеальной интубации , рекомендуется , чтобы эндотрахеальная интубация выполнялась медицинским работником, который наиболее опытен в работе с дыхательными путями, чтобы свести к минимуму количество попыток и риск передачи инфекции.	Заявление о наилучшей практике
7,1	Для интубированных и механически вентилируемых взрослых с подозрением на COVID-19: для диагностического тестирования предлагается получать образцы из нижних дыхательных путей вместо образцов верхних дыхательных путей (носоглотка или ротоглотка).	Слабая
7,2	Для интубированных и механически вентилируемых взрослых с подозрением на COVID-19: в отношении образцов нижних дыхательных путей предлагается проводить эндотрахеальное отсасывание с помощью аспиратора в предпочтении к образцам бронхиального промывания или бронхоальвеолярного лаважа.	Слабая
	Гемодинамика:	
8	Для взрослых с COVID-19 и шоком предлагается использовать динамические параметры температуры кожи, времени наполнения капилляров и/или измерения сывороточного лактата вместо статических параметров для оценки реакции жидкости.	Слабая
9	При экстренной реанимации взрослых с COVID-19 и шоком предлагается использовать консервативную, а не либеральную инфузционную стратегию.	Слабая
10	При экстренной реанимации взрослых с COVID-19 и шоком рекомендуется использовать кристаллоиды вместо коллоидов.	Слабая

11	При экстренной реанимации взрослых с COVID-19 и шоком рекомендуется использовать буферизованные/сбалансированные кристаллоиды вместо несбалансированных кристаллоидов.	Слабая
12	При экстренной реанимации взрослых с COVID-19 и шоком не рекомендуется использовать гидроксиэтилкрахмал.	Настоятельная
13	При экстренной реанимации взрослых с COVID-19 и шоком не рекомендуется использовать глутин.	Слабая
14	При экстренной реанимации взрослых с COVID-19 и шоком не рекомендуется использовать декстран.	Слабая
15	При экстренной реанимации взрослых с COVID-19 и шоком рекомендуется отказаться от рутинного использования альбумина для начальных реанимационных мероприятий.	Слабая
16	Для взрослых с COVID-19 и шоком предлагается использовать норадреналин в качестве вазоактивного препарата первого ряда вместо других препаратов.	Слабая
17	При отсутствии норадреналина предлагается использовать либо вазопрессин, либо адреналин в качестве вазоактивного агента первого ряда, а не другие вазоактивные агенты для взрослых с COVID-19 и шоком .	Слабая
18	Для взрослых с COVID-19 и шоком не рекомендуется использовать допамин, если норадреналин доступен.	Настоятельная
19	Для взрослых с COVID-19 и шоком предлагается добавить вазопрессин в качестве агента второго ряда вместо титрования дозы норадреналина, если среднее артериальное давление не может быть достигнуто только с помощью норадреналина.	Слабая
20	Для взрослых с COVID-19 и шоком предлагается титровать вазоактивные агенты, чтобы они были нацелены на среднее артериальное давление 60-65 мм рт. ст., а не на более высокие показатели.	Слабая
21	Для взрослых с COVID-19 и шоком с признаками сердечной дисфункции и стойкой гипоперфузией, несмотря на инфузционную реанимацию и норадреналин , предлагается добавить добутамин вместо увеличения дозы норадреналина.	Слабая
22	Для взрослых с COVID-19 и рефрактерным шоком предлагается использовать низкодозированную кортикостероидную терапию («шок-реверсирование»), а не кортикостероидную терапию. Примечание: типичный кортикостероидный режим при септическом шоке — это внутривенное введение гидрокортизона 200 мг в сутки в виде инфузии или прерывистых доз.	Слабая
Вентиляция		
23	Для взрослых с COVID-19 рекомендуется начинать введение дополнительного кислорода, если периферическая насыщенность кислородом составляет < 92%; также рекомендуется начинать вводить дополнительный кислород, если ПНК составляет < 90%	Слабая настоятельная
24	Для взрослых с COVID-19 и острой гипоксемической дыхательной недостаточностью рекомендуется поддерживать уровень ПНК не выше 96%.	Настоятельная
25	Для взрослых с COVID-19 и острой гипоксемической дыхательной недостаточностью , несмотря на традиционную кислородную терапию, предлагается использовать ВПНК вместо обычной кислородной терапии.	Слабая

26	Для взрослых с COVID-19 и острой гипоксемической дыхательной недостаточностью предлагается использовать ВПНК вместо НИВПД.	Слабая
27	Для взрослых с COVID-19 и острой гипоксемической дыхательной недостаточностью , если ВПНК отсутствует и нет срочных показаний для эндотрахеальной интубации, предлагается провести исследование НИВПД с тщательным мониторингом и кратковременной оценкой ухудшения состояния при дыхательной недостаточности.	Слабая
28	Не представляется возможным дать рекомендации относительно использования НИВПД шлема по сравнению с маской НИВПД. Это вариант, но нет уверенности в его безопасности или эффективности при COVID-19.	Нет рекомендаций
29	Для взрослых с COVID-19, получающих НИВПД или ВПНК, рекомендуется тщательный контроль за ухудшением респираторного статуса и ранняя интубацию в контролируемых условиях, если происходит ухудшение.	Заявление о наилучшей практике
30	Для взрослых с COVID-19 и ОРДС, находящихся на ИВЛ, рекомендуется использовать вентиляцию с низким дыхательным объемом (Vt) (Vt 4-8 мл/кг прогнозируемой массы тела), а не с более высокими дыхательными объемами (Vt>8 мл/кг).	Настоятельная
31	Для взрослых с COVID-19 и ОРДС на ИВЛ рекомендуется ориентироваться на давление плато (Pplat) < 30 мбар.	Настоятельная
32	Для взрослых на ИВЛ с COVID-19 и среднетяжелым и тяжелым ОРД предлагается использовать стратегию более высокого ПДКВ. Примечание: при использовании стратегии более высокого уровня ПДКВ (например, ПДКВ > 10 мбар) лечащие врачи должны контролировать пациентов на предмет баротравмы.	Настоятельная
33	Для взрослых с COVID-19 и ОРДС, находящихся на искусственной вентиляции легких, предлагается использовать консервативную стратегию инфузационной терапии вместо либеральной стратегии.	Слабая
34	Для взрослых с COVID-19 и ОРДС средней и высокой степени тяжести , находящихся на ИВЛ, предлагается вентиляция легких в положении лежа на животе в течение 12-16 часов .	Слабая
35.1	Для взрослых, находящихся на ИВЛ, с COVID-19 и при среднетяжелом и тяжелом ОРДС : предлагается использовать, по мере необходимости, инъекционное введение лекарственных препаратов – нейромышечных блокирующих агентов (НМБА) вместо непрерывного введения НМБА для облегчения защитной вентиляции легких.	Слабая
35.2	В случае стойкой диссинхронии при ИВЛ, необходимости постоянной глубокой седации, вентиляции легких в положении лежа на животе или стойко высоком давлении плато предлагается использовать непрерывное введение НМБА в течение 48 часов.	Слабая
36	Для взрослых пациентов с ОРДС и COVID-19, находящихся на ИВЛ, не рекомендовано постоянное использование ингаляционного оксида азота.	Слабая
37	Для взрослых с COVID-19, находящихся на ИВЛ, а также с тяжелым ОРДС и гипоксемией, несмотря на оптимизацию вентиляции и другие спасательные стратегии, предлагается попробовать ингаляционный легочный вазодилататор в качестве резервной терапии; если не наблюдается быстрого улучшения оксигенации, лечение должно быть приостановлено.	Слабая
38	Для взрослых с COVID-19 и гипоксемией, находящихся на ИВЛ, несмотря на оптимизацию вентиляции, предлагается использовать рекрутирующие маневры.	Слабая
39	При проведении рекрутирующих маневров не рекомендуется применять	Настоятельная

	ступенчатый метод (инкрементный ПДКВ) рекрутирующего маневра.	
40	Для взрослых пациентов с COVID-19 и рефрактерной гипоксемией, находящихся на ИВЛ, несмотря на оптимизацию вентиляции, использование спасательной терапии и ИВЛ в положении лежа на животе, предлагается использование вено-венозную ЭКМО, если есть возможность, или направление пациента в центр ЭКМО. Примечание: из-за ресурсоемкого характера ЭКМО, а также потребности в опытных центрах, медицинских работниках и необходимой инфраструктуре, ЭКМО следует рассматривать только для тщательно отобранных пациентов с COVID-19 и тяжелыми ОРДС.	Слабая
	Терапия	
41	Для взрослых с COVID-19 и дыхательной недостаточностью (без ОРДС), находящихся на ИВЛ, предлагается отказаться от постоянного применения системных кортикоステроидов.	Слабая
42	Для взрослых с COVID-19 и ОРДС , находящихся на ИВЛ, предлагается использовать системные кортикостероиды. Примечание: большинство членов группы поддерживают данную рекомендацию (т. е. предлагают) использовать стероиды для самых тяжелых пациентов с COVID-19 и ОРДС. Однако из-за очень низкого качества доказательств некоторые эксперты группы предпочли не выносить рекомендации до тех пор, пока не будут получены более качественные доказательства.	Слабая
43	Для пациентов с COVID-19 и дыхательной недостаточностью, находящихся на ИВЛ, предлагается использовать эмпирические антимикробные/антибактериальные средства. Примечание: если лечащая команда инициирует применение эмпирических противомикробных препаратов, необходимо ежедневно проводить оценку дезэскалационной терапии и повторно оценивать продолжительность терапии, а также спектр охвата на основе результатов бактериологического исследования и клинического статуса пациента.	Слабая
44	Для критически больных взрослых с COVID-19, у которых развивается лихорадка, предлагается использовать ацетаминофен/парацетамол для контроля температуры.	Слабая
45	Для тяжелобольных взрослых с COVID-19 предлагается отказаться от рутинного применения внутривенных иммуноглобулинов.	Слабая
46	Для тяжелобольных взрослых с COVID-19 предлагается отказаться от рутинного применения реконвалесцентной плазмы.	Слабая
47.1	Для тяжелобольных взрослых с COVID-19 рекомендуется отказаться от рутинного применения Лопинавира/Ритонавира.	Слабая
47.2	Нет достаточных доказательств для вынесения рекомендации по применению других противовирусных препаратов для тяжелобольных взрослых с COVID-19.	Нет рекомендаций
48	Нет достаточных данных для вынесения рекомендации по применению рекомбинантных ИФ-β, отдельно или в комбинации с противовирусными препаратами для тяжелобольных взрослых с COVID-19.	Нет рекомендаций
49	Нет достаточных доказательств для вынесения рекомендации по применению хлорохина или гидроксихлорохина для тяжелобольных взрослых с COVID-19.	Нет рекомендаций

50	Нет достаточных доказательств для вынесения рекомендации по применению других Тоцилизумаба для тяжелобольных взрослых с COVID-19.	Нет рекомендаций
----	--	------------------

Таблица 3. Эпидемиологические характеристики в последних отчетах о COVID-19.

Исследование	Количество	Прием в отделение интенсивной терапии	Повреждение миокарда	Шок	Неинвазивная вентиляция с положительным давлением	Инвазивная принудительная вентиляция	Частота летальных исходов
Хуан и др. [44]	41	32%	12%	7%	24%	5%	15%
Чен и др. [65]	99	23%	-	4%	13%	4%	11%
Ван и др. [43]	138	26%	7%	9%	11%	12%	-
Гуан и др. [1]	1099	-	-	1%	5.1%	2.3%	1%
Янг и др. [42]	52	100%	23%	35%	55.8%	42.3%	62%
Чжоу и др. [45]	191	26%	17%	20%	14%	17%	28%

Методология

Рисунок П1. Алгоритм использования косвенных доказательств

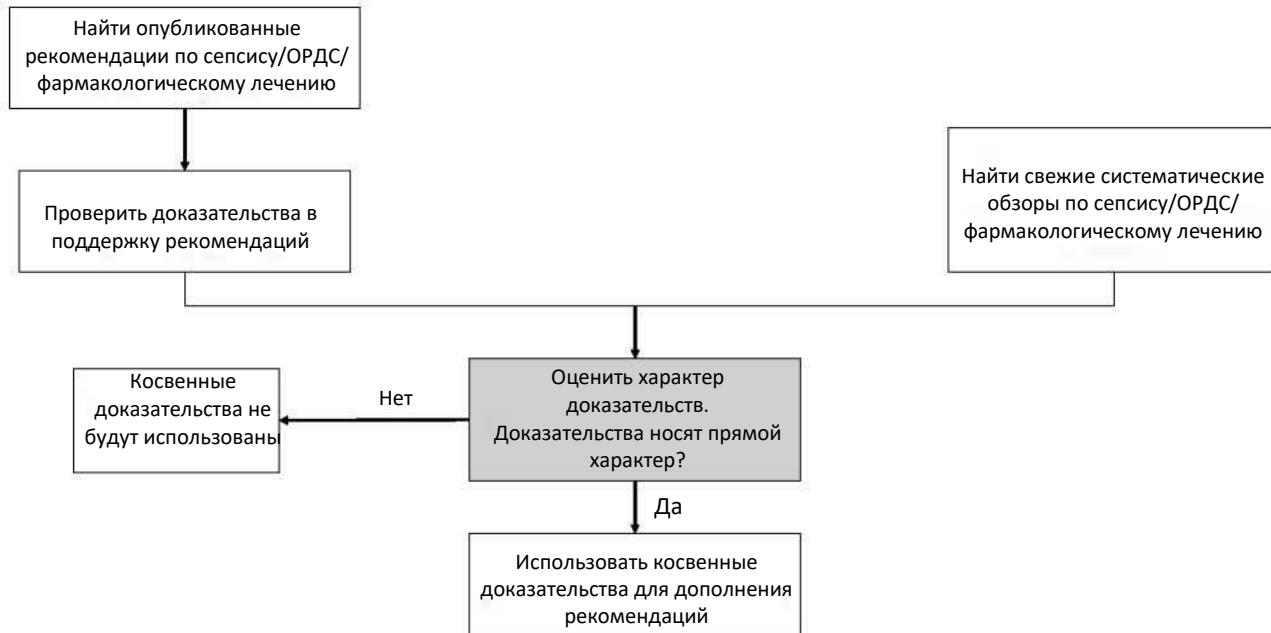


Рисунок П2. Алгоритм взаимодействия между косвенностью и качеством доказательств

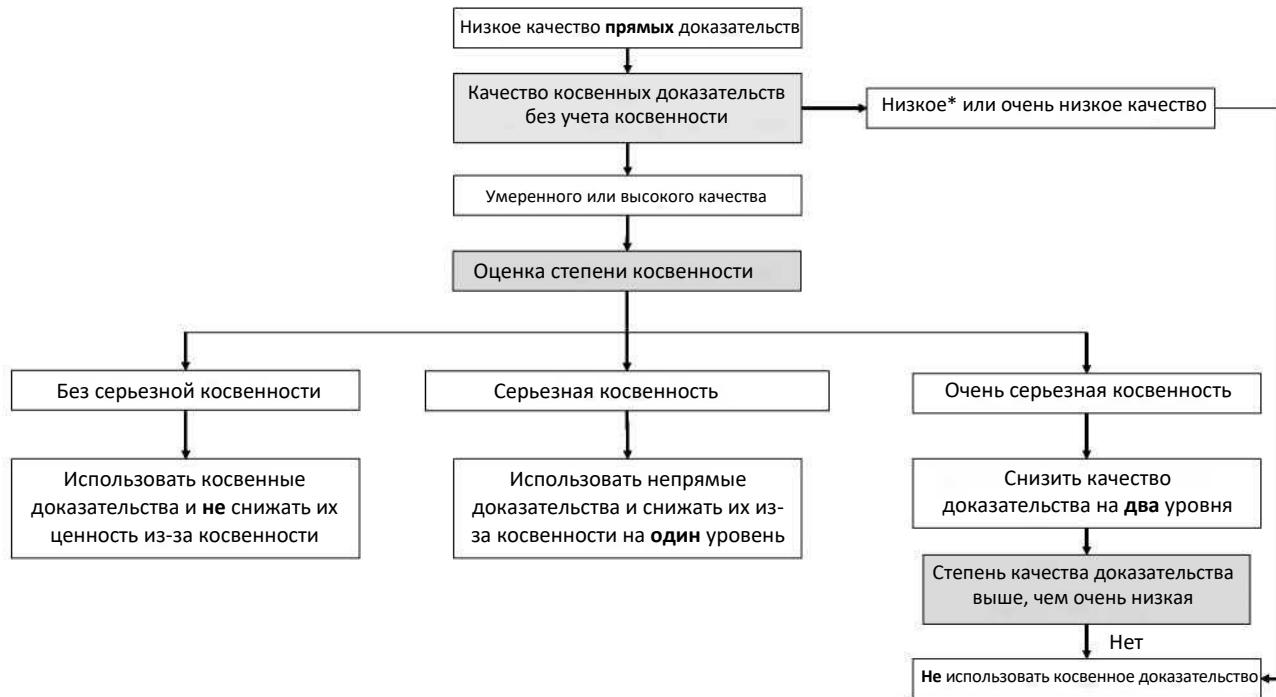
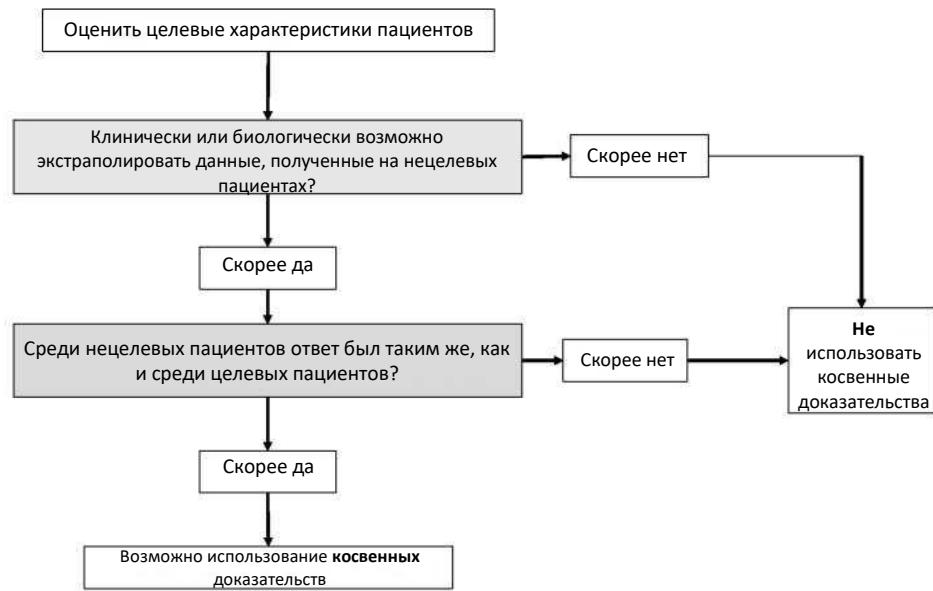


Рисунок П3. Оценка нецелевых пациентов



Вопросы по инфекционному контролю

Таблица П1. Вопросы ПВСИ: Рекомендация 1

Рекомендуется использовать респираторные маски или хирургические/медицинские маски медицинским работникам, выполняющих аэrozольные процедуры с пациентами с COVID-19?			
Пациенты	Вмешательство	Сравнение	Исход
Медицинские работники, выполняющие аэrozольные процедуры	Респираторные маски (N95, FFP2 или эквивалент)	Хирургические/медицинские маски	1. Распространение болезни

Таблица П2. Вопросы ПВСИ: Рекомендация 2

В палатах интенсивной терапии рекомендуется обеспечить давление ниже атмосферного при проведении медицинскими работниками, выполняющих аэrozольные процедуры с пациентами с COVID-19?			
Пациенты	Вмешательство	Сравнение	Исход
Медицинские работники, выполняющие аэrozольные процедуры	Палата с давлением ниже атмосферного	Обычная палата	1. Распространение болезни

Таблица П3. Вопросы ПВСИ: Рекомендация 3

Медицинским работникам, ухаживающим за пациентами с COVID-19, не находящимися на искусственной вентиляции легких , рекомендуется использовать респираторные маски или хирургические/медицинские маски?			
Пациенты	Вмешательство	Сравнение	Исход
Медицинские работники, ухаживающие за пациентами с COVID-19, не находящиеся на искусственной вентиляции легких (например, НИВПД, перемежающаяся принудительная вентиляция или ВПНК)	Респираторные маски	Хирургические/медицинские маски	1. Распространение болезни

Клиническое руководство Кампании «Пережить сепсис» для пациентов с COVID-19
Приложение

Таблица П4. Вопросы ПВСИ: Рекомендация 4

Рекомендуется использовать респираторные маски или хирургические/медицинские маски медицинским работникам, выполняющим процедуры, не сопровождающиеся образованием аэрозоля, с пациентами с COVID-19, находящимися на искусственной вентиляции легких?			
Пациенты	Вмешательство	Сравнение	Исход
Медицинские работники, выполняющие процедуры, не сопровождающиеся образованием аэрозоля	Респираторные маски	Хирургические/медицинские маски	1. Распространение болезни

Таблица П5. Вопросы ПВСИ: Рекомендация 5-6

Рекомендуется использовать метод видеоларингоскопии или прямой ларингоскопии при эндотрахеальной интубации пациентов с COVID-19?			
Пациенты	Вмешательство	Сравнение	Исход
Медицинские работники, выполняющие эндотрахеальную интубацию	Видеоларингоскопия	Прямая ларингоскопия	1. Распространение болезни

Обобщение фактических данных по инфекционному контролю

Рисунок П4. Рекомендация 3: N95 или хирургическая маска. Лабораторно подтвержденная инфекция гриппа



Рисунок П5. Рекомендация 3: N95 или хирургическая маска. Лабораторно подтвержденная респираторная инфекция

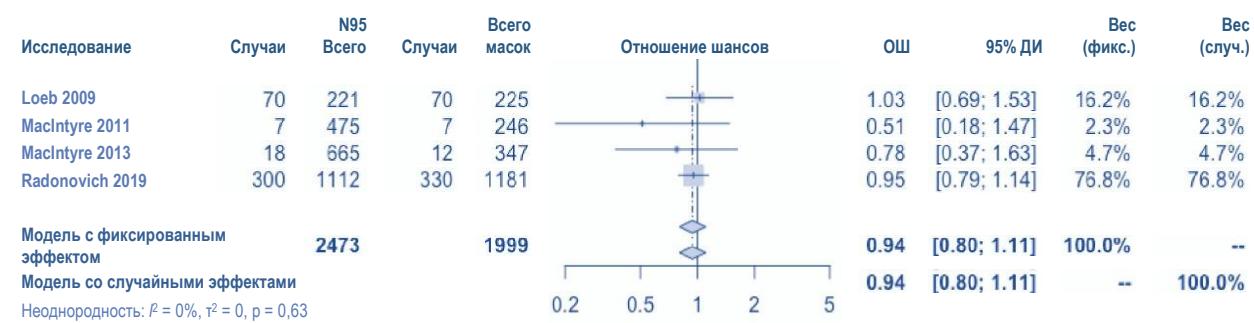
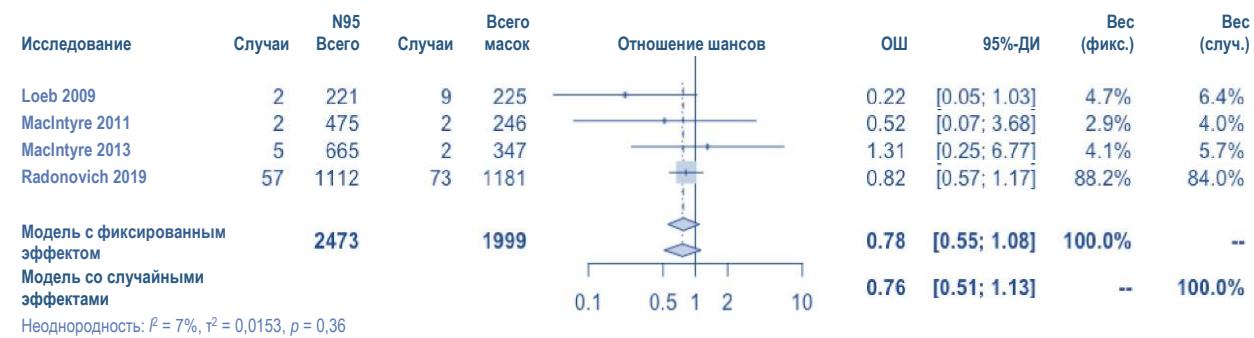


Рисунок П6. Рекомендация 3: N95 или хирургическая маска. Гриппоподобное заболевание



Клиническое руководство Кампании «Пережить сепсис» для пациентов с COVID-19
Приложение

Таблица П6. Рекомендация 3: Профиль доказательства

Исход	Количество участников (исследований)	Относительный эффект (95% ДИ)	Надежность доказательства (СТЕПЕНЬ)
Лабораторно подтвержденный грипп	(4 РКИ)	ОШ 1,08 (0,84-1,38)	НИЗКАЯ
Лабораторно подтвержденные респираторные инфекции	(4 РКИ)	ОШ 0,94 (0,80-1,11)	НИЗКАЯ
Гриппоподобное заболевание	(4 РКИ)	ОШ 0,76 (0,51-1,13)	НИЗКАЯ
Клинические респираторные инфекции	(3 РКИ)	ОШ 0,67 (0,44-1,02)	ОЧЕНЬ НИЗКАЯ

Лабораторная диагностика и вопросы по образцам для анализа

Таблица П7. Вопросы ПВСИ: Рекомендация 7.1

У пациентов с подозрением на COVID-19, находящихся на искусственной вентиляции легких, необходимо производить забор образцов в верхних или нижних отделах дыхательной системы?

Пациенты	Вмешательство	Сравнение	Исход
Взрослые пациенты с подозрением на COVID-19, находящиеся на искусственной вентиляции легких	Взятие образцов из верхних отделов дыхательной системы	Образцы из нижних отделов дыхательной системы	1. Диагностическая точность 2. Вред пациенту 3. Риск инфицирования для медицинского работника

Таблица П8. Вопросы ПВСИ: Рекомендация 7.2

У пациентов с подозрением на COVID-19, находящихся на искусственной вентиляции легких, необходимо отправлять на анализ образцы эндотрахеального аспираата или бронхоскопии?

Пациенты	Вмешательство	Сравнение	Исход
Взрослые пациенты с подозрением на COVID-19, находящиеся на искусственной вентиляции легких	Взятие эндотрахеального аспираата	Образцы бронхоскопии	1. Диагностическая точность 2. Вред пациенту 3. Риск инфицирования для медицинского работника

Вопросы по гемодинамике:

Таблица П9. Вопросы ПВСИ: Рекомендация 8

У взрослых пациентов с COVID-19 и шоком необходимо оценивать ответ на инфузионную терапию по динамическим или статическим параметрам?			
Пациенты	Вмешательство	Сравнение	Исход
Взрослые пациенты с COVID-19 и шоком	Динамические показатели	Статические показатели	<ol style="list-style-type: none">Летальный исходПродолжительность пребывания в ОИТДлительность механической вентиляции

Таблица П10. Вопросы ПВСИ: Рекомендация 9

У взрослых пациентов с COVID-19 и шоком необходимо применять консервативную (ограничивающую жидкость) или либеральную стратегию лечения?			
Пациенты	Вмешательство	Сравнение	Исход
Взрослые пациенты с COVID-19 и шоком	Консервативная стратегия	Либеральная стратегия	<ol style="list-style-type: none">Летальный исходСерьезные нежелательные явленияДни без искусственной вентиляцииДлительность пребывания в ОИТ

Таблица П11. Вопросы ПВСИ: Рекомендация 10

Взрослым пациентам с COVID-19 и шоком необходимо назначать внутривенно кристаллоиды или коллоиды для инфузионной реанимации?			
Пациенты	Вмешательство	Сравнение	Исход
Взрослые пациенты с COVID-19 и шоком	Кристаллоиды внутривенно	Коллоиды внутривенно	<ol style="list-style-type: none">Летальный исходСерьезные нежелательные явления

Клиническое руководство Кампании «Пережить сепсис» для пациентов с COVID-19
Приложение

Таблица П12. Вопросы ПВСИ: Рекомендация 11

Взрослым пациентам с COVID-19 и шоком необходимо назначать буферные/сбалансированные кристаллоиды или несбалансированные кристаллоиды для инфузионной реанимации?			
Пациенты	Вмешательство	Сравнение	Исход
Взрослые пациенты с COVID-19 и шоком	Буферные/сбалансированные кристаллоиды	Несбалансированные кристаллоиды	<ol style="list-style-type: none">Летальный исходСерьезные нежелательные явления

Таблица П13. Вопросы ПВСИ: Рекомендация 12

Взрослым пациентам с COVID-19 и шоком необходимо назначать гидроксиэтилкрахмалы для инфузионной реанимации?			
Пациенты	Вмешательство	Сравнение	Исход
Взрослые пациенты с COVID-19 и шоком	Гидроксиэтилкрахмалы	Кристаллоиды	<ol style="list-style-type: none">Летальный исходЗаместительная почечная терапияПереливание крови

Таблица П14. Вопросы ПВСИ: Рекомендация 13

Взрослым пациентам с COVID-19 и шоком необходимо назначать желатины для инфузионной реанимации?			
Пациенты	Вмешательство	Сравнение	Исход
Взрослые пациенты с COVID-19 и шоком	Желатины	Кристаллоиды	<ol style="list-style-type: none">Летальный исход

Клиническое руководство Кампании «Пережить сепсис» для пациентов с COVID-19
Приложение

Таблица П15. Вопросы ПВСИ: Рекомендация 14

Взрослым пациентам с COVID-19 и шоком необходимо назначать декстраны для инфузионной реанимации?			
Пациенты	Вмешательство	Сравнение	Исход
Взрослые пациенты с COVID-19 и шоком	Декстраны	Кристаллоиды	<ol style="list-style-type: none">1. Летальный исход2. Переливание крови

Таблица П16. Вопросы ПВСИ: Рекомендация 15

Взрослым пациентам с COVID-19 и шоком необходимо назначать альбумины для инфузионной реанимации?			
Пациенты	Вмешательство	Сравнение	Исход
Взрослые пациенты с COVID-19 и шоком	Альбумины	Кристаллоиды	<ol style="list-style-type: none">1. Летальный исход2. Заместительная почечная терапия3. Переливание крови

Таблица П17. Вопросы ПВСИ: Рекомендация 16

Взрослым пациентам с COVID-19 и шоком необходимо назначать норадреналин или другие вазоактивные препараты терапии первой линии?			
Пациенты	Вмешательство	Сравнение	Исход
Взрослые пациенты с COVID-19 и шоком	Норадреналин	Другие вазоактивные препараты	<ol style="list-style-type: none">1. Летальный исход2. Серьезные нежелательные явления

Клиническое руководство Кампании «Пережить сепсис» для пациентов с COVID-19
Приложение

Таблица П18. Вопросы ПВСИ: Рекомендация 17

Взрослым пациентам с COVID-19 и шоком необходимо назначать вазопрессин или адреналин, если нет норадреналина?			
Пациенты	Вмешательство	Сравнение	Исход
Взрослые пациенты с COVID-19 и шоком	Вазопрессин	Адреналин	<ul style="list-style-type: none">1. Летальный исход2. Серьезные нежелательные явления

Таблица П19. Вопросы ПВСИ: Рекомендация 18

Взрослым пациентам с COVID-19 и шоком необходимо назначать дофамин или норадреналин?			
Пациенты	Вмешательство	Сравнение	Исход
Взрослые пациенты с COVID-19 и шоком	Дофамин	Норадреналин	<ul style="list-style-type: none">1. Летальный исход2. Аритмия

Таблица П20. Вопросы ПВСИ: Рекомендация 19

Взрослым пациентам с COVID-19 и шоком необходимо дополнительно назначать вазопрессин в качестве терапии второй линии или титровать норадреналин, если значения среднего АД не достигаются после введения норадреналина?			
Пациенты	Вмешательство	Сравнение	Исход
Взрослые пациенты с COVID-19 и шоком	Вазопрессин	Норадреналин	<ul style="list-style-type: none">1. Летальный исход2. Фибрилляция предсердий3. Дигитальная ишемия

Клиническое руководство Кампании «Пережить сепсис» для пациентов с COVID-19
Приложение

Таблица П21. Вопросы ПВСИ: Рекомендация 20

Взрослым пациентам с COVID-19 и шоком необходимо титровать вазоактивные препараты до достижения среднего АД 60-65 мм рт. ст. или до более высоких целевых значений среднего АД?			
Пациенты	Вмешательство	Сравнение	Исход
Взрослые пациенты с COVID-19 и шоком	Среднее АД 60-65 мм рт. ст.	Среднее АД >65 мм рт.ст.	<ol style="list-style-type: none">Летальный исходАритмияПовреждение миокардаИшемия конечностей

Таблица П22. Вопросы ПВСИ: Рекомендация 21

Взрослым пациентам с COVID-19 и шоком с признаками дисфункции сердца и персистирующей недостаточной перфузии, развивающихся даже на фоне инфузионной реанимации и введения норадреналина, необходимо дополнительно вводить добутамин или увеличивать дозу норадреналина?			
Пациенты	Вмешательство	Сравнение	Исход
Взрослые пациенты с COVID-19 и шоком с признаками дисфункции сердца и персистирующей недостаточной перфузии, развивающихся даже на фоне инфузионной реанимации и введения норадреналина	Добутамин	Без добутамина	<ol style="list-style-type: none">Летальный исходСерьезные нежелательные явления

Таблица П23. Вопросы ПВСИ: Рекомендация 22

Взрослым пациентам с COVID-19 и рефрактерным шоком необходимо назначать терапию кортикоステроидами в низких дозах или нет?			
Пациенты	Вмешательство	Сравнение	Исход
Взрослые пациенты с COVID-19 и рефрактерным шоком	Кортикостероиды в низких дозах	Без кортикостероидов в низких дозах	<ol style="list-style-type: none">Летальный исходСерьезные нежелательные явления

Обобщение фактических данных по обеспечению гемодинамики

Таблица П23. Рекомендация 9. Профиль доказательства: консервативная терапия или либеральная инфузционная терапия

Исход	Количество участников (исследований)	Относительный эффект (95% ДИ)	Надежность доказательства
Общая смертность	637 (9 РКИ)	ОР 0,87 (0,69-1,10)	ОЧЕНЬ НИЗКАЯ
Серьезные нежелательные явления	637 (9 РКИ)	ОР 0,91 (0,78-1,05)	ОЧЕНЬ НИЗКАЯ

Meyhoff TS, Møller MH, Hjortrup PB, Cronhjort M, Perner A, Wetterslev J. Lower versus higher fluid volumes during initial management of sepsis - a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. Chest. 2020 Jan 23. pii: S0012-3692(20)30123-9. doi: 10.1016/j.chest.2019.11.050.
[Epub ahead of print] PubMed PMID: 31982391.

**Таблица П24. Профиль доказательства: Рекомендация 11:
буферные/сбалансированные кристаллоиды или несбалансированные кристаллоиды**

Исход	Количество участников (исследований)	Относительный эффект (95% ДИ)	Надежность доказательства
Больничная смертность	19664 (14 РКИ)	ОШ 0,91 (0,83-1,01)	ВЫСОКАЯ
Острое повреждение почек	18701 (9 РКИ)	ОР 0,91 (0,78-1,05)	НИЗКАЯ

Antequera Martín AM, Barea Mendoza JA, Muriel A, Sáez I, Chico-Fernández M, Estrada-Lorenzo JM, Plana MN. Buffered solutions versus 0.9% saline for resuscitation in critically ill adults and children. Cochrane Database Syst Rev. 2019 Jul 19;7:CD012247. doi: 10.1002/14651858.CD012247.pub2. PubMed PMID: 31334842; PubMed Central PMCID: PMC6647932.

Клиническое руководство Кампании «Пережить сепсис» для пациентов с COVID-19
Приложение

Таблица П25. Профиль доказательства: Рекомендация 12: кристаллоиды или гидроксиэтиловые крахмалы

Исход	Количество участников (исследований)	Относительный эффект (95% ДИ)	Надежность доказательства
Общая смертность (конец наблюдения)	11177 (24 РКИ)	ОР 0,97 (0,86-1,09)	УМЕРЕННАЯ
Общая смертность (в течение 90 дней)	10415 (15 РКИ)	ОР 1,01 (0,90-1,14)	УМЕРЕННАЯ
Общая смертность (в течение 30 дней)	10135 (11 РКИ)	ОР 0,99 (0,90-1,09)	УМЕРЕННАЯ
Заместительная почечная терапия	8527 (9 РКИ)	ОР 1,30 (1,14-1,48)	УМЕРЕННАЯ
Переливание крови	1917 (8 РКИ)	ОР 1,19 (1,02-1,39)	УМЕРЕННАЯ

Lewis SR, Pritchard MW, Evans DJ, Butler AR, Alderson P, Smith AF, Roberts I. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill people. Cochrane Database Syst Rev. 2018 Aug 3;8:CD000567. doi: 10.1002/14651858.CD000567.pub7. PubMed PMID: 30073665; PubMed Central PMCID: PMC6513027.

Клиническое руководство Кампании «Пережить сепсис» для пациентов с COVID-19
Приложение

Таблица П26. Профиль доказательства: Рекомендация 13: кристаллоиды или желатины

Исход	Количество участников (исследований)	Относительный эффект (95% ДИ)	Надежность доказательства
Общая смертность (конец наблюдения)	1698 (6 РКИ)	ОР 0,89 (0,74-1,08)	НИЗКАЯ
Общая смертность (в течение 90 дней)	1388 (1 РКИ)	ОР 0,89 (0,73-1,09)	НИЗКАЯ
Общая смертность (в течение 30 дней)	1388 (1 РКИ)	ОР 0,92 (0,74-1,16)	НИЗКАЯ

Lewis SR, Pritchard MW, Evans DJ, Butler AR, Alderson P, Smith AF, Roberts I. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill people. Cochrane Database Syst Rev. 2018 Aug 3;8:CD000567. doi: 10.1002/14651858.CD000567.pub7. PubMed PMID: 30073665; PubMed Central PMCID: PMC6513027.

Клиническое руководство Кампании «Пережить сепсис» для пациентов с COVID-19
Приложение

Таблица П27. Профиль доказательства: Рекомендация 14: кристаллоиды или декстрыны

Исход	Количество участников (исследований)	Относительный эффект (95% ДИ)	Надежность доказательства
Общая смертность (конец наблюдения)	4736 (19 РКИ)	ОР 0,99 (0,88-1,11)	УМЕРЕННАЯ
Общая смертность (в течение 90 дней)	3353 (10 РКИ)	ОР 0,99 (0,87-1,12)	УМЕРЕННАЯ
Переливание крови	1272 (3 РКИ)	ОР 0,92 (0,7-1,10)	ОЧЕНЬ НИЗКАЯ

Lewis SR, Pritchard MW, Evans DJ, Butler AR, Alderson P, Smith AF, Roberts I. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill people. Cochrane Database Syst Rev. 2018 Aug 3;8:CD000567. doi: 10.1002/14651858.CD000567.pub7. PubMed PMID: 30073665; PubMed Central PMCID: PMC6513027.

Таблица П28. Профиль доказательства: Рекомендация 15: кристаллоиды или альбумин

Исход	Количество участников (исследований)	Относительный эффект (95% ДИ)	Надежность доказательства
Общая смертность (конец наблюдения)	13047 (20 РКИ)	ОР 0,98 (0,92-1,06)	УМЕРЕННАЯ
Общая смертность (в течение 90 дней)	12492 (10 РКИ)	ОР 0,98 (0,92-1,04)	УМЕРЕННАЯ
Общая смертность (в течение 30 дней)	12506 (10 РКИ)	ОР 0,99 (0,93-1,06)	УМЕРЕННАЯ
Заместительная почечная терапия	290 (2 РКИ)	ОР 1,11 (0,96-1,27)	ОЧЕНЬ НИЗКАЯ
Переливание крови	1917 (3 РКИ)	ОР 1,31 (0,95-1,80)	ОЧЕНЬ НИЗКАЯ

Lewis SR, Pritchard MW, Evans DJ, Butler AR, Alderson P, Smith AF, Roberts I. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill people. Cochrane Database Syst Rev. 2018 Aug 3;8:CD000567. doi: 10.1002/14651858.CD000567.pub7. PubMed PMID: 30073665; PubMed Central PMCID: PMC6513027.

Клиническое руководство Кампании «Пережить сепсис» для пациентов с COVID-19
Приложение

Таблица П29. Профиль доказательства: Рекомендация 18: норадреналин или дофамин

Исход	Количество участников (исследований)	Относительный эффект (95% ДИ)	Надежность доказательства
Общая смертность (конец наблюдения)	1400 (6 РКИ)	ОР 1,07 (0,99-1,16)	ВЫСОКАЯ
Аритмия	1931 (2 РКИ)	ОР 2,34 (1,46-3,78)	ВЫСОКАЯ

Gamper G, Havel C, Arrich J, Losert H, Pace NL, Müllner M, Herkner H. Vasopressors for hypotensive shock. Cochrane Database Syst Rev. 2016 Feb 15;2:CD003709. doi: 10.1002/14651858.CD003709.pub4. Review. PubMed PMID: 26878401; PubMed Central PMCID: PMC6516856.

Клиническое руководство Кампании «Пережить сепсис» для пациентов с COVID-19
Приложение

Таблица П30. Профиль доказательства: Рекомендация 19: дополнительное назначение вазопрессина или продолжение введения норадреналина

Исход	Количество участников (исследований)	Относительный эффект (95% ДИ)	Надежность доказательства
Общая смертность (конец наблюдения)	3430 (18 РКИ)	ОР 0,91 (0,85-0,99)	НИЗКАЯ
Фибрилляция предсердий	1358 (13 РКИ)	ОР 0,77 (0,67-0,88)	ВЫСОКАЯ
Дигитальная ишемия	2489 (10 РКИ)	ОР 2,56 (1,24-5,25)	УМЕРЕННАЯ

Honarmand K, Um KJ, Belley-Côté EP, Alhazzani W, Farley C, Fernando SM, Fiest K, Grey D, Hajdini E, Herridge M, Hrymak C, Møller MH, Kanji S, Lamontagne F, Lauzier F, Mehta S, Paunovic B, Singal R, Tsang JL, Wynne C, Rochwerg B. Canadian Critical Care Society clinical practice guideline: The use of vasopressin and vasopressin analogues in critically ill adults with distributive shock. Can J Anaesth. 2020 Mar;67(3):369-376. doi: 10.1007/s12630-019-01546-x. Epub 2019 Dec 3. PubMed PMID: 31797234.

Клиническое руководство Кампании «Пережить сепсис» для пациентов с COVID-19
Приложение

Таблица ПЗ1. Профиль доказательства: Рекомендация 20: более высокие или более низкие целевые значения среднего АД

Исход	Количество участников (исследований)	Относительный эффект (95% ДИ)	Надежность доказательства
Смертность в течение 28 дней	894 (2 РКИ)	ОШ 1,15 (0,87-1,52)	НИЗКАЯ
Смертность в течение 90 дней	894 (2 РКИ)	ОШ 1,08 (0,84-1,44)	НИЗКАЯ
Наджелудочковая аритмия	894 (2 РКИ)	ОШ 2,50 (1,35-4,77)	УМЕРЕННАЯ
Повреждение миокарда	894 (2 РКИ)	ОШ 1,47 (0,64-3,56)	НИЗКАЯ
Ишемия конечностей	894 (2 РКИ)	ОШ 0,92 (0,36-2,10)	НИЗКАЯ

Клиническое руководство Кампании «Пережить сепсис» для пациентов с COVID-19
Приложение

Таблица П32. Профиль доказательства: Рекомендация 22: назначение или не назначение терапии кортикоидами пациентам с шоком

Исход	Количество участников (исследований)	Относительный эффект (95% ДИ)	Надежность доказательства
Смертность в краткосрочном периоде (<90 дней)	7297 (22 РКИ)	ОР 0,96 (0,91-1,02)	ВЫСОКАЯ
Смертность в долгосрочном периоде (>90 дней)	5667 (5 РКИ)	ОР 0,96 (0,90-1,02)	УМЕРЕННАЯ
Серьезные нежелательные явления	5908 (10 РКИ)	ОР 0,98 (0,90-1,08)	НИЗКАЯ

Вопросы по вентиляции легких:

Таблица П33. Вопросы ПВСИ: Рекомендации 23-24

Какая кислородная терапия необходима взрослым пациентам с COVID-19 с развивающейся дыхательной недостаточностью?			
Пациенты	Вмешательство	Сравнение	Исход
Взрослые пациенты с COVID-19 с развивающейся дыхательной недостаточностью	Консервативная кислородная терапия	Либеральная кислородная терапия	1. Летальный исход

Таблица П34. Вопросы ПВСИ: Рекомендация 25

Взрослым пациентам с COVID-19 с развивающейся дыхательной недостаточностью рекомендуется применение высокопоточной назальной канюли (ВПНК) или традиционного кислорода?			
Пациенты	Вмешательство	Сравнение	Исход
Взрослые пациенты с COVID-19 с развивающейся дыхательной недостаточностью	Высокопоточная назальная канюля (ВПНК)	Традиционный кислород	1. Летальный исход 2. Инвазивная вентиляция легких 3. Комфорт пациента

Таблица П35. Вопросы ПВСИ: Рекомендация 26

Взрослым пациентам с COVID-19 с развивающейся дыхательной недостаточностью необходима неинвазивная вентиляция с положительным давлением (НИВПД) или высокопоточная назальная канюля (ВПНК)?			
Пациенты	Вмешательство	Сравнение	Исход
Взрослые пациенты с COVID-19 с развивающейся дыхательной недостаточностью	НИВПД	ВПНК	1. Летальный исход 2. Инвазивная вентиляция легких 3. Комфорт пациента

Клиническое руководство Кампании «Пережить сепсис» для пациентов с COVID-19
Приложение

Таблица П36. Вопросы ПВСИ: Рекомендации 30-31

Взрослым пациентам с COVID-19 с развивающейся дыхательной недостаточностью необходима вентиляция легких в защитном режиме или в режиме повышенного дыхательного объема?			
Пациенты	Вмешательство	Сравнение	Исход
Взрослые пациенты с COVID-19 с развивающейся дыхательной недостаточностью	Низкий дыхательный объем (защитный режим)	Высокий дыхательный объем	1. Летальный исход 2. Баротравма

Таблица П37. Вопросы ПВСИ: Рекомендация 32

Взрослым пациентам с COVID-19 и ОРДС средней или тяжелой степени необходима вентиляция легких с высоким или низким положительным давлением в конце выдоха?			
Пациенты	Вмешательство	Сравнение	Исход
Взрослые пациенты с COVID-19 и ОРДС средней или тяжелой степени	Высокое положительное давление в конце выдоха	Низкое положительное давление в конце выдоха	1. Летальный исход 2. Баротравма

Таблица П38. Вопросы ПВСИ: Рекомендация 34

Взрослым пациентам с COVID-19 и ОРДС тяжелой степени необходимо осуществлять вентиляцию легких в положении пациента лежа на животе?			
Пациенты	Вмешательство	Сравнение	Исход
Взрослые пациенты с COVID-19 и ОРДС тяжелой степени	Вентиляция легких в положении пациента лежа на животе	Вентиляция легких в положении пациента лежа на спине	1. Летальный исход 2. Нежелательные явления

Клиническое руководство Кампании «Пережить сепсис» для пациентов с COVID-19
Приложение

Таблица П39. Вопросы ПВСИ: Рекомендация 35

Взрослым пациентам с COVID-19 и ОРДС средней или тяжелой степени необходима непрерывная инфузия или болясное введение миорелаксантов (блокаторов нервно-мышечной передачи)?			
Пациенты	Вмешательство	Сравнение	Исход
Взрослые пациенты с COVID-19 и ОРДС средней или тяжелой степени	Непрерывная инфузия	Полясное введение в случае необходимости	<ol style="list-style-type: none"> 1. Летальный исход 2. Баротравма 3. Синдромом мышечной слабости, приобретенной в палате интенсивной терапии

Таблица П40. Вопросы ПВСИ: Рекомендации 36-37

Помимо оптимизации вентиляции легких, взрослым пациентам с COVID-19, ОРДС и гипоксией рекомендуется назначение сосудорасширяющих ингаляций (оксид азота)?			
Пациенты	Вмешательство	Сравнение	Исход
Взрослые пациенты с COVID-19, ОРДС и гипоксией, получающие оптимизированную вентиляцию легких	Сосудорасширяющие ингаляции (оксид азота)	Стандартное лечение	<ol style="list-style-type: none"> 1. Летальный исход 2. Почечная недостаточность

Таблица П41. Вопросы ПВСИ: Рекомендации 38-39

Помимо оптимизации вентиляции легких, для взрослых пациентов с COVID-19, ОРДС и гипоксией рекомендуется использовать манёвр раскрытия альвеол?			
Пациенты	Вмешательство	Сравнение	Исход
Взрослые пациенты с COVID-19, ОРДС и гипоксией, получающие оптимизированную вентиляцию легких	Манёвр раскрытия альвеол	Без манёвра раскрытия альвеол	<ol style="list-style-type: none"> 1. Летальный исход 2. Кислородная терапия 3. Гемодинамические нарушения

Клиническое руководство Кампании «Пережить сепсис» для пациентов с COVID-19
Приложение

Таблица П42. Вопросы ПВСИ: Рекомендация 40

Помимо оптимизации вентиляции легких и назначения вспомогательной резервной терапии, взрослым пациентам с COVID-19, ОРДС и гипоксией рекомендуется назначение ЭКМО (экстракорпоральная мембранный оксигенация)?			
Пациенты	Вмешательство	Сравнение	Исход
Взрослые пациенты с COVID-19, ОРДС и гипоксией получающие оптимизированную вентиляцию легких и вспомогательную резервную терапию	Вено-венозная ЭКМО	Без вено-венозной ЭКМО	1. Летальный исход 2. Почечная недостаточность

Обобщение фактических данных по вентиляции легких

Таблица П43. Рекомендация 32: Профиль доказательства: Высокое или низкое положительное давление в конце выдоха для пациентов с ОРДС

Исход	Количество участников (исследований)	Относительный эффект (95% ДИ)	Надежность доказательства
Больничная смертность – с улучшенной оксигенацией до положительного давления в конце выдоха	2031 (6 РКИ)	ОР 0,87 (0,78-0,97)	УМЕРЕННАЯ
Больничная смертность – без улучшенной оксигенации до положительного давления в конце выдоха	1557 (2 РКИ)	ОР 1,08 (0,98-1,18)	УМЕРЕННАЯ
Баротравма – с улучшенной оксигенацией до положительного давления в конце выдоха	2089 (7 РКИ)	ОР 0,80 (0,48-1,35)	УМЕРЕННАЯ
Баротравма – без улучшенной оксигенации до положительного давления в конце выдоха	1559 (2 РКИ)	ОР 2,50 (1,64-3,79)	УМЕРЕННАЯ

Таблица П44. Рекомендация 34: вентиляция легких в положении пациента лежа на животе или лежа на спине

Исход	Количество участников (исследований)	Относительный эффект (95% ДИ)	Надежность доказательства
Смертность >12 часов в положении лежа на животе	1002 (5 РКИ)	ОР 0,71 (0,52-0,97)	УМЕРЕННАЯ
Смертность <12 часов в положении лежа на животе	1135 (3 РКИ)	ОР 1,04 (0,89-1,21)	УМЕРЕННАЯ
Смертность – ОРДС умеренной и тяжелой степени	1002 (5 РКИ)	ОР 0,71 (0,52-0,97)	УМЕРЕННАЯ
Смертность – Все случаи с ОРДС	1135 (3 РКИ)	ОР 1,04 (0,89-1,21)	УМЕРЕННАЯ
Случайное удаление ЦВК	635 (2 РКИ)	ОР 1,72 (0,43-6,84)	ОЧЕНЬ НИЗКАЯ
Пролежни	1087 (3 РКИ)	ОР 1,22 (1,06-1,41)	ВЫСОКАЯ
Осложнения со стороны дыхательных путей – Незапланированная экстубация	2067 (6 РКИ)	ОР 1,14 (0,78-1,67)	НИЗКАЯ

Клиническое руководство Кампании «Пережить сепсис» для пациентов с COVID-19
Приложение

Осложнения со стороны дыхательных путей – Закупорка эндотрахеальной трубы	1594 (3 РКИ)	ОР 1,76 (1,24-2,50)	УМЕРЕННАЯ
---	-----------------	-------------------------------	-----------

Таблица П45. Рекомендация 35: непрерывная инфузия или болясное введение нейромышечных блокаторов по необходимости пациентам с ОРДС

Исход	Количество участников (исследований)	Относительный эффект (95% ДИ)	Надежность доказательства
Больничная смертность - (глубокая седация в контрольной группе)	431 (3 РКИ)	ОР 0,72 (0,58-0,91)	НИЗКАЯ
Больничная смертность - (легкая седация в контрольной группе)	1006 (1 РКИ)	ОР 0,99 (0,86-1,15)	УМЕРЕННАЯ
Баротравма	1437 (4 РКИ)	ОР 0,55 (0,35-0,85)	УМЕРЕННАЯ
Синдромом мышечной слабости, приобретенной в палате интенсивной терапии	885 (4 РКИ)	ОР 1,16 (0,98-1,37)	УМЕРЕННАЯ

Таблица П46. Рекомендации 38-39: маневры по раскрытию альвеол или их отсутствие у пациентов с ОРДС

Исход	Количество участников (исследований)	Относительный эффект (95% ДИ)	Надежность доказательства
Больничная смертность	2544 (8 РКИ)	ОР 0,90 (0,78-1,04)	УМЕРЕННАЯ
Больничная смертность – Традиционные маневры по раскрытию альвеол	1345 (4 РКИ)	ОР 0,85 (0,75-0,97)	УМЕРЕННАЯ
Больничная смертность – Пошаговое раскрытие альвеол при помощи положительного давления в конце выдоха	1199 (4 РКИ)	ОР 1,06 (0,97-1,17)	УМЕРЕННАЯ
Смертность в течение 28 дней - Традиционные маневры по раскрытию альвеол	1346 (4 РКИ)	ОР 0,79 (0,64-0,96)	УМЕРЕННАЯ
Смертность в течение 28 дней - Традиционные маневры по раскрытию альвеол	1200 (4 РКИ)	ОР 1,12 (1,00-1,25)	УМЕРЕННАЯ
Баротравма	1407 (5 РКИ)	ОР 0,79 (0,46-1,37)	НИЗКАЯ

Клиническое руководство Кампании «Пережить сепсис» для пациентов с COVID-19
Приложение

Таблица П47. Рекомендации 40: применение или не применение В-В ЭКМО у пациентов с ОРДС

Исход	Количество участников (исследований)	Относительный эффект (95% ДИ)	Надежность доказательства
Смертность в течение 60 дней	429 (2 РКИ)	ОР 0,73 (0,57-0,92)	НИЗКАЯ
Кровотечение – обильное переливание крови	249 (1 РКИ)	ОР 3,02 (0,32-28,68)	НИЗКАЯ
Кровотечение – требуется переливание крови	249 (1 РКИ)	ОР 1,64 (1,17-2,31)	НИЗКАЯ

Вопросы по терапии

Таблица П48. Вопросы ПВСИ: Рекомендация 41

Взрослым пациентам с COVID-19 и развившейся дыхательной недостаточностью (**без ОРДС**), находящихся на искусственной вентиляции легких, рекомендовано назначение системных кортикоステроидов?

Пациенты	Вмешательство	Сравнение	Исход
Взрослые пациенты с COVID-19 и развившейся дыхательной недостаточностью (без ОРДС), находящихся на искусственной вентиляции легких	Системные кортикостероиды	Без системных кортикостероидов	<ol style="list-style-type: none">Летальный исходФункциональная недостаточность органовИнфекцияНейромышечная слабостьЖК кровотечениеГипергликемияВирусная нагрузка

Таблица П49. Вопросы ПВСИ: Рекомендация 42

Взрослым пациентам с COVID-19 и **ОРДС**, находящимся на искусственной вентиляции легких, рекомендовано назначение системных кортикостероидов?

Пациенты	Вмешательство	Сравнение	Исход
Взрослые пациенты с COVID-19 и ОРДС , находящиеся на искусственной вентиляции легких	Системные кортикостероиды	Без системных кортикостероидов	<ol style="list-style-type: none">Летальный исходФункциональная недостаточность органовИнфекцияНейромышечная слабостьЖК кровотечениеГипергликемияВирусная нагрузка

Клиническое руководство Кампании «Пережить сепсис» для пациентов с COVID-19
Приложение

Таблица П50. Вопросы ПВСИ: Рекомендация 43

Взрослым пациентам с COVID-19 и развивающейся дыхательной недостаточностью, находящихся на искусственной вентиляции легких, рекомендовано назначение эмпирической антибактериальной терапии?			
Пациенты	Вмешательство	Сравнение	Исход
Взрослые пациенты с COVID-19 и развивающейся дыхательной недостаточностью, находящиеся на искусственной вентиляции легких	Эмпирическая антибактериальная терапия	Отсутствие эмпирической антибактериальной терапии	<ol style="list-style-type: none">1. Летальный исход2. Нежелательные явления

Таблица П51. Вопросы ПВСИ: Рекомендация 44

Критическим взрослым пациентам с COVID-19 рекомендуется назначать жаропоникающую терапию?			
Пациенты	Вмешательство	Сравнение	Исход
Критические взрослые пациенты с COVID-19 и лихорадкой	Жаропоникающая терапия	Без жаропоникающей терапии	<ol style="list-style-type: none">1. Летальный исход2. Нежелательные явления3. Комфорт пациента4. Шок

Таблица П53. Вопросы ПВСИ: Рекомендация 45

Взрослым пациентам с COVID-19, находящимся на искусственной вентиляции легких, необходимо назначать в/в иммуноглобулины (ВВИГ)?			
Пациенты	Вмешательство	Сравнение	Исход
Взрослые пациенты с COVID-19, находящиеся на искусственной вентиляции легких	ВВИГ	Без ВВИГ	<ol style="list-style-type: none">1. Летальный исход2. Нежелательные явления

Клиническое руководство Кампании «Пережить сепсис» для пациентов с COVID-19
Приложение

Таблица П54. Вопросы ПВСИ: Рекомендация 46

Взрослым пациентам с COVID-19, находящимся на искусственной вентиляции легких, необходимо назначать реконвалесцентную плазму?			
Пациенты	Вмешательство	Сравнение	Исход
Взрослые пациенты с COVID-19, находящиеся на искусственной вентиляции легких	Реконвалесцентная плазма	Без реконвалесцентной плазмы	1. Летальный исход 2. Нежелательные явления

Таблица П55. Вопросы ПВСИ: Рекомендация 47

Критическим взрослым пациентам с COVID-19 необходимо назначать противовирусную терапию?			
Пациенты	Вмешательство	Сравнение	Исход
Критические пациенты с COVID-19	Противовирусная терапия	Без противовирусной терапии	1. Летальный исход 2. Нежелательные явления

Таблица П56. Вопросы ПВСИ: Рекомендация 48

Взрослым пациентам с COVID-19, находящимся на искусственной вентиляции легких, необходимо назначать препараты интерферона?			
Пациенты	Вмешательство	Сравнение	Исход
Взрослые пациенты с COVID-19, находящиеся на искусственной вентиляции легких	Интерферон	Без интерферона	1. Летальный исход 2. Нежелательные явления

Таблица П57. Вопросы ПВСИ: Рекомендация 49

Клиническое руководство Кампании «Пережить сепсис» для пациентов с COVID-19
Приложение

Критическим взрослым пациентам с COVID-19 необходимо назначать хлорохин?

Пациенты	Вмешательство	Сравнение	Исход
Критические взрослые пациенты с COVID-19	Хлорохин	Без хлорохина	<ol style="list-style-type: none">Летальный исходНежелательные явления

Обобщение фактических данных по терапии

Рисунок П7. Летальный исход: рекомендация 41: обсервационные исследования по вирусной пневмонии

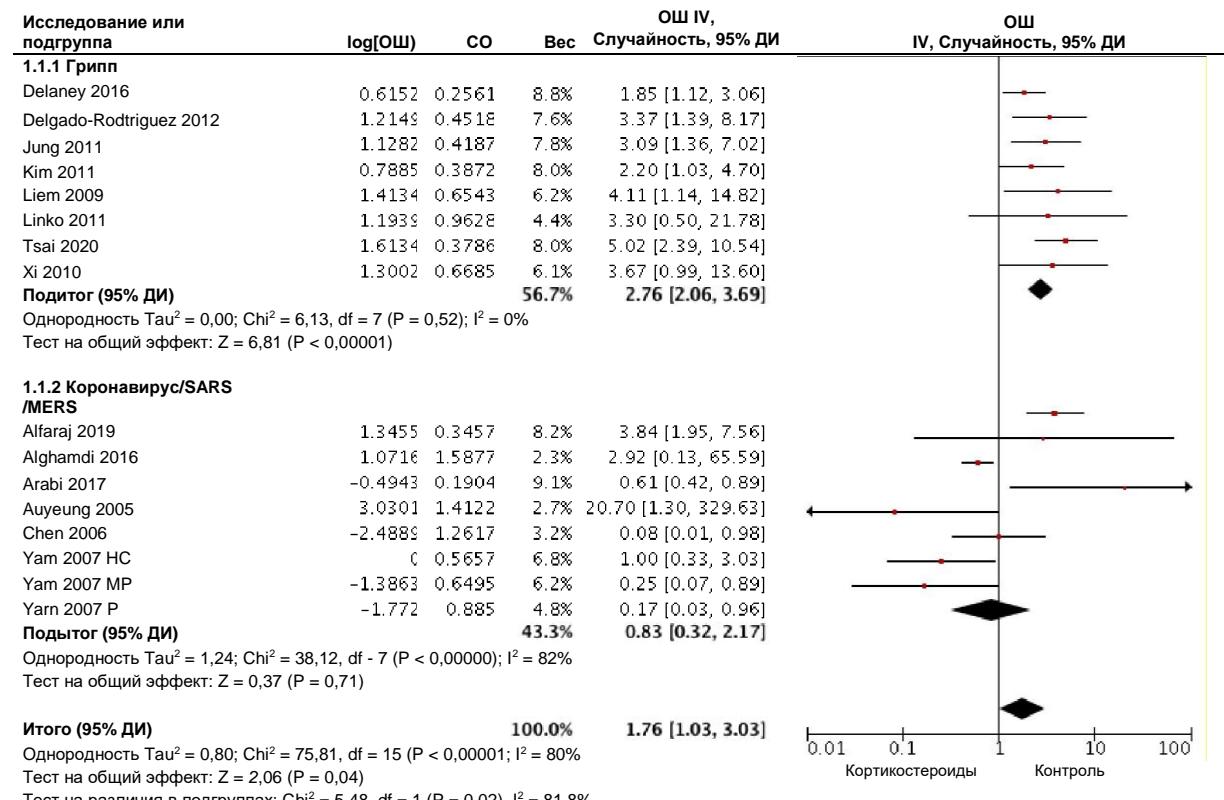


Таблица П58. Профиль доказательства: Рекомендация 41: Назначать или нет кортикостероиды пациентам с COVID-19 без ОРДС

Исход	Количество участников (исследований)	Относительный эффект (95% ДИ)	Надежность доказательства
Летальный исход (непрямое обсервационное исследование гриппа)	(8 обсервационных исследований)	ОШ 2,76 (2,06-3,69)	⊕○○○ ОЧЕНЬ НИЗКАЯ
Летальный исход (непрямое обсервационное исследование коронавирусов)	(8 обсервационных исследований)	ОШ 0,83 (0,32-2,17)	⊕○○○ ОЧЕНЬ НИЗКАЯ

Клиническое руководство Кампании «Пережить сепсис» для пациентов с COVID-19
Приложение

Рисунок П8. Летальный исход: Рекомендация 41: обсервационные исследования по ОРДС, вызванному вирусом

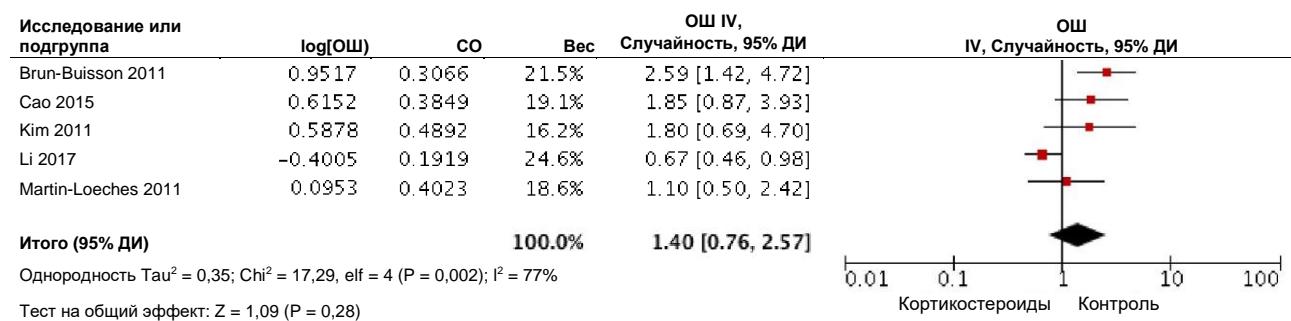


Рисунок П9. Летальный исход: рекомендация 41: РКИ по ОРДС (не специфичное к ОРДС, вызванного вирусом)

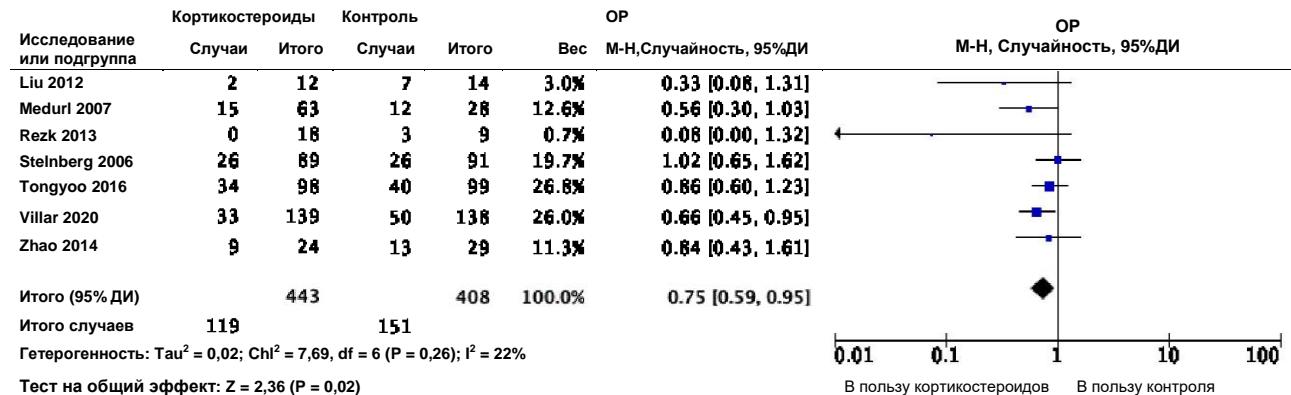


Таблица П59. Профиль доказательства: Рекомендация 42: назначать или нет кортикостероиды пациентам с COVID-19 с ОРДС

Исход	Количество участников (исследований)	Относительный эффект (95% ДИ)	Надежность доказательства (СТЕПЕНЬ)
Летальный исход (косвенные доказательства, полученные по результатам РКИ по ОРДС)	(7 РКИ)	ОР 0,75 (0,59-0,95)	НИЗКАЯ
Летальный исход (косвенные доказательства, полученные по результатам обсервационных исследований по ОРДС, вызванному гриппом)	(5 обсервационных исследований)	ОШ 1,40 (0,76-2,57)	ОЧЕНЬ НИЗКАЯ

Клиническое руководство Кампании «Пережить сепсис» для пациентов с COVID-19
Приложение

Летальный исход (прямые доказательства, полученные Wu et al.)	(1 обсервационное исследование)	ОР 0,38 (0,20-0,72)	ОЧЕНЬ НИЗКАЯ
---	---------------------------------	-------------------------------	---------------------

Таблица П60. Профиль доказательства: Рекомендация 47: назначать лопинавир/ритонавир или нет критическим пациентам с COVID-19

Исход	Количество участников (исследований)	Относительный эффект (95% ДИ)	Надежность доказательства (СТЕПЕНЬ)
Смертность в течение 28 дней	(1 РКИ)	РР -5,8% (-17,3-5,7)	НИЗКАЯ
Время до улучшения состояния	(1 РКИ)	СР 1,31 дней (0,95-1,80)	НИЗКАЯ

DISCLAIMER. The information contained herein is subject to change. The final version of the article will be published as soon as approved on ccmjournal.org.

Surviving Sepsis Campaign: Guidelines on the Management of Critically Ill Adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)

Waleed Alhazzani^{1,2}, Morten Hylander Møller^{3,4}, Yaseen M. Arabi⁵, Mark Loeb^{1,2}, Michelle Ng Gong⁶, Eddy Fan⁷, Simon Oczkowski^{1,2}, Mitchell M. Levy^{8,9}, Lennie Derde^{10,11}, Amy Dzierba¹², Bin Du¹³, Michael Aboodi⁶, Hannah Wunsch^{14,15}, Maurizio Cecconi^{16,17}, Younsuck Koh¹⁸, Daniel S. Chertow¹⁹, Kathryn Maitland²⁰, Fayez Alshamsi²¹, Emilie Belley-Cote^{1,22}, Massimiliano Greco^{16,17}, Matthew Laundy²³, Jill S. Morgan²⁴, Jozef Kesecioglu¹⁰, Allison McGeer²⁵, Leonard Mermel⁸, Manoj J. Mammen²⁶, Paul E. Alexander^{2,27}, Amy Arrington²⁸, John Centofanti²⁹, Giuseppe Citerio^{30,31}, Bandar Baw^{1,32}, Ziad A. Memish³³, Naomi Hammond^{34,35}, Frederick G. Hayden³⁶, Laura Evans³⁷, Andrew Rhodes³⁸

Affiliations

¹ Department of Medicine, McMaster University, Hamilton, Canada

² Department of Health Research Methods, Evidence, and Impact, McMaster University, Canada

³ Copenhagen University Hospital Rigshospitalet, Department of Intensive Care, Copenhagen, Denmark

⁴ Scandinavian Society of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine (SSAI)

⁵ Intensive Care Department, Ministry of National Guard Health Affairs, King Saud Bin Abdulaziz University for Health Sciences, King Abdullah International Medical Research Center, Riyadh, Kingdom of Saudi Arabia

⁶ Department of Medicine, Montefiore Healthcare System, Albert Einstein College of Medicine, Bronx, New York, USA

⁷ Interdepartmental Division of Critical Care Medicine and the Institute of Health Policy, Management and Evaluation, University of Toronto, Toronto, Canada

⁸ Warren Alpert School of Medicine at Brown University, Providence, Rhode Island, USA

⁹ Rhode Island Hospital, Providence, Rhode Island, USA

¹⁰ Department of Intensive Care Medicine, University medical Center Utrecht, Utrecht University, the Netherlands

¹¹ Julius Center for Health Sciences and Primary Care, Utrecht, The Netherlands

¹² Department of Pharmacy, New York-Presbyterian Hospital, Columbia University Irving Medical Center, New York, New York, USA

¹³ Medical ICU, Peking Union Medical College Hospital, Beijing

¹⁴ Department of Critical Care Medicine, Sunnybrook Health Sciences Centre, Toronto, Ontario, Canada

¹⁵ Department of Anesthesia and Interdepartmental Division of Critical Care Medicine, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada

¹⁶ Department of Anesthesia and Intensive Care, Humanitas Clinical and Research Center, Rozzano, Milan, Italy

¹⁷ Department of Biomedical Science, Humanitas University, Pieve Emanuele, Milan, Italy

¹⁸ Department of Pulmonary and Critical Care Medicine, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

¹⁹ Critical Care Medicine Department, National Institutes of Health Clinical Center and Laboratory of Immunoregulation, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, USA

²⁰ Faculty of Medicine, Imperial College, London, UK

²¹ Department of Internal Medicine, College of Medicine and Health Sciences, United Arab Emirates University, Al Ain, United Arab Emirates

²² Population Health Research Institute, Hamilton, Canada

²³ Microbiology and Infection control, St George's University Hospitals NHS Foundation Trust & St George's University of London, London, UK

²⁴ Emory University Hospital, Atlanta, Georgia, USA

²⁵ Division of Infectious Diseases, University of Toronto, Toronto, Canada

²⁶ Department of Medicine, Jacobs School of Medicine and Biomedical Sciences, State University of New York at Buffalo, Buffalo, New York, USA

²⁷ GUIDE Research Methods Group, Hamilton, Canada (<http://guidecanada.org/>)

²⁸ Houston Children's Hospital, Baylor College of Medicine, Houston, Texas, USA

²⁹ Department of Anesthesia, McMaster University, Hamilton, Canada

³⁰ Department of Medicine and Surgery, Milano-Bicocca University, Milano, Italy

³¹ ASST-Monza, Desio and San Gerardo Hospital, Monza, Italy

³² Department of Emergency Medicine, King Abdulaziz Medical City, Riyadh, Saudi Arabia

³³ Director, Research & Innovation Centre, King Saud Medical City, Ministry of Health, Riyadh, Kingdom of Saudi Arabia

³⁴ Critical Care Division, The George Institute for Global Health and UNSW Sydney, Australia

³⁵ Malcolm Fisher Department of Intensive Care, Royal North Shore Hospital, Sydney, Australia

³⁶ Division of Infectious Diseases and International Health, Department of Medicine, University of Virginia, School of Medicine, Charlottesville, Virginia, USA

³⁷ Department of Pulmonary and Critical Care Medicine, University of Washington, USA

³⁸ Adult Critical Care, St George's University Hospitals NHS Foundation Trust & St George's University of London, London, UK

For information regarding this article, Email: andrewrhodes@nhs.net

Copyright © 2020 by the Society of Critical Care Medicine and the European Society of Intensive Care Medicine

NOTICE

This article has undergone peer-review and has been accepted for co-publication in the Journals *Critical Care Medicine* (CCM) and *Intensive Care Medicine* (ICM).

This is not yet the definitive version of the manuscript as it will undergo copyediting and typesetting before it is published in its final form with a DOI.

ABSTRACT

Background: The novel severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) is the cause of a rapidly spreading illness, Coronavirus Disease 2019 (COVID-19), affecting thousands of people around the world. Urgent guidance for clinicians caring for the sickest of these patients is needed.

Methods: We formed a panel of 36 experts from 12 countries. All panel members completed the World Health Organization conflict of interest disclosure form. The panel proposed 53 questions that are relevant to the management of COVID-19 in the ICU. We searched the literature for direct and indirect evidence on the management of COVID-19 in critically ill patients in the ICU. We identified relevant and recent systematic reviews on most questions relating to supportive care. We assessed the certainty in the evidence using the *Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) approach, then generated recommendations based on the balance between benefit and harm, resource and cost implications, equity, and feasibility. Recommendations were either strong or weak, or in the form of best practice recommendations.

Results: The Surviving Sepsis Campaign COVID-19 panel issued 54 statements, of which 4 are best practice statements, 9 are strong recommendations, and 35 are weak recommendations. No recommendation was provided for 6 questions. The topics were: 1) infection control, 2) laboratory diagnosis and specimens, 3) hemodynamic support, 4) ventilatory support, and 5) COVID-19 therapy.

Conclusion: The Surviving Sepsis Campaign COVID-19 panel issued several recommendations to help support healthcare workers caring for critically ill ICU patients with COVID-19. When available, we will provide new evidence in further releases of these guidelines.

Introduction

At the end of 2019, a novel coronavirus, named severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), resulted in an acute respiratory illness epidemic in Wuhan, China (1). The World Health Organization (WHO) termed this illness Coronavirus Disease 2019 (COVID-19).

By the time this guideline panel was assembled, the COVID-19 had become a pandemic and had affected over 120,000 individuals in more than 80 countries, and resulted in more than 5000 deaths worldwide (2).

The WHO and the United States Center for Disease Control and Prevention (CDC) have issued preliminary guidance on infection control, screening and diagnosis in the general population, but there is limited guidance on the acute management of critically ill patients with severe illness due to COVID-19.

Guideline Scope

This guideline provides recommendations to support hospital clinicians managing critically ill adults with COVID-19 in the intensive care unit (ICU). The target users of this guideline are frontline clinicians, allied health professionals, and policymakers involved in the care of patients with COVID-19 in the ICU. The guideline applies to both high and low-middle income settings.

Guideline Teams and Structure

The Surviving Sepsis Campaign (SSC) COVID-19 subcommittee selected panel members in such a way as to obtain a balance of topic expertise, geographic location and, as far as possible, gender.

The SSC COVID-19 panel was assembled and worked within very tight timelines in order to issue recommendations in a timely manner. The panel included experts in guideline development, infection control, infectious diseases and microbiology, critical care, emergency medicine, nursing, and public health. The panel was divided into four groups: 1) infection control and testing, 2) hemodynamic support, 3) ventilatory support, and 4) therapy.

The *Guidelines in Intensive Care Development and Evaluation* (GUIDE) group provided methodological support throughout the guideline development process.

Management of Conflict of Interests

All panel members completed a conflict of interests (COI) form prior to joining the guideline panel (3, 4). We used the GRADEpro guideline development tool (GDT) online software (<http://gdt.guidelinedevelopment.org>) to administer WHO COI disclosure forms to participating panel

members. Direct financial and industry-related COIs were not permitted and were considered disqualifying. The development of this guideline did not include any industry input, funding, or financial or non-financial contribution. No member of the guideline panel received honoraria or remuneration for any role in the guideline development process.

Methods

The guideline development process is summarized in **Figure 1**. All actionable guideline questions were structured in the Population, Intervention, Control, and Outcome(s) (PICO) format, with explicit definitions, whereas descriptive questions were not.

Content and methods experts in each group participated in developing the guideline questions. The PICO format provided the basis for defining inclusion and exclusion criteria for the literature searches (where performed) and for identification of relevant studies.

To facilitate rapid development of recommendations, we did not perform a novel systematic prioritization of outcomes, but used the outcome prioritization informed by the ongoing SSC guideline 2020 work and expert input (5). Accordingly, we focused on hospital mortality and serious adverse event outcomes for most questions, and for some included other outcomes deemed critical for decision making.

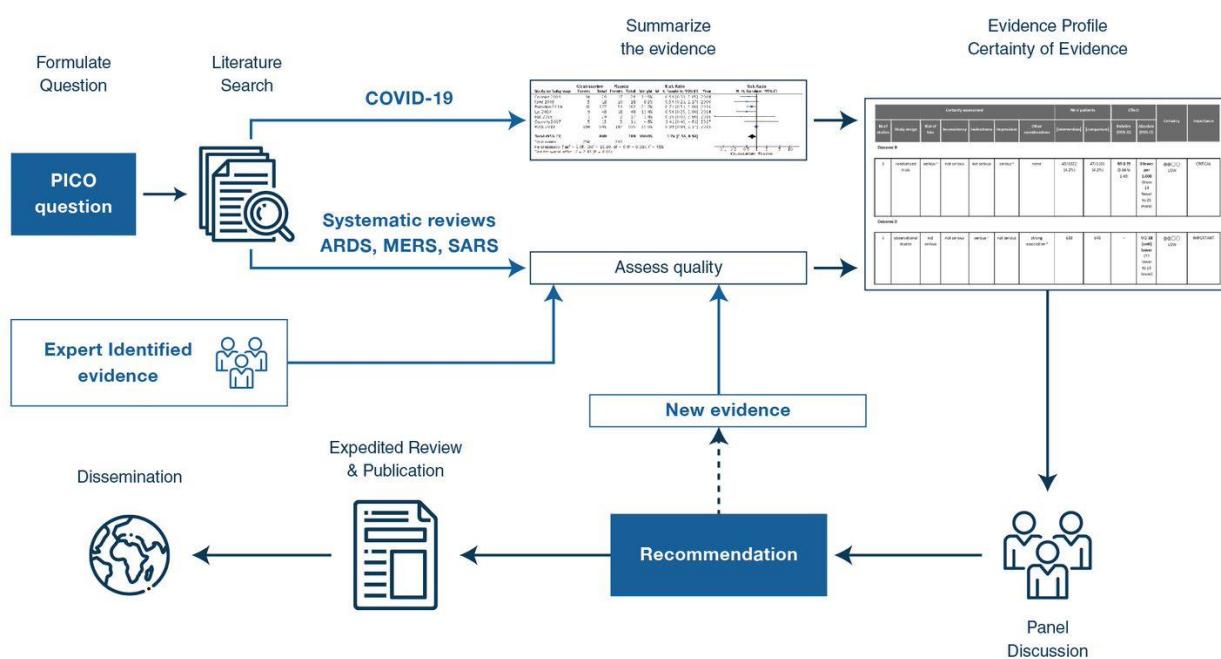


Figure 1.

Literature search

For some questions, with help of professional medical librarians, we electronically searched major databases, i.e. Cochrane Central and MEDLINE, to identify relevant systematic reviews, randomized controlled trials (RCTs), observational studies, and case series. These electronic searches were performed

looking for studies published in English from inception to March 2020. To inform the recommendations on hemodynamic and ventilatory support, we used recently published systematic reviews and asked experts to identify any new relevant studies.

Selection of studies and data abstraction

For selected PICO questions, a pair of reviewers screened titles and abstracts retrieved from the bibliographic databases; for each PICO question, all potentially eligible studies were assessed for eligibility according to pre-specified criteria. Content experts were asked to indicate any additional studies not identified by the search. Subsequently, pairs of reviewers independently abstracted relevant data on the corresponding PICO questions, and items relevant to risk of bias. We obtained intention-to-treat data whenever available; otherwise we used complete case data, i.e. ignoring missing data (6).

Quality of evidence

We used the *Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) approach to assess the quality of evidence (7), i.e. our confidence in the estimate of the effect to support a recommendation (8). The quality of evidence was rated as high, moderate, low, or very low (9). We used the GDT online software (<http://gdt.guidelinedevelopment.org>) to generate the evidence profiles (evidence summaries) (10).

Using indirect evidence

Given the recent emergence of COVID-19, we anticipated that there would be a scarcity of direct evidence, and therefore used a predefined algorithm to decide whether indirect evidence could inform a specific question (**Figure S1-2**).

The SSC COVID-19 panel decided which population to extrapolate evidence from based on the context of the recommendation, and the likelihood of the presence of an effect modifier (**Figure S3**).

Accordingly, we used, as sources of indirect evidence, data on Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV), Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS), and other coronaviruses; in the same way, we considered, as indirect evidence, published data on supportive care in the ICU from studies on influenza and other respiratory viral infections, acute respiratory distress syndrome (ARDS) and sepsis.

Recommendation Formulation

We used the principles outlined in the evidence to decision framework (EtD) to formulate recommendations, but because of the tight timelines we did not complete the online EtD tables (11). The EtD framework covers the following domains: priority setting, magnitude of benefit and harm, certainty of the evidence, patient values, balance between desirable and undesirable effects, resources and cost, equity, acceptability and feasibility.

Each of the four subgroups drafted the preliminary recommendations. We use the wording “we recommend” for strong recommendations and “we suggest” for suggestions (i.e. weak recommendations). The implications of the recommendation strength are presented in **Table 1**. The final list of recommendations was developed by panel discussion and consensus; voting on recommendations was not required. We present the guideline statements and recommendations in **Table 2**.

Updating the recommendations

We will have periodic automated electronic searches sent to assigned panel members every week to identify relevant new evidence as it emerges. Accordingly, we will issue further guideline releases in order to update the recommendations, if needed, or formulate new ones.

I. Infection Control

Risk of SARS CoV-2 transmission

A recent report from the Chinese Center of Disease Control and Prevention described 72,314 cases of COVID-19 from China, of which 44,672 were laboratory confirmed. Among laboratory-confirmed cases, 1,716 (3.8%) were healthcare workers, most of whom, 63% (1080 of 1716), acquired the infection in Wuhan. The report describes that 14.8% (247 of 1668) of infected healthcare workers had severe or critical illness, and that 5 died (12). In Italy, as of March 15, 2020, there are 2026 documented COVID-19 cases among healthcare workers (13). Although incidence data is not available, these data point to a considerable burden of infection among healthcare workers. The risk of patient-to-patient transmission in the ICU is currently unknown, therefore, adherence to infection control precautions is paramount.

Healthcare workers should follow the infection control policies and procedures already in place at their healthcare institutions. We provide the following recommendations and suggestions as considerations rather than a requirement to change institutional infection control policies.

Recommendation:

1. For healthcare workers performing **aerosol-generating procedures*** on patients with COVID-19 in the ICU, we **recommend** using **fitted respirator masks (N95 respirators, FFP2, or equivalent)**, as opposed to surgical/medical masks, in addition to other personal protective equipment (i.e., gloves, gown, and eye protection, such as a face shield or safety goggles) (best practice statement).

* Aerosol-generating procedures in the ICU include: endotracheal intubation, bronchoscopy, open suctioning, administration of nebulized treatment, manual ventilation before intubation, physical proning of the patient, disconnecting the patient from the ventilator, non-invasive positive pressure ventilation, tracheostomy, and cardiopulmonary resuscitation.

Rationale:

Respirator masks are designed to block 95 -99% of aerosol particles. The N95 type conforms to United States Federal Drug Agency standards, and the FFP2 conforms to European standards - European Committee for Standards standards). Staff should be fit tested for each different type. Surgical (also known as medical masks) are designed to block large particles, droplets and sprays, but are less effective in blocking small particle aerosols (< 5 micrometers) (14).

This recommendation is based on a consensus of recommendations from the CDC, WHO, and other public health organizations, along with epidemiologic data demonstrating that aerosol-generating procedures increased risk to healthcare workers during the SARS epidemic. Powered air purifying respirators (PAPRs) can be used by healthcare workers who failed N95 mask fit testing and when N95s are in limited supply.

Recommendation:

2. We **recommend** performing **aerosol-generating procedures** on ICU patients with COVID-19 in a negative pressure room (best practice statement).

Rationale:

Negative pressure rooms are an engineering control intended to prevent the spread of contagious airborne pathogens from room to room (e.g. measles, and tuberculosis). The main goal is to avoid the accidental release of pathogens into a larger space and open facility, thereby protecting healthcare workers and patients in a hospital setting. Negative air pressure is created in the patient's room to keep the pathogen inside and avoid its diffusion. By adopting this precaution when aerosol-generating procedures like tracheal intubation, bronchoscopies, or non-invasive positive pressure ventilation (NIPPV) are performed within the room, there is a lower risk of cross-contamination among rooms and infection for staff and patients outside the room. Negative pressure is created and maintained by a ventilation system that allows extra air to enter the isolated room by differential pressure and be exhausted directly to the outside or be filtered through a high-efficiency particulate air (HEPA) filter directly before recirculation. Moreover, the presence of unnecessary staff in the room should be avoided.

Negative pressure rooms have proven to be an effective measure that helped to avoid cross-contamination during the SARS epidemic (15). Accordingly, for aerosol-generating procedures, the WHO guidance on COVID-19 recommends the use of negative pressure rooms with a minimum of 12 air changes per hour or at least 160 L/second/patient in facilities with natural ventilation (16). Bronchoscopies are among the procedures at highest risk of aerosolization, and their use should be minimized. Non-invasive ventilation is also at high risk of aerosolization, and strategies have been described to contain the risk (17) of virus spread, also according to a previous report on SARS infection (18).

Where this is not feasible, a portable HEPA filter should be used in the room wherever possible. A HEPA filter is a mechanical air filter, used for isolation where maximum reduction or removal of submicron particulate matter from air is required. HEPA filters have been demonstrated to reduce virus transmission in simulated settings (19).

Recommendations:

3. For healthcare workers providing usual care for non-ventilated COVID-19 patients, we **suggest** using surgical/medical masks, as opposed to respirator masks, in addition to other personal protective equipment (i.e., gloves, gown, and eye protection, such as a face shield or safety goggles) (weak recommendation, low quality evidence).
4. For healthcare workers who are performing **non-aerosol-generating procedures** on mechanically ventilated (closed circuit) patients with COVID-19, we **suggest** using surgical/medical masks, as

opposed to respirator masks, in addition to other personal protective equipment (i.e., gloves, gown, and eye protection, such as a face shield or safety goggles) (weak recommendation, low quality evidence).

Rationale:

Our recommendations are in line with the WHO guidance, and with the current evidence, which suggests that surgical/medical masks are probably not inferior to N95 respirators for providing protection against laboratory confirmed seasonal respiratory viral infections (e.g., influenza, but not measles). We updated the most recent systematic review and meta-analysis of RCTs (20), and identified one new RCT (21). Overall, 4 RCTs (5,549 individuals) randomized healthcare workers to N95 respirators or medical masks (21-25). The use of medical masks, as opposed to N95 respirators, did not increase laboratory-confirmed respiratory infection (OR 1.06, 95% CI 0.90 to 1.25). Although the point estimates suggest that use of medical masks was associated with increased risk of influenza-like illness (OR 1.31, 95%CI 0.94, 1.85) and clinical respiratory infection (OR 1.49, 95%CI 0.98 to 2.28), the differences were not statistically significant. A recent systematic review and meta-analysis reached similar conclusions (26).

Only one RCT reported on coronavirus. On testing for seasonal coronavirus (OC43, HKU1, 229E, NL63) by means of PCR in this non-cluster RCT, 4.3% (9/212) of nurses in the medical mask group had RT-PCR confirmed coronavirus infection as compared with 5.7% (12/210) in the N95 respirator group (22).

When making these recommendations, the panel considered the lack of convincing evidence that N95 respirators improve clinical outcomes, the cost and resources associated with N95 mask use, and the need to preserve the N95 respirator supply for aerosol-generating procedures. Therefore, the panel issued a suggestion to use medical masks in this context. However, SARS-CoV-2 appears to be more easily transmissible and lethal than seasonal influenza. Specifically, an early estimate of the reproductive number (R_0) of SAR-CoV-2, the average number of people an infected person subsequently infects as a function of biological properties of the pathogen in combination with social and environmental factors, is 2.3 (27). By comparison, the estimated average R_0 for the 1918 influenza pandemic that resulted in an estimated 50 million deaths globally was 1.8, and the estimated average R_0 for seasonal influenza is 1.28 (28). Therefore, a minimum of a surgical/medical mask is recommended for healthcare workers caring for non-ventilated COVID-19 patients and for healthcare workers who are performing non-aerosol-generating procedures on mechanically ventilated (closed circuit) patients with COVID-19. When scarcity is not an issue, use of a fitted respirator use of a fitted respirator mask is a reasonable option.

Recommendation:

5. For healthcare workers performing **endotracheal intubation** on patients with COVID-19, we **suggest** using video-guided laryngoscopy, over direct laryngoscopy, if available (weak recommendation, low quality evidence).

Rationale:

There is no direct evidence comparing the use of video-laryngoscopy with direct laryngoscopy for intubation of patients with COVID-19. While SAR-CoV-2 appears to be predominantly spread by large respiratory droplets, intubation is likely a small particle (less than 5 micrometers) aerosol-generating procedure, which increases the risk of transmission to healthcare workers (29). Intubation is particularly

risky given the close contact of healthcare workers with the patient's airway and respiratory secretions. Thus, techniques that can reduce the number of attempts at endotracheal intubation and the duration of the procedure and minimize the proximity between the operator and the patient, should be prioritized, potentially reducing the risk of complications in hypoxic COVID-19 patients. In a systematic review including 64 studies and 7,044 patients, video-laryngoscopy reduced the risk of failed intubation (OR 0.35, 95%CI 0.19 to 0.65), without a significant impact upon the proportion of successful first-pass attempts (OR 0.79, 95%CI 0.48 to 1.3), hypoxia (OR 0.39, 95% CI 0.1 to 1.44), or time for tracheal intubation (30, 31). In patients with difficult airways, the first-attempt success rate may be improved with video-laryngoscopy (32).

Thus, in settings where video-laryngoscopy is available and staff are skilled in its use, we suggest that it be used, in preference to direct laryngoscopy, to maximize the chances of success. Recognizing that not all centers will have rapid access to video-laryngoscopy or skilled users, this recommendation is conditional.

6. For COVID-19 patients requiring **endotracheal intubation**, we **recommend** that endotracheal intubation be performed by the healthcare worker who is most experienced with airway management in order to minimize the number of attempts and risk of transmission (best practice statement).

Rationale:

Similar to the reasoning above, factors that maximize the chances of first pass success should be used when intubating patients with suspected or confirmed COVID-19. Thus, we recommend that the healthcare operator with the most experience and skill in airway management should be the first to attempt intubation.

II. Laboratory Diagnosis and Specimens

Indications for testing ICU patients for SARS CoV-2

The WHO recently declared a COVID-19 pandemic. Accordingly, every critically ill patient arriving with evidence of respiratory infection should be considered potentially infected with SARS-CoV-2. Real-time polymerase chain reaction (RT-PCR) is the gold standard for similar viral infections, including SARS (33). Notably, COVID-19 poses several diagnostic challenges due to an extended incubation period (approximately two weeks) that includes a prolonged interval (approximately 5 days) of viral shedding prior to the onset of symptoms. Moreover, the duration of asymptomatic shedding is not only variable but may also differ based on the anatomic level (upper versus lower) of the infection in the respiratory system (1, 34). Accordingly, the performance of biomolecular assay may vary by site of sampling.

Recommendations:

7. For intubated and mechanically ventilated adults with suspicion of COVID-19:

- 7.1. For diagnostic testing, we **suggest** obtaining lower respiratory tract samples in preference to upper respiratory tract (nasopharyngeal or oropharyngeal) samples (weak recommendation, low quality evidence).

- 7.2. With regard to lower respiratory samples, we **suggest** obtaining endotracheal aspirates in preference to bronchial wash or bronchoalveolar lavage samples (weak recommendation, low quality evidence).

Rationale:

COVID-19 diagnosis is based on RT-PCR testing of respiratory samples from nasopharyngeal and oropharyngeal swabs, and of lower respiratory tract samples whenever possible. Bronchoalveolar lavage should be limited and performed only if indicated and with adequate precautions, due to the risk of aerosolization and consequent exposure of healthcare professionals. Similarly, sputum induction should be avoided due to increased risk of aerosolization. Tracheal aspirate specimens appear to carry a lower risk of aerosolization and can sometimes be obtained without disconnecting the patient from the ventilator.

The procedures involved in laboratory RT-PCR testing for SARS CoV-2 using a number of assays currently in use are well described (35). Despite the generally high sensitivity and specificity of RT-PCR-based assays (36), it may not be enough to rely on oropharyngeal swabs specimens alone for SARS CoV-2 diagnosis due to their low negative predictive value. In a recent study, only 9 out of 19 (47%) oropharyngeal swabs from COVID-19 patients tested positive by RT-PCR (37). Similar data were reported using RT-PCR during the 2002-2003 SARS epidemic (38). Using seroconversion as the “gold standard” for SARS diagnosis, RT-PCR assays performed on nasopharyngeal and throat specimens were positive only 65% and 70% of the time, respectively. However, no false positives were observed indicating assay specificity of 100%. Similarly, in a study accounting for CT scan findings among suspected COVID-19 cases, 48% with negative oropharyngeal or nasal swabs were considered highly likely cases, and 33% were considered probable cases (39). Consequently, a single negative swab from the upper airway does not rule out SARS-CoV-2 infection and repeated sampling from multiple sites, including the lower airway, will increase diagnostic yield. Similarly, given that coinfection with other viral pathogens has been observed, a positive test for another respiratory virus does not rule out COVID-19, and should not delay testing if there is a high suspicion of COVID-19 (40). Given this high specificity, a single positive swab confirms the diagnosis of COVID-19 and is enough to trigger infection control precautions and appropriate treatment of the patient.

Lower respiratory tract specimens are considered to give a higher diagnostic yield than upper respiratory specimens in patients with pneumonia, consistent with what was observed for SARS (41), and should therefore be obtained whenever possible.

III. Supportive Care

A) Hemodynamic Support

Shock and cardiac injury in COVID-19 patients

The reported prevalence of shock in adult patients with COVID-19 is highly variable (from 1% to 35%), depending on the patient population studied, the severity of illness, and the definition of shock. In a recent report summarizing the epidemiological characteristics of 44,415 Chinese patients with COVID-19, 2087

(5%) were diagnosed as critical cases, defined as severe hypoxemia and/or the presence of other organ failure, including shock (12). In another Chinese study of 1099 patients with COVID-19 with similar severity of illness, only 12 (1.1%) developed shock (1). In hospitalized patients, the incidence is likely higher (42) (**Table 3**), and may reach 20-35% among patients in the ICU (42, 43).

Cardiac injury (elevation of cardiac injury biomarkers above the 99th percentile upper reference limit) has been reported in 7% to 23% of patients with COVID-19 in Wuhan, China (42-45). While the prevalence of cardiac injury may correlate with the prevalence of shock, a lack of systematic screening for cardiac dysfunction in hemodynamically stable patients means that this association cannot be taken as certain (**Table 3**).

The prognosis of patients with COVID-19 and shock has not been systematically reported. In a study of 150 patients from 2 hospitals in Wuhan, China, shock was a major reason for death in 40%, and may, at least in part, be due to fulminant myocarditis (46).

Studies on risk factors associated with shock in patients with COVID-19 are lacking. The majority of those that are available report unadjusted estimates (12, 42, 46). Despite methodological limitations, these studies suggest that older age, comorbidities (especially diabetes and cardiovascular disease including hypertension), lower lymphocyte count, higher D-dimer level, and possibly cardiac injury are risk factors to consider.

Fluid therapy:

Recommendation:

8. In adults with **COVID-19 and shock**, we **suggest** using dynamic parameters skin temperature, capillary refilling time, and/or serum lactate measurement over static parameters in order to assess fluid responsiveness (weak recommendation, low quality evidence).

Rationale:

There is no direct evidence addressing the optimal resuscitation strategy in patients with COVID-19 and shock, therefore the panel based this recommendation on indirect evidence drawn from critically ill patients in general.

In a systematic review and meta-analysis of 13 RCTs (n=1,652) examining the effect of dynamic assessment of fluid therapy on important patient outcomes in adult ICU patients requiring fluid resuscitation (47), the use of dynamic assessment to guide fluid therapy was found to reduce mortality (RR 0.59, 95% CI 0.42 to 0.83), ICU length of stay (MD -1.16 days, 95% CI -1.97 to -0.36) and duration of mechanical ventilation (-2.98 hours, 95% CI -5.08 to -0.89). Of note, only 1 trial focused on patients with septic shock. Dynamic parameters used in these trials included stroke volume variation (SVV), pulse pressure variation (PPV), and stroke volume change with passive leg raising or fluid challenge. Among the examined dynamic parameters, passive leg raising followed by PPV and SVV appears to predict fluid responsiveness with highest accuracy (48). The static parameters included components of early goal-directed therapy, e.g. central venous pressure (CVP) and mean arterial pressure (MAP).

The use of serum lactate levels to guide resuscitation of patients with shock has been summarized in a systematic review and meta-analysis of 7 RCTs (n=1,301) (49). Compared with central venous oxygen saturation (ScVO₂) guided therapy, early lactate clearance-directed therapy was associated with a reduction in mortality (RR 0.68, 95% CI 0.56 to 0.82), shorter ICU length of stay (MD 1.64 days, 95% CI -3.23 to -0.05), and shorter duration of mechanical ventilation (MD -10.22 hours, 95% CI -15.94 to -4.50). However, a high lactate level does not always indicate hypovolemia; it may also be caused by mitochondrial dysfunction, liver failure, beta-agonists, mesenteric ischemia, or epinephrine.

In the ANDROMEDA-SHOCK trial, capillary refill testing (CRT) every 30 min was associated with a non-significant reduction in mortality (HR 0.75, 95% CI 0.55 to 1.02) compared with serum lactate measurement every 2 hours (50). CRT is a simple and easy test that can be used in almost any setting. Given the possible improvements in mortality, length of stay, and duration of mechanical ventilation that they may produce, as well as their availability, we suggest using dynamic parameters skin temperature, capillary refilling time, and/or lactate measurement over static parameters to assess fluid responsiveness in patients with COVID-19 and shock.

Recommendation:

9. For the **acute resuscitation** of adults with **COVID-19 and shock**, we **suggest** using a conservative over a liberal fluid strategy (weak recommendation, very low-quality evidence).

Rationale:

No direct evidence exists on patients with COVID-19 and shock, therefore the panel used indirect evidence from critically ill patients with sepsis and ARDS to inform this recommendation. A recent systematic review of 9 RCTs (n=637 patients) comparing restricted versus liberal fluid volumes in the initial resuscitation of patients with sepsis found no statistically significant difference in mortality (RR 0.87, 95% CI 0.69 to 1.10) and serious adverse events (RR 0.91, 95% CI 0.78 to 1.05) (51). However, all assessed outcomes favored conservative fluid therapy (lower volumes). Importantly, the quantity and quality of evidence were both judged to be very low, suggesting that more research is needed.

Correspondingly, in a 2017 meta-analysis of 11 RCTs (n=2,051 patients), adults and children with ARDS or sepsis managed according to a conservative fluid strategy in the post-resuscitation phase of critical illness had more ventilator-free days and shorter ICU stays than patients managed according to a liberal fluid strategy (52) (see section on respiratory support for more details). In 2011, a large RCT of 3,141 febrile African children (FEAST) found that children randomized to fluid boluses with saline or albumin had increased mortality compared with children not receiving fluid boluses (53).

In the absence of data demonstrating a benefit of the use of liberal fluid strategies in critically ill patients with sepsis or ARDS, and considering that the majority of COVID-19 patients in the ICU develop ARDS, we suggest an initial conservative approach to fluid resuscitation in patients with COVID-19 and shock.

Recommendation:

10. For the **acute resuscitation** of adults with **COVID-19 and shock**, we **recommend** using crystalloids over colloids (strong recommendation, moderate quality evidence).

Rationale:

Since there exists no direct evidence on shock in patients with COVID-19, the panel based this recommendation on indirect evidence from critically ill patients in general.

In a systematic review of 69 RCTs (n=30,020 patients) that compared the use of crystalloids versus colloids in critically ill patients (54), no outcomes favored the use of colloids. Considering that some colloids are harmful (see below), all colloids are more costly than crystalloids, and availability of colloids is limited in some settings (e.g. some low- and middle-income countries), we recommend using crystalloids for fluid resuscitation in patients with COVID-19 and shock.

Recommendation:

11. For the **acute resuscitation** of adults with **COVID-19 and shock**, we **suggest** using buffered/balanced crystalloids over unbalanced crystalloids (weak recommendation, moderate quality evidence).

Rationale:

No direct evidence addresses this question in patients with COVID-19 and shock; the panel therefore based this recommendation on indirect evidence from critically ill patients in general.

A systematic review and meta-analysis of 21 RCTs (n=20,213 patients) comparing intravenous buffered (balanced) crystalloid solutions versus 0.9% saline for resuscitation of critically ill adults and children (55) reported no significant differences in hospital mortality (OR 0.91, 95% CI 0.83 to 1.01) or acute kidney injury (OR 0.92, 95% CI 0.84 to 1.00) between the treatments. However, the point estimates for both outcomes suggest a potential for benefit from buffered crystalloid solutions. In the absence of apparent harm, and considering the roughly equivalent costs, we suggest using buffered crystalloid solutions over unbalanced crystalloid solutions for resuscitation of patients with COVID-19 and shock. In settings with limited availability of buffered solutions, 0.9% saline remains a reasonable alternative.

Recommendation:

12. For the **acute resuscitation** of adults with **COVID-19 and shock**, we **recommend** against using hydroxyethyl starches (strong recommendation, moderate quality evidence).

Rationale:

Given the absence of direct evidence on patients with COVID-19 and shock, the panel based this recommendation on indirect evidence from critically ill patients in general.

A systematic review of 69 RCTs (n=30,020 patients) compared the use of crystalloids versus colloids in critically ill patients; 24 of these RCTs (n=11,177 patients) compared the use of crystalloids with the use of starches (54). When the data were pooled, no statistically significant difference in mortality was observed at the end of follow-up (RR 0.97, 95% CI 0.86 to 1.09), within 90 days (RR 1.01, 95% CI 0.90 to 1.14), or within 30 days (RR 0.99, 95% CI 0.90 to 1.09). The authors, however, reported an increased risk of blood transfusion (RR 1.19, 95% CI 1.02 to 1.39) and renal replacement therapy (RRT) with starches (RR 1.30, 95% CI 1.14 to 1.48). Given the risk of clinically significant harm and of the apparent

absence of benefits from the use of hydroxyethyl starches, we recommend against their use for resuscitation of patients with COVID-19 and shock.

Recommendation:

13. For the **acute resuscitation** of adults with **COVID-19 and shock**, we **suggest against** using gelatins (weak recommendation, low quality evidence).

Rationale:

Since no study has evaluated this question in patients with COVID-19 and shock, the panel based this recommendation on indirect evidence from critically ill patients in general.

In a systematic review of 69 RCTs (n=30,020 patients) comparing crystalloid versus colloid use in critically ill patients, crystalloids were compared with gelatins in 6 RCTs (n=1,698) (54). No statistically significant difference in all-cause mortality was observed at the end of the follow-up (RR 0.89, 95% CI 0.74 to 1.08), within 90 days (RR 0.89, 95% CI 0.73 to 1.09), or within 30 days (RR 0.92, 95% CI 0.74 to 1.16), although point estimates favored the use of crystalloids. Considering the absence of any benefit of gelatins, and their higher costs, we suggest against using gelatins for resuscitation of patients with COVID-19 and shock.

Recommendation:

14. For the **acute resuscitation** of adults with **COVID-19 and shock**, we **suggest against** using dextrans (weak recommendation, low quality evidence)

Rationale:

Given the absence of direct evidence on patients with COVID-19 and shock, the panel based this recommendation on indirect evidence from critically ill patients in general.

A systematic review and meta-analysis on crystalloid versus colloid use in critically ill patients identified 19 trials comparing crystalloids with dextrans (n=4,736) (54). It reported similar mortality rates at the end of follow-up (RR 0.99, 95% CI 0.88 to 1.11) and within 90 days (RR 0.99, 95% CI 0.87 to 1.12), but a possibly increased risk of blood transfusion in the dextran arm (RR 0.92, 95% CI 0.77 to 1.10).

In view of a possible increased risk of blood transfusion (bleeding) and higher costs associated with dextrans, we suggest against their use for resuscitation of patients with COVID-19 and shock.

Recommendation:

15. For the **acute resuscitation** of adults with **COVID-19 and shock**, we **suggest against** the routine use of albumin for initial resuscitation (weak recommendation, moderate quality evidence).

Rationale:

Since there is no direct evidence on patients with COVID-19 and shock, the panel based this recommendation on indirect evidence from critically ill patients in general.

A systematic review and meta-analysis identified 20 RCTs (n=13,047) comparing albumin with crystalloid use (54). It demonstrated no significant difference in all-cause mortality at the end of the

follow-up (RR 0.98, 95% CI 0.92 to 1.06), within 90 days (RR 0.98, 95% CI 0.92 to 1.04), or within 30-days (RR 0.99, 95% CI 0.93 to 1.06). The risks of blood transfusion (RR 1.31, 95% CI 0.95 to 1.80) and RRT (RR 1.11, 95% CI 0.96 to 1.27) were also similar.

In the absence of a benefit of albumin, and considering its cost and limited availability, we suggest against its routine use for the initial resuscitation of patients with COVID-19 and shock.

Vasoactive agents

Recommendation:

16. For adults with **COVID-19 and shock**, we **suggest** using norepinephrine as the first-line vasoactive agent, over other agents (weak recommendation, low quality evidence).

Rationale:

There is no direct evidence on patients with COVID-19 and shock, therefore the panel based this recommendation on indirect evidence from critically ill patients in general.

A systematic review of 28 RCTs (n=3,497 patients) and a clinical practice guideline from 2016 summarized the available body of evidence on the best first-line vasopressor for patients with shock (56, 57).

As norepinephrine is the most widely studied vasoactive agent with a low *a priori* risk of undesirable effects, we suggest using norepinephrine as the first-line vasoactive agent in patients with COVID-19 and shock.

Recommendation:

17. If norepinephrine is not available, we **suggest** using either vasopressin or epinephrine as the first-line vasoactive agent, over other vasoactive agents, for adults with **COVID-19 and shock** (weak recommendation, low quality evidence).

Rationale:

In the absence of direct evidence on patients with COVID-19 and shock, the panel based this recommendation on indirect evidence from critically ill patients in general. In a systematic review of 28 RCTs (n=3,497 patients) norepinephrine was compared with both vasopressin and epinephrine, but no trials directly compared the 2 options (57). If norepinephrine is not available, we suggest using either vasopressin or epinephrine, as both agents have been assessed in RCTs without showing clear evidence of harm. Factors determining the choice between vasopressin and epinephrine may include availability and contraindications to the two agents. With vasopressin, digital ischemia may be a concern; with epinephrine, tachycardia and excess lactate production may be considerations.

Recommendation:

18. For adults with **COVID-19 and shock**, we **recommend against** using dopamine if norepinephrine is available (strong recommendation, high quality evidence).

Rationale:

Because no direct evidence addresses this question in patients with COVID-19 and shock, the panel based this recommendation on indirect evidence from critically ill patients.

A 2016 Cochrane systematic review found 6 RCTs (n=1,400) comparing norepinephrine and dopamine in patients with shock (57). When pooled, the results showed no significant difference in all-cause mortality, but the point estimate favored norepinephrine (RR 1.07, 95% CI 0.99 to 1.16), and an increased risk of arrhythmias (RR 2.34, 95% CI 1.46 to 3.78) was found in the dopamine arm.

On the basis of an increased risk of harm, including a possible increased risk of mortality in patients treated with dopamine, we recommend against using dopamine in patients with COVID-19 and shock where norepinephrine or alternatives are available (see recommendation 17).

Recommendation:

19. For adults with **COVID-19 and shock**, we **suggest** adding vasopressin as a second-line agent, over titrating norepinephrine dose, if target mean arterial pressure (MAP) cannot be achieved by norepinephrine alone (weak recommendation, moderate quality evidence).

Rationale:

In the absence of data on patients with COVID-19 and shock, the panel based this recommendation on indirect evidence from critically ill patients in general.

In a recent clinical practice guideline, the use of vasopressin and vasopressin analogs in critically ill adults with distributive shock was assessed (58). Analyzing 25 RCTS (n= 3,737 patients), the authors found low certainty of a reduction in mortality (RR 0.91, 95% CI 0.85 to 0.99), high certainty of a reduction in atrial fibrillation (RR 0.77, 95% CI 0.67 to 0.88), and moderate certainty of an increased risk of digital ischemia (RR 2.56, 95% CI 1.24 to 5.25) with the addition of vasopressin or its analogs to catecholamines. Another recent systematic review reached similar conclusion (59). In view of these findings, we suggest adding vasopressin as a second-line agent, over titrating norepinephrine dose, if target MAP cannot be achieved by norepinephrine alone in patients with COVID-19 and shock.

Recommendation:

20. For adults with **COVID-19 and shock**, we **suggest titrating** vasoactive agents to target a MAP of 60-65 mmHg, rather than higher MAP targets (weak recommendation, low quality evidence)

Rationale:

No direct evidence informs this recommendation; it is based on indirect evidence from critically ill patients.

A recent individual patient-data meta-analysis of 2 RCTs (n=894 patients) comparing higher versus lower blood pressure targets for vasopressor therapy in adult patients with shock reported no significant difference in 28-day mortality (OR 1.15, 95% CI 0.87 to 1.52), 90-day mortality (OR 1.08, 95% CI 0.84 to 1.44), myocardial injury (OR 1.47, 95% CI 0.64 to 3.56), or limb ischemia (OR 0.92, 95% CI 0.36 to 2.10) (60). The risk of arrhythmias was increased in patients allocated to the higher target group (OR 2.50, 95% CI 1.35 to 4.77). Correspondingly, the recently published 65 trial reports an absolute risk difference in mortality of 3% (RR 0.93, 95% CI 0.85-1.03) in favor of a MAP target of 60-65 mmHg (lower target), as compared to a standard of care MAP target (higher target) (61).

With an indication of improved outcome with lower MAP targets (and no firm indication of harm), we suggest titrating vasoactive agents to a target of 60-65 mmHg.

Recommendation:

21. For adults with **COVID-19 and shock with evidence of cardiac dysfunction and persistent hypoperfusion despite fluid resuscitation and norepinephrine**, we **suggest** adding dobutamine, over increasing norepinephrine dose (weak recommendation, very low quality evidence).

Rationale:

In the absence of direct evidence in patients with COVID-19 and shock, the panel used indirect evidence from critically ill patients to inform this recommendation. In a clinical practice guideline from 2018 assessing the optimal inotropic agent in patients with acute circulatory failure (shock), no RCTs comparing dobutamine vs. placebo or no treatment were identified (62). Based on a physiological rationale, we suggest adding dobutamine, over no treatment, in patients with COVID-19 and shock with evidence of cardiac dysfunction and persistent hypoperfusion despite fluid resuscitation and high doses of norepinephrine. The use of dobutamine in shock, including in COVID-19 patients with shock, is a research priority.

Recommendation:

22. For adults with **COVID-19 and refractory shock**, we **suggest** using low-dose corticosteroid therapy (“shock-reversal”), over no corticosteroid therapy (weak recommendation, low quality evidence).

Remark: A typical corticosteroid regimen in septic shock is intravenous hydrocortisone 200 mg per day administered either as an infusion or intermittent doses.

Rationale:

Since no data exist on the use of steroids in patients with COVID-19 and shock, the panel based this recommendation on indirect evidence from critically ill patients in general. Both a 2018 systematic review of 22 RCTs (n=7297 patients) comparing low-dose corticosteroid therapy versus no corticosteroid therapy in adult patients with septic shock (63) and a clinical practice guideline (64) report no significant difference in short-term mortality (RR 0.96, 95% CI 0.91 to 1.02), long-term mortality (RR 0.96, 95% CI 0.90 to 1.02), or serious adverse events (RR 0.98, 95% CI 0.90 to 1.08). However, time to resolution of shock and length of stay in ICU and in hospital were shorter with corticosteroid therapy.

As time to resolution of shock and length of stay (especially in ICU) are important cost considerations, we suggest using low-dose corticosteroid therapy in patients with COVID-19 and refractory shock. Below, we provide further guidance on patients with COVID-19 and respiratory failure in the absence of refractory shock.

B) Ventilatory Support

The prevalence of hypoxic respiratory failure in patients with COVID-19 is 19% (12). Recent reports from China showed that 4% to 13% of COVID-19 patients in these studies received non-invasive positive pressure ventilation (NIPPV), and that 2.3% to 12% required invasive mechanical ventilation (**Table 3**) (1, 12, 42, 43, 65). Although the true incidence of hypoxic respiratory failure in patients with COVID-19 is not clear, it appears that about 14% will develop severe disease requiring oxygen therapy, and 5% will require ICU admission and mechanical ventilation (12). Another study reported on 52 critically ill COVID-19 patients; 67% of these patients had ARDS, 33 (63.5%) received high-flow nasal cannula (HFNC), 56% invasive mechanical ventilation, and 42% NIPPV (42).

Risk factors for respiratory failure

Risk factors associated with respiratory failure requiring mechanical ventilation are not clearly described in published reports, although from the limited available data, risk factors associated with a critical illness/ICU admission included older age (>60 years), male gender, and the presence of underlying comorbidities such as diabetes, malignancy, and immunocompromised state (1, 12, 42, 43). The CDC reported an overall case-fatality rate (CFR) of 2.3%, with a CFR of 14.8% in patients aged 80 years or older. In critically ill patients, the CFR was 49.0%, and it was higher than 50% in those who received invasive mechanical ventilation. The presence of pre-existing comorbid conditions such as cardiovascular disease, diabetes, chronic respiratory disease, hypertension, and cancer were associated with higher risk of death (12).

Recommendations:

23. In adults with COVID-19, we **suggest** starting supplemental oxygen if the peripheral oxygen saturation (SPO₂) is < 92% (weak recommendation, low quality evidence), and **recommend** starting supplemental oxygen if SPO₂ is < 90% (strong recommendation, moderate quality evidence).
24. In adults with COVID-19 and **acute hypoxemic respiratory failure on oxygen**, we **recommend** that SPO₂ be maintained no higher than 96% (strong recommendation, moderate quality evidence).

Rationale:

A recent study described the disease course of 1,009 patients with COVID-19 in China and showed that 41% of all hospitalized patients and over 70% of those with severe disease required supplemental oxygen (1). In critically ill patients, hypoxia can be detrimental and is associated with poor outcomes (66). There are no randomized or non-randomized studies on the use of oxygen in adults with COVID-19. However, the panel used indirect evidence from the acutely ill population to inform the recommendations.

A systematic review and meta-analysis of 25 RCTs (16,037 patients) showed that a liberal oxygen strategy is associated with increased risk of hospital mortality (RR 1.21, 95% CI 1.03 to 1.43) in acutely ill patients (67). Furthermore, a meta-regression showed a linear association between risk of death and higher SPO₂ targets (67). The median SPO₂ in the liberal oxygen group was 96% (IQR 96 to 98) across all trials. A recent clinical practice guideline recommended that SPO₂ be maintained no higher than 96% (68).

Subsequent trials provided further guidance on oxygenation targets. The ICU-ROX trial randomized 1000 critically ill patients to receive either conservative oxygen (based on a protocol to dial down oxygen) or usual care. This trial showed no difference in 180-day mortality between the two groups (OR 1.05, 95% CI 0.81 to 1.37) (69). The ICU-ROX trial did not compare hyperoxia with a conservative oxygen strategy; instead it compared usual care with a conservative oxygen strategy.

The recent LOCO2 trial randomized patients with ARDS to a conservative oxygen arm (target SPO₂ 88% to 92%) or a liberal oxygen arm (target SPO₂ ≥96%). The trial was stopped early for futility and possible harm after 61 deaths had occurred in 205 included patients for 28-day mortality (risk difference (RD) 7.8%, 95% CI; -4.8 to 20.6) (70). At 90 days, the conservative oxygen arm had a higher risk of death (RD 14.0%, 95% CI, 0.7 to 27.2).

Considering the associated patient harm at the extremes of SPO₂ targets and the increased cost of liberal oxygen use, as well as the potential to reduce equity if oxygen resources are depleted, the panel issued a strong recommendation against using oxygen to target SPO₂>96%, and a strong recommendation to avoid lower values (SPO₂<90%). Therefore, a reasonable SPO₂ range for patients receiving oxygen is 92% to 96%.

Recommendation:

25. For adults with COVID-19 and **acute hypoxic respiratory failure** despite conventional oxygen therapy, we **suggest using HFNC over conventional oxygen therapy** (weak recommendation, low quality evidence).

Rationale:

As there is no direct evidence on patients with COVID-19, the panel used indirect evidence from the critically ill population to inform this recommendation. In an RCT comparing HFNC with conventional oxygen therapy in patients with acute hypoxic respiratory failure, HFNC resulted in reduced 90-day mortality (OR 0.42, 95% CI 0.21 to 0.85), but did not reduce the risk of intubation (71). A systematic review and meta-analysis of 9 RCTs (2,093 patients) showed that HFNC reduces intubation compared with conventional oxygen (RR 0.85, 95% CI 0.74 to 0.99), but does not affect the risk of death or ICU length of stay (72-74). Even though the evidence on mortality and length of stay was not as strong, the reduction in the need for intubation is an important finding, particularly from the perspective of pandemics such as COVID-19, where resources such as critical care beds and ventilators may become limited. In addition, in SARS, there are reports of increased transmission of disease to healthcare workers, especially nurses, during endotracheal intubation (OR 6.6, 95% CI 2.3 to 18.9) (29, 75, 76). Although this is a finding based mostly on retrospective observational studies, HFNC does not seem to confer an increased risk of transmission of disease. In studies evaluating bacterial environmental contamination, HFNC presented a contamination risk similar to that of conventional oxygen (77). In SARS, healthcare

workers exposed to HFNC were not at increased risk of developing disease (75). Finally, patients may find HFNC more comfortable than, or at least as comfortable as, conventional oxygen therapy (71, 74). Although some authors advised avoiding the use of HFNC in patients with COVID-19 due to the fear of disease transmission, studies supporting this advice are lacking (78). Although some have proposed that patients wear face masks while on HFNC therapy, we are uncertain about the efficacy and safety of this approach. This question could be addressed in future studies.

Recommendation:

26. In adults with COVID-19 and **acute hypoxic respiratory failure**, we **suggest** using HFNC over NIPPV (weak recommendation, low quality evidence).

Rationale:

In adults with COVID-19 and acute respiratory failure, we suggest the use of HFNC over NIPPV. In an RCT comparing HFNC with NIPPV in patients with acute hypoxic respiratory failure, HFNC resulted in reduced mortality at 90 days (HR 2.50, 95% CI 1.31 to 4.78), but did not significantly affect the need for intubation (50% failure rate in NIPPV vs 47% in conventional oxygen and 40% in HFNC groups; p=0.18) (71). Another meta-analysis comparing HFNC with NIPPV showed HFNC to decrease the need for intubation of patients, yet without significantly reducing mortality or ICU length of stay (72).

Additionally, patients may find HFNC more comfortable than NIPPV (71). Given the evidence for a decreased risk of intubation with HFNC compared with NIPPV in acute hypoxic respiratory failure, and studies suggesting that NIPPV may carry a greater risk of nosocomial infection of healthcare providers, we suggest HFNC over NIPPV. However, any patients receiving HFNC or NIPPV should be monitored closely and cared for in a setting where intubation can be facilitated in the event of decompensation, as the failure rate may be high and emergency intubation in an uncontrolled setting may increase the risk of nosocomial infection of healthcare providers (79, 80).

Recommendations:

27. In adults with COVID-19 and **acute hypoxic respiratory failure**, if HFNC is not available and there is no urgent indication for endotracheal intubation, we **suggest** a trial of NIPPV with close monitoring and short-interval assessment for worsening of respiratory failure (weak recommendation, very low-quality evidence).
28. **We were not able to make a recommendation** regarding the use of helmet NIPPV compared with mask NIPPV. It is an option, but we are not certain about its safety or efficacy in COVID-19.
29. In adults with COVID-19 receiving NIPPV or HFNC, we **recommend** close monitoring for worsening of respiratory status, and early intubation in a controlled setting if worsening occurs (best practice statement).

Rationale:

In adults presenting with hypoxic respiratory failure from COVID-19, there is no direct evidence to support the use of NIPPV; furthermore, some prior studies suggested that it may be associated with an increased risk of infection transmission to healthcare workers. Meta-analyses of RCTs showed reductions in both intubation and mortality risks with NIPPV in hypoxic respiratory failure. However, these meta-analyses included studies focused on immunocompromised, acute cardiogenic pulmonary edema, or post-operative patients; their findings may therefore be less applicable to COVID-19 patients, in whom acute hypoxemic respiratory failure and ARDS are more common presentations. (43, 81-83) In acute hypoxemic respiratory failure with an etiology other than cardiogenic pulmonary edema, NIPPV has a high failure rate. In one RCT, failure was reported in 49% of patients with hypoxic respiratory failure ventilated with NIPPV; these patients therefore required intubation (71). In addition, patients with hypoxic respiratory failure randomized to NIPPV had higher mortality (28%, 95% CI 21%-37%) than those treated with conventional oxygen therapy (23%, 95% CI 16%-33%) or HFNC (13%, 95% CI 7%-20%) ($p=0.02$).

In a cohort of Middle East Respiratory Syndrome (MERS) patients, NIPPV was not associated with improved mortality or length of stay, compared with patients who were intubated without trying NIPPV (79). However, NIPPV was associated with a high failure rate (92.4%), leading to intubation. Patients who received NIPPV prior to intubation had increased inhaled nitric oxide requirements and increased mortality (79). Failure rates in other pandemics, such as influenza, H1N1 and SARS, range from 10% to 70%, while demonstrations of efficacy mainly come from case series and observational studies rather than RCTs, leading to practice variation. In China, the use of NIPPV for pandemic respiratory infection is common, whereas guidelines from Europe, Hong Kong, and the US advise against NIPPV as a first-line therapy in H1N1 (84). There are additional concerns over the use of NIPPV in respiratory pandemics like COVID-19: NIPPV may aggravate severe forms of lung injury as a result of injurious transpulmonary pressures and large tidal volumes (85, 86), and may delay initiation of invasive mechanical ventilation, leading to emergency or more unstable intubations that can increase the risk of transmission to the healthcare team (85). In addition, NIPPV is an aerosol-generating procedure that can increase the risk of transmission of disease to healthcare workers (29). Several other studies and meta-analyses of SARS have also highlighted the risk of nosocomial spread of the disease with NIPPV (76, 87).

The balance between benefit and harm when using NIPPV in adults with COVID-19 is unclear. If, in certain COVID-19 patients, other forms of respiratory failure, such as acute hypercapnic respiratory failure or acute cardiogenic pulmonary edema, are known to be the cause of respiratory failure , NIPPV may be beneficial (88, 89). However, because limited experience with NIPPV in pandemics suggests a high failure rate, we recommend that any patient receiving NIPPV be monitored closely and cared for in a setting where intubation can be facilitated in the event of decompensation (79, 80). However, when resources become stretched, there may be insufficient ability to provide invasive ventilation, and even a moderate chance of success with NIPPV may justify its use.

If NIPPV is used, helmet NIPPV is an attractive option, if available. A single-center RCT showed decreased intubation and improved mortality from NIPPV delivered by helmet in ARDS patients (90). Of particular importance in the setting of a pandemic such as COVID-19, NIPPV by helmet has also been shown to reduce exhaled air dispersion, whereas face masks were insufficient (91). However, helmet

NIPPV is more expensive, and without direct evidence of benefit in COVID-19 patients, resources should not be utilized to acquire this equipment if it is not already available. **Figure 2** summarizes the recommendations on HFNC and NIPPV in patients with COVID-19.

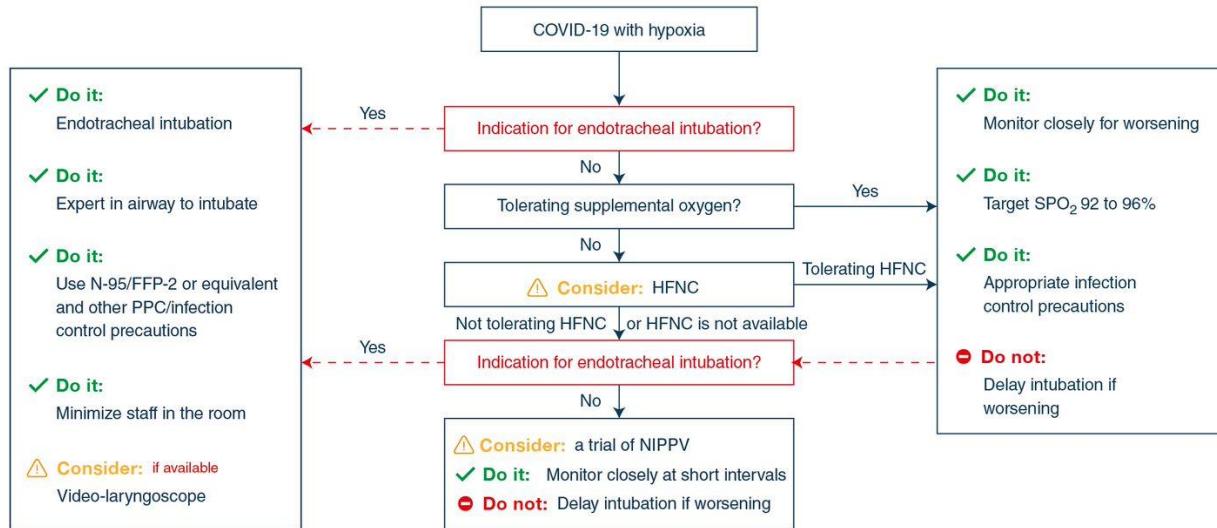


Figure 2.

Invasive Mechanical Ventilation

Recommendation:

30. In mechanically ventilated adults with COVID-19 and ARDS, we **recommend** using low tidal volume (V_t) ventilation (V_t 4-8 mL/kg of predicted body weight), over higher tidal volumes ($V_t > 8$ mL/kg) (strong recommendation, moderate quality evidence).

Rationale:

Currently there are no studies addressing mechanical ventilation strategies in COVID-19 patients. However, the panel of experts believes that mechanically ventilated patients with COVID-19 should be managed similarly to other patients with acute respiratory failure in the ICU.

While mechanical ventilation is a potentially life-saving intervention, it can worsen lung injury and, through ventilator-induced lung injury (VILI), contribute to multiorgan failure in patients with ARDS (86). One of the main ventilator strategies to minimize VILI is low V_t ventilation.

A systematic review and meta-analysis of RCTs found an inverse association between larger V_t gradient and mortality (92). In addition, authors found that using a protocolized low V_t strategy with high PEEP (9 RCTs and 1,629 patients) reduced the risk of death (RR, 0.80, 95% CI, 0.66 to 0.98)(92). Our analysis of 5 RCTs (1181 patients) showed a reduction in hospital mortality with low V_t ventilation (RR 0.73, 95%

CI 0.63 to 0.85)(93-98). On the basis of the available body of evidence, several guidelines recommended using low V_t (4-8 mL/kg of predicted body weight) in patients with ARDS (99, 100).

The panel judged the magnitude of benefit to be moderate, the cost to be low, and the intervention to be acceptable and feasible to implement, and they therefore issued a strong recommendation to use low V_t (4-8 mL/kg predicted body weight) when ventilating patients with ARDS.

Practical considerations:

The ARDSNet study protocol set the initial V_t at 6 ml/kg which can be increased to 8 ml/kg if the patient is double triggering or if inspiratory airway pressure decreases below PEEP (95).

Strict adherence to target V_t in spontaneously breathing patients with ARDS is a challenge; patient-ventilator dyssynchrony is not uncommon (101).

Recommendation:

31. For mechanically ventilated adults with COVID-19 and **ARDS**, we **recommend** targeting plateau pressures (Pplat) of < 30 cm H₂O (strong recommendation, moderate quality evidence).

Rationale:

There are no clinical trials examining the effect of plateau pressure (Pplat) limitation on COVID-19 induced ARDS. However, there is a large body of indirect evidence in patients with ARDS. Along with low V_t ventilation, Pplat limitation is a lung protective strategy to limit VILI. A systematic review and meta-analysis of RCTs found that using a lung protective strategy including protocolized low V_t and Pplat < 30 cmH₂O (9 RCTs and 1,629 patients) reduced the risk of death (RR, 0.80, 95% CI, 0.66 to 0.98)(92). A subsequent meta-analysis of RCTs comparing ventilatory strategies with low and high Pplat in patients with ARDS (15 studies) found that short-term mortality was higher in patients with Pplat > 32 cmH₂O during the first week in the ICU (Day 1: RR 0.77, 95% CI 0.66 to 0.89; Day 3: RR 0.76, 95% CI 0.64-0.90; Day 7: RR 0.78, 95% CI 0.65-0.93)(102).

On the basis of the available body of evidence, several guidelines recommended keeping Pplat < 30 cm H₂O in patients with ARDS (99, 100).

The panel judged the magnitude of benefit to be moderate, the cost to be low, the patients' values to be consistent, and the intervention to be acceptable and feasible to implement, and therefore, issued a strong recommendation to keep Pplat < 30 cmH₂O when ventilating patients with ARDS.

Practical considerations:

The ARDSNet study protocol set the initial V_t at 6 ml/kg, and then measured Pplat (after a 0.5 second inspiratory pause) (95). If the Pplat > 30 cmH₂O, V_t could be reduced in 1 mL/kg (to 4 mL/kg) steps until Pplat was within range.

Recommendation:

32. For mechanically ventilated adults with COVID-19 and moderate to severe ARDS, we **suggest** using a higher PEEP strategy, over a lower PEEP strategy (weak recommendation, low quality evidence).

Remarks: If using a higher PEEP strategy (i.e., PEEP > 10 cm H₂O), clinicians should monitor patients for barotrauma.

Rationale:

In ARDS, extrinsic PEEP is used to prevent repeated opening and closing of alveoli (i.e. atelectotrauma), and therefore to reduce VILI. In addition, PEEP increases and sustains alveolar recruitment, which improves oxygenation and reduces oxygen requirement.

There are no clinical trials examining the effect of PEEP on coronavirus-induced ARDS. However, there is a large body of indirect evidence in patients with ARDS. An individual patient data meta-analysis (IPDMA) of the 3 largest trials (2,299 patients) of high PEEP (103-105) found no difference in in-hospital mortality in all patients (RR 0.94, 95% CI 0.86 to 1.04) (106). However, in patients with ARDS, a higher PEEP strategy resulted in lower ICU mortality (RR 0.85, 95% CI 0.76 to 0.95), lower in-hospital mortality (RR 0.90, 95% CI 0.81 to 1.0), and a reduction in the use of rescue therapies (RR 0.63, 95% CI 0.53 to 0.75), at the expense of a possible increase in the risk of pneumothorax (106).

A recent systematic review and meta-analysis of 9 RCTs (3,612 patients) examined the effect of a higher PEEP strategy on patient-important outcomes (107). Overall, a higher PEEP strategy did not reduce hospital mortality (RR 0.92, 95% CI, 0.79 to 1.07). However, in a subgroup of trials that enrolled patients with oxygenation response to PEEP (6 RCTS, 1,888 patients), the use of high PEEP significantly reduced in-hospital mortality, compared with a lower PEEP strategy (RR 0.83, 95% CI 0.69 to 0.98). Although the body of evidence suggests a beneficial effect of higher PEEP in selected patients, the results are likely to be confounded by the fact that low V_t ventilation was not used in the control arm of these trials (108).

There is no clear and agreed upon definition of higher PEEP; moreover, the optimal PEEP level in ARDS patients is unknown, and is likely to vary based on the extent of disease, lung compliance, and other factors. In the aforementioned IPDMA, the median PEEP level in the high PEEP arm was 15.3 and 13.3 cm H₂O on days 1 and 3, respectively, compared with median values of 9 and 8.2 cm H₂O on days 1 and 3 in the low PEEP arm (106). Although arbitrary, clinicians could consider PEEP levels > 10 cm H₂O to constitute a higher PEEP strategy, and PEEP levels < 10 cm H₂O as a lower PEEP strategy.

Practical considerations:

Because the IPDMA combined different strategies to set higher PEEP, a reasonable starting point would be to implement a strategy used in the large RCTs that were included (i.e., ALVEOLI, LOV, and EXPRESS) (103-105). After increasing the PEEP level, clinicians should monitor their patients for evidence of barotrauma. Importantly, higher PEEP may result in higher Pplat, which is associated with its own risks and benefits when Pplat > 30 cmH₂O. Clinicians can use the ARDS Network protocol strategies to determine the optimal PEEP level. Other available strategies include decremental PEEP strategy, the esophageal balloon technique, and electrical impedance tomography. However, the effect of using these techniques on clinical outcomes is unknown.

Recommendation:

33. For mechanically ventilated adults with COVID-19 and ARDS, we **suggest** using a conservative fluid strategy over a liberal fluid strategy (weak recommendation, low quality evidence).

Rationale:

The optimal fluid strategy in COVID-19 is not known, however, it is plausible that these patients will respond to fluid similarly to other ARDS patients. The limited data available on COVID-19 show that cardiac failure, alone or in combination with respiratory failure, was the cause of 40% of COVID-19 deaths (46). Another study showed that 44% of COVID-19 patients had arrhythmia (43). The data suggest the presence of myocardial injury in some patients with COVID-19. Few RCTs have been published that compare conservative or deresuscitative with liberal fluid strategies in ARDS. A recent systematic review included 5 RCTs enrolling 1,206 patients with ARDS. The risk of death was similar in both groups: 28% in the conservative fluid strategy group and 31.1% in the liberal strategy group (RR 0.91, 95% CI 0.77 to 1.07) (52). This study included RCTs in critically ill patients with or without ARDS, and the authors found that a conservative fluid strategy increased ventilator-free days (MD 1.82 days; 95 % CI 0.53 to 3.10 days) and reduced ICU length of stay (MD - 1.88 days, 95 % CI -0.12 to -3.64 days), compared with a liberal fluid strategy. There was no difference in harm, including renal failure between the two groups. The landmark trial in ARDS patients (FACTT) found a significant reduction in the duration of mechanical ventilation with a conservative fluid strategy (109). Furthermore, the majority of patients with COVID-19 in the ICU are elderly, and may develop myocardial dysfunction that could limit their ability to handle large fluid volumes (46). In view of the moderate benefit observed in other ARDS populations, the possible reduced cost of administering less fluids, and the feasibility of the intervention, the panel issued a weak recommendation favoring conservative fluid strategy in patients with COVID-19 and ARDS.

Recommendation:

34. For mechanically ventilated adults with COVID-19 and **moderate to severe ARDS**, we **suggest** prone ventilation for **12 to 16 hours**, over no prone ventilation (weak recommendation, low quality evidence).

Rationale:

In a series of 81 patients with COVID-19, radiographic features progressed over the first 1 to 2 weeks after symptom onset from predominant ground glass opacities to a mixed pattern of predominant basilar consolidation. This latter pattern may suggest a role for prone ventilation (110).

Prone positioning theoretically makes ventilation more homogeneous by decreasing ventral alveolar distention and dorsal alveolar collapse (111). This may reduce the difference between the dorsal and ventral transpulmonary pressures, in addition to reducing lung compression (112) and improving perfusion (113).

A recent study that described the clinical course of COVID-19 in the ICU showed that prone ventilation was used in 11.5% of patients (6 out of 52) (42). However, there are no studies available that describe the clinical course of patients with COVID-19 who were ventilated in the prone position.

A recent systematic review and meta-analysis of 9 RCTs (2,129 patients) showed that prone ventilation for at least 12 hours in patients with moderate to severe ARDS reduced mortality (5 RCTs; RR 0.74, 95% CI 0.56 to 0.99), but had no effect on mortality in studies that used prone ventilation for <12 hours (3 RCTs; RR 1.03, 95% CI 0.88 to 1.20). On the other hand, prone ventilation increased the risks of pressure

sores (RR 1.22, 95% CI 1.06 to 1.41) and endotracheal tube obstruction (RR 1.76, 95% CI 1.24 to 2.50) (114). Other systematic reviews reached similar conclusions (115-117).

We have moderate certainty that prone ventilation for more than 12 hours in patients with moderate to severe ARDS reduces mortality, but may increase the risk of pressure sores and endotracheal tube obstruction. Healthcare workers proning patients with COVID-19 should be trained in the proper technique for proning and take infection control precautions in the event of accidental endotracheal tube disconnection from the ventilator. Proning itself is not associated with significant cost, and we believe that it may provide significant benefit. Further, proning can be implemented in low- and middle-income settings, and efforts should be made to provide the necessary training and education of healthcare workers to facilitate the practice (https://www.youtube.com/watch?v=E_6jT9R7WJs).

Practical considerations:

A protocol for proning should be used at all institutions, based on the available resources and level of training. If prone ventilation is used, healthcare workers should be aware of complications such as pressure sores, vascular line and endotracheal tube displacement, facial edema, transient hemodynamic instability, corneal abrasions, brachial plexus injury, and hemodialysis vascular access flow issues. In addition, clinicians should be familiar with the absolute contraindications for prone ventilation, such as unstable spine, open abdomen or open chest (i.e. surgery or trauma). Enteral nutrition via nasogastric or nasoduodenal tube can be continued during proning (118, 119).

Recommendations:

35. For mechanically ventilated adults with COVID-19 and **moderate to severe ARDS**:

- 35.1. We **suggest** using, as needed, intermittent boluses of neuromuscular blocking agents (NMBA), over continuous NMBA infusion, to facilitate protective lung ventilation (weak recommendation, low quality evidence).
- 35.2. In the event of persistent ventilator dyssynchrony, the need for ongoing deep sedation, prone ventilation, or persistently high plateau pressures, we **suggest** using a continuous NMBA infusion for up to 48 hours (weak recommendation, low quality evidence).

Rationale:

Several professional societies have issued recommendations on the use of NMBA in ARDS (100, 120-123). Most issued recommendations favoring the use of an NMBA infusion in patients with moderate to severe ARDS. These recommendations were mostly based on the pooled estimates from 3 RCTs (431 patients) showing a reduction in 90-day mortality with an NMBA infusion as compared with no NMBA infusion (124). However, the results of the Re-evaluation of Systemic Early Neuromuscular Blockade (ROSE) trial challenged those of previous trials. The ROSE trial investigators randomized 1,006 patients with moderate or severe ARDS to receive either an infusion of NMBA for 48 hours or intermittent NMBA boluses on an as needed basis (125). The ROSE trial showed that a continuous infusion of cisatracurium did not improve any patient important outcomes.

Due to differences in design between the ROSE trial and the earlier trials, we did not perform a meta-analysis for mortality outcome, although the pooled estimate for barotrauma favored continuous NMBA

infusion (RR 0.55, 95% CI 0.35 to 0.85). The panel suggests that a continuous NMBA infusion should be reserved for patients who have an indication for ongoing paralysis in which intermittent dosing may not suffice, such as patients with persistent ventilator dyssynchrony, and patients needing ongoing deep sedation prone ventilation, or persistently high plateau pressures. The effect of NMAs on long-term outcomes is unclear.

Recommendations:

36. In mechanically ventilated adults with COVID-19 ARDS, we **recommend against** the routine use of inhaled nitric oxide (strong recommendation, low quality evidence).
37. In mechanically ventilated adults with COVID-19, severe ARDS and hypoxemia despite optimizing ventilation and other rescue strategies, we **suggest** a trial of inhaled pulmonary vasodilator as a rescue therapy; if no rapid improvement in oxygenation is observed, the treatment should be tapered off (weak recommendation, very low quality evidence).

Rationale:

There are no studies that describe the use of pulmonary vasodilators in COVID-19 patients. A Cochrane review identified 13 RCTs (1243 patients) on inhaled nitric oxide in ARDS; this treatment showed no significant effect on mortality (RR 1.04, 95% CI 0.9 to 1.19), and was associated with an increased risk of acute kidney injury (RR 1.59, 95% CI 1.17 to 2.16). Inhaled nitric oxide results in a transient improvement in oxygenation. The subgroup of studies reporting $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ (mm Hg) values up to 24 hours after the intervention showed a statistically significant difference in favor of inhaled nitric oxide, which was not present beyond 24 hours. No study assessed the use of inhaled nitric oxide as a “rescue” therapy (126). Because of the possible harm from inhaled nitric oxide and the absence of a clear mortality benefit, the panel issued a strong recommendation against its routine use in patients with ARDS. However, in view of the finding of improved oxygenation, a trial of inhaled nitric oxide as a “rescue” therapy, after trying other options, is reasonable if available. If inhaled nitric oxide is used without a good response in terms of oxygenation, it should be tapered off to avoid rebound the pulmonary vasoconstriction that can occur with prolonged use and abrupt discontinuation. No adequately powered RCTs have evaluated inhaled prostacyclins such as iloprost, therefore, we could not recommend against or for their use in severe ARDS.

Recommendations:

38. For mechanically ventilated adults with COVID-19 and hypoxemia despite optimizing ventilation, we **suggest** using recruitment maneuvers, over not using recruitment maneuvers (weak recommendation, low quality evidence).
39. If recruitment maneuvers are used, we **recommend against** using staircase (incremental PEEP) recruitment maneuvers (strong recommendation, moderate quality evidence).

Rationale:

No studies have assessed the role of recruitment maneuvers (RMs) in patients with ARDS secondary to COVID-19. RMs aim to improve oxygenation by increasing transpulmonary pressure to open atelectatic

alveoli (127). However, exposure to high levels of positive pressure may lead to barotrauma, as well as cause transient hypotension in already critically ill and unstable patients.

We assessed 8 indirect RCTs assessing RMs in ARDS patients, including patients with sepsis due to bacterial or viral pneumonia. Varying strategies were used to help recruit atelectatic lungs, however two strategies, in particular, were common in the 8 RCTs included in this meta-analysis. Traditional RMs are described as prolonged inspiratory holds for a set duration of time on higher levels of CPAP, most commonly 35 to 40 cm H₂O for 40 seconds (93, 104, 128, 129). Incremental PEEP titration RMs are described as incremental increases in PEEP from 25 to 35 to 45 cm H₂O for 1-2 minutes each (130-133).

In a systematic review and meta-analysis of 6 RCTs (1,423 patients), RMs reduced mortality and the use of rescue interventions, and improved oxygenation at 24 hours without increasing the risk of barotrauma (134). Similarly, we identified 8 RCTs (2,544 patients) that reported on in-hospital mortality. In these studies, RMs were not associated with reduced mortality (RR 0.90, 95% CI 0.78 to 1.04). However, subgroup analyses suggested that traditional RMs significantly reduced mortality (RR 0.85, 95%CI 0.75 to 0.97), whereas incremental PEEP titration RMs increased mortality (RR 1.06, 95% CI 0.97 to 1.17). While the effects of RMs on oxygenation may be transient, the studies showed a significant improvement in oxygenation after 24 hours. Trials used different PEEP strategies in intervention and control arms; RMs are best combined with a higher PEEP strategy.

Patients with severe ARDS and hypoxemia may benefit from traditional recruitment maneuvers along with higher levels of PEEP, but evidence specific to COVID-19 is needed. Patients receiving RMs should be monitored closely for severe desaturation, hypotension or barotrauma. RMs should be stopped if they lead to patient deterioration.

Recommendation:

40. In mechanically ventilated adults with COVID-19 and refractory hypoxemia despite optimizing ventilation, use of rescue therapies, and proning, we **suggest** using venovenous (VV) ECMO if available, or referring the patient to an ECMO center (weak recommendation, low quality evidence).

Remark: Due to the resource-intensive nature of ECMO, and the need for experienced centers and healthcare workers, and infrastructure, ECMO should only be considered in carefully selected patients with COVID-19 and severe ARDS.

Rationale:

There are no clinical trials of ECMO in COVID-19 patients. A recent report from China suggested that 11.5% of COVID-19 cases in the ICU received ECMO (42), but the clinical courses and the outcomes of these patients have not been reported yet.

The Ministry of Health in Saudi Arabia established an ECMO program during the MERS-CoV epidemic. In a retrospective cohort study of 35 patients with MERS-CoV and refractory hypoxemia, the group of patients who received VV ECMO had lower in-hospital mortality (65 vs.100%, P = 0.02) (135).

However, this cohort study is at high risk of selection bias given its retrospective design.

Only two RCTs have evaluated ECMO vs. conventional mechanical ventilation in severe ARDS. Guidelines published in 2017 were unable to provide specific guidance on the use of ECMO, and further research was recommended (99). Although the most recent RCT (EOLIA) was stopped early for futility (136), a re-analysis of this trial using a Bayesian approach provided a more favorable interpretation, suggesting lower mortality with ECMO in severe ARDS (137). A recent systematic review including two RCTs (429 patients) found a reduction in 60-day mortality with ECMO (RR 0.73, 95% CI 0.58 to 0.92), but the risk of major bleeding was higher with ECMO (138).

ECMO is a resource-intensive technique restricted to specialized centers, and it remains an extremely limited resource. Therefore, its use as a rescue therapy should be reserved for carefully selected patients (139). Future studies describing the outcomes of COVID-19 patients on ECMO and the mechanisms of death will advance our understanding and guide practice.

IV. COVID-19 Therapy

In this section we will discuss possible treatment options for SARS CoV-2 and its complications, including antiviral agents, immunosuppressive agents, immunomodulators and other therapies.

Cytokine Storm Syndrome

Cytokine storm syndrome is a hyperinflammatory state that is characterized by fulminant multi-organ failure and elevation of cytokine levels. A recent study from China showed that COVID-19 is associated with a cytokine elevation profile that is reminiscent of secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) (44). Some authors even suggest that we screen critically ill COVID-19 patients for secondary HLH using the Hscore (140), and that corticosteroids and other immunosuppressive agents can be used in patients with a high likelihood of HLH (141). More evidence is needed before we can make recommendations on the treatment options for cytokine storm.

COVID-19 with mild ARDS	COVID-19 with Mod to Severe ARDS	Rescue/Adjunctive therapy
<p>✓ Do: Vt 4-8 ml/kg and $P_{plat} < 30 \text{ cm H}_2\text{O}$</p>	<p>⚠ CONSIDER: Higher PEEP</p>	<p>❓ Uncertain: Antivirals, chloroquine, anti-IL6</p>
<p>✓ Do: Investigate for bacterial infection</p>	<p>⚠ CONSIDER: NMBA boluses to facilitate ventilation targets</p>	<p>⚠ CONSIDER: if proning, high P_{plat}, asynchrony NMBA infusion for 24 h</p>
<p>✓ Do: Target SPO2 92% - 96%</p>	<p>⚠ CONSIDER: if PEEP responsive Traditional Recruitment maneuvers</p>	<p>⚠ CONSIDER: Prone ventilation 12-16 h</p>
<p>⚠ CONSIDER: Conservative fluid strategy</p>	<p>⚠ CONSIDER: Prone ventilation 12-16 h</p>	<p>⚠ CONSIDER: STOP if no quick response A trial of inhaled Nitric Oxide</p>
<p>⚠ CONSIDER: Empiric antibiotics</p>	<p>⚠ CONSIDER: if proning, high P_{plat}, asynchrony NMBA infusion for 24 h</p>	<p>⚠ CONSIDER: follow local criteria for ECMO V-V ECMO or referral to ECMO center</p>
<p>❓ Uncertain: Systematic corticosteroids</p>	<p>➡ Don't do: Staircase Recruitment maneuvers</p>	
	<p>⚠ CONSIDER: Short course of systemic corticosteroids</p>	
	<p>❓ Uncertain: Antivirals, chloroquine, anti-IL6</p>	

Figure 3.

Recommendations

41. In mechanically ventilated adults with COVID-19 and respiratory failure (**without ARDS**), we **suggest against** the routine use of systemic corticosteroids (weak recommendation, low quality evidence).
42. In mechanically ventilated adults with COVID-19 **and ARDS**, we suggest using systemic corticosteroids, over not using corticosteroids (weak recommendation, low quality evidence).

Remark: The majority of our panel support a weak recommendation (i.e. suggestion) to use steroids in the sickest patients with COVID-19 and ARDS. However, because of the very low-quality evidence, some experts on the panel preferred not to issue a recommendation until higher quality direct evidence is available.

Rationale:

There are no controlled clinical trials on the use of corticosteroids in COVID-19 patients or other coronaviruses. A published, but not peer-reviewed, report of 26 patients with severe COVID-19 reports that the use of methylprednisolone at 1-2mg/kg/day for 5 to 7 days was associated with shorter duration of supplemental oxygen use (8.2 days vs. 13.5 days; $P<0.001$) and improved radiographic findings (142). Although interesting, we judged these preliminary reports to be an insufficient basis for formulating recommendations, due to the risk of confounding. Therefore, we used indirect evidence from community acquired pneumonia, ARDS, and other viral infections to inform our recommendation.

There are several RCTs on the use of systemic corticosteroids in hospitalized patients with community-acquired pneumonia, mostly non-ICU patients, some with sepsis or septic shock. A systematic review and

meta-analysis of RCTs showed that using corticosteroids may reduce the need for mechanical ventilation (5 RCTs; 1060 patients; RR 0.45, 95% CI 0.26 to 0.79), ARDS (4 RCTs; 945 patients; RR 0.24, 95% CI 0.10 to 0.56) and the duration of hospitalization (6 RCTs; 1499 patients; MD -1.00 day, 95% CI, -1.79 to -0.21), but increase the risk of hyperglycemia requiring treatment (143). However, these trials included different populations, the effect on mortality outcome was unclear, and they used different drugs and dosing regimens. In addition, there are some concerns about corticosteroid use in viral pneumonias. Therefore, the results may not be generalizable to the COVID-19 population.

There are many published observational studies on the use of steroids in viral pneumonias (i.e. influenza virus, coronaviruses, and others), but they are prone to confounding, as sicker patients usually receive corticosteroids. We updated a recent Cochrane review on the use of corticosteroids in influenza (144) and searched for studies on other coronaviruses. We included a total of 15 cohort studies on influenza and 10 on coronaviruses. Our meta-analysis of adjusted ORs showed an association between corticosteroid use and increased mortality (OR 2.76, 95% CI 2.06 to 3.69), but the effect in the patients with other coronaviruses was unclear (OR 0.83, 95% CI 0.32 to 2.17). Also, these studies are limited by significant heterogeneity. We found significant homogeneity between observational studies on the use of corticosteroids in ARDS caused by coronaviruses and in general viral ARDS ($I^2=82\%$ and 77% respectively). Furthermore, in both cases, the summary statistic tended toward harm with the use of steroids.

We updated a recent Cochrane review (145) and identified an additional RCT (146) dealing with ARDS. Overall, we included 7 RCTs enrolling 851 patients with ARDS. The use of corticosteroids reduced mortality (RR 0.75, 95% CI 0.59 to 0.95) and duration of mechanical ventilation (MD -4.93 days, 95% CI -7.81 to -2.06). However, these trials were not focused on viral ARDS, which limits the generalizability of their results to COVID-19 patients. In addition, we reviewed observational studies on corticosteroid use in viral ARDS, and identified 4 cohort studies. Although the point estimate showed increased mortality, the CI included substantial harm and benefit (OR 1.40, 95% CI 0.76 to 2.57). In a recent RCT (INTEREST trial), the use of recombinant interferon β 1b (rIFN β 1ba) did not reduce mortality in ARDS patients, but in the subgroup of patients receiving corticosteroids, rIFN β 1ba use was associated with increased mortality (OR, 2.53, 95% CI 1.12 to 5.72) (147). The only direct evidence comes from a retrospective cohort study of 201 patients with COVID-19 pneumonia. This study showed an association between corticosteroid use and lower mortality in patients with COVID-19 and ARDS (HR 0.38, 95%CI 0.20 to 0.72). However, the estimate was not adjusted for confounding factors (148).

The effect of corticosteroids in COVID-19 patients with sepsis or septic shock may be different. Recent systematic reviews and meta-analyses of RCTs in sepsis showed small improvements in mortality and faster resolution of shock with corticosteroid use, compared with not using corticosteroids (63, 149, 150) (see the previous section on hemodynamic support).

It is widely recognized that corticosteroids have a range of adverse effects. In viral pneumonia in the ICU, several studies showed increase in viral shedding with corticosteroid use (151-153), potentially indicating viral replication, but the clinical implication of increased viral shedding is uncertain.

Considering the above, the panel issued a suggestion against the routine use of systemic corticosteroids for respiratory failure in COVID-19, and a suggestion to use corticosteroids in the sicker population of COVID-19 with ARDS. If clinicians use corticosteroids in ARDS, they should use lower dosing and shorter treatment courses.

Recommendation:

43. In mechanically ventilated patients with COVID-19 and respiratory failure, we **suggest** using empiric antimicrobials/antibacterial agents, over no antimicrobials (Weak recommendation, low quality evidence).

Remark: if the treating team initiates empiric antimicrobials, they should assess for de-escalation daily, and re-evaluate the duration of therapy and spectrum of coverage based on the microbiology results and the patient's clinical status.

Rationale:

There are no controlled clinical trials evaluating the use of empiric antimicrobials in COVID-19 patients or other coronaviruses. This recommendation is therefore based upon extrapolation of data from other viral pneumonias, particularly influenza (154). Identifying bacterial co-infection or superinfection in patients with COVID-19 is challenging, as the symptoms may be similar to those of the underlying viral infection. The diagnostic difficulty is reflected in high rates of intravenous antibiotics administered in Wuhan: 53% with non-severe disease and >90% of patients admitted to hospital or the ICU (1, 42, 43). Data on the prevalence of bacterial superinfection in patients with COVID-19 are limited, as in larger case studies clinicians were often too overwhelmed to systematically obtain high-quality samples (1).

In critically ill patients with MERS, 18% had bacterial and 5% viral co-infections (155). Co-infection with *Staphylococcus aureus* is common with influenza pneumonia and can be especially virulent (154). Recent clinical practice guidelines recommend initiating empiric antibacterial therapy in adults with community-acquired pneumonia who test positive for influenza (154). Data from critically ill patients demonstrate secondary infection in about 11% of cases, although the numbers are small. Isolated organisms included gram-negative organisms such as *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, and *S. marcescens*. On the basis of these limited data it is difficult to determine patterns of superinfection, including the risk of *S. aureus* infection, commonly seen in influenza.

In patients with COVID-19 and hypoxic respiratory failure requiring mechanical ventilation, the panel suggest empiric antimicrobial treatment, on the basis that superinfection is reasonably common in this population and may lead to a substantial increase in mortality, as in pandemic influenza (156-158). Therefore, critically ill patients with suspected or confirmed COVID-19 should be treated with empiric antimicrobial therapy in accordance with the clinical syndrome (e.g., community-acquired or hospital-acquired pneumonia). Secondary infections occur in patients with COVID-19, but the incidence is unknown given the very limited data (159). These infections should be treated according to clinical and microbiological data.

Recommendation:

44. For critically ill adults with COVID-19 who develop fever, we **suggest** using acetaminophen/paracetamol for temperature control, over no treatment (Weak recommendation, low quality evidence).

Rationale:

The majority of patients with COVID-19 develop fever during hospitalization (92% of those with severe disease). In the largest report from China, the median temperature across 1,099 patients was 38.3 °C (IQR 37.8–38.9) (1). Data from critically ill patients in general are available. We reviewed the literature and identified 12 RCTs (1,785 patients) that examined the effect of fever control in the critically ill population, excluding neurological indication for temperature control (160-171); active temperature management (pharmacologic or non-pharmacologic) did not reduce the risk of death (RR 1.03, 95% CI 0.81 to 1.31), ICU length of stay (MD -0.07 days, 95% CI -0.70 to 0.56), but it was effective in reducing body temperature (MD -0.36 °C, 95% CI -0.42 lower to -0.29). Given the safety of acetaminophen and lack of harm in the body of evidence, increasing patient comfort through fever management maybe important. Therefore, we issued a suggestion for clinicians to consider using pharmacologic agents for controlling fever in COIVD-19 patients.

The use of non-steroidal anti-inflammatory drugs to treat fever in patients with COVID-19 continues to be debated. Until more evidence is available, we suggest using acetaminophen/paracetamol to treat fever.

Recommendation:

45. In critically ill adults with COVID-19, we **suggest against** the routine use of standard intravenous immunoglobulins (IVIG) (Weak recommendation, very low-quality evidence).

Rationale:

The use of intravenous immunoglobulin (IVIG) has been reported in several series of COVID-19 patients, but no efficacy data are available (172). In the absence of adequate titers of neutralizing antibodies, standard intravenous immunoglobulin is unlikely to have a biologic effect in COVID-19. While IVIG may have immunomodulatory actions, its use can, rarely, also be associated with an increased risk of serious adverse events including anaphylactic reactions, aseptic meningitis, renal failure, thromboembolism, hemolytic reactions, transfusion-related lung injury, and other late reactions (173). Preparations of anti-SARS-CoV-2 polyclonal or monoclonal antibodies are being developed. However, data from recent trials on the use of antibody-based therapies (immune plasma, hyperimmune globulin, monoclonal antibody to hemagglutinin stalk)(173) in hospitalized seasonal influenza patients did not demonstrate improvement in outcomes (174-176).

Recommendation:

46. In critically ill adults with COVID-19, we **suggest against** the routine use of convalescent plasma (Weak recommendation, very low-quality evidence).

Rationale:

Convalescent plasma obtained from patients who have recovered from COVID-19 has been suggested as a potential therapy that may provide passive immunity from SARS-CoV2-specific antibodies (177).

Convalescent plasma has been used to treat several other viral infections, including those caused by SARS coronavirus, avian influenza A (H5N1) virus, and influenza A (H1N1) pdm09 virus (178-182). A recent meta-analysis of observational studies using passive immunotherapy for the treatment of severe acute respiratory infections of viral etiology suggests that convalescent plasma therapy was associated with reduction in mortality (OR 0.25, 95% CI 0.14 to 0.45) (183). During the current outbreak in China, convalescent plasma was used in some patients with COVID-19 (184). However, data on the efficacy and safety of convalescent plasma are limited, and the target for sufficient levels of neutralizing antibody titers against SARS-CoV-2 is unknown. A study on MERS concluded that use of convalescent plasma might be feasible but was challenging due to a small pool of potential donors with sufficiently high antibody titers (185). An RCT in patients with confirmed Ebola virus disease showed that convalescent plasma, with unknown levels of neutralizing antibodies, was not associated with improvement in survival (186). Another RCT in patients with seasonal influenza treated with high-titer versus low-titer anti-influenza immune plasma was terminated for futility because of the lack of effect on the primary outcome measured by a 6-point ordinal scale of clinical status on Day 7 (187). Given the lack of convincing evidence from RCTs and the uncertainty surrounding the optimal preparation of convalescent plasma and its safety, we suggest that it should not be routinely used in treating patients with COVID-19 until more evidence is available.

Recommendation

47. In critically ill adults with COVID-19:

- 47.1. we **suggest against** the routine use of lopinavir/ritonavir (weak recommendation, low quality evidence).
- 47.2. **There is insufficient evidence to issue a recommendation** on the use of other antiviral agents in critically ill adults with COVID-19.

Rationale:

The prolonged detection of SARS-CoV-2 RNA in the respiratory tract and sometimes other sites of seriously ill COVID-19 patients provides the rationale for administration of antiviral agents to reduce replication in efforts to improve clinical outcomes (45). At present, no direct-acting antivirals have been proven to inhibit replication or provide clinical benefit in COVID-19 or MERS patients.

A considerable number of agents approved for other indications have been proposed for use, but the comments below address the most promising ones. Several others are undergoing testing (e.g., arbidol (umifenovir), favipiravir, ribavirin, traditional Chinese medicines, inhaled interferons), alone or in combinations, and in one or more countries.

Lopinavir is an antiretroviral protease inhibitor used in combination with ritonavir to ensure adequate lopinavir exposure for the treatment of human immunodeficiency virus (HIV) infection (188). Because it was found to show *in vitro* activity against SARS-CoV, lopinavir/ritonavir was administered, in combination with high-dose oral ribavirin and a tapering course of systemic corticosteroids, in a cohort of 41 patients with SARS, and was found to be associated with significantly fewer adverse clinical outcomes (ARDS or death) compared with ribavirin alone used in 111 historical controls that received ribavirin and corticosteroids (189). In a high-throughput screening for antiviral compounds, lopinavir inhibited replication of MERS-CoV *in vitro* (190). In an animal model of MERS-CoV infection, treatment with

lopinavir/ritonavir or IFN- β 1b was associated with virologic, histologic and clinical improvement versus placebo (191). Lopinavir/ritonavir in combination with interferon beta 1-b is being tested in an RCT in MERS-CoV patients (192). This combination was considered the second candidate in a WHO research prioritization list of therapeutic agents (193). The drug has a generally good safety profile, but may have interactions with many drugs commonly used in critically ill patients (<http://www.covid19-druginteractions.org/>).

A recent RCT compared the use of lopinavir/ritonavir to usual care in 199 hospitalized patients with COVID-19 in China (194). In this trial, lopinavir/ritonavir did not significantly reduce 28-day mortality (RD, -5.8%; 95% CI, -17.3 to 5.7) or time to clinical improvement (MD 1.31 days, 95% CI 0.95 to 1.80). In addition, lopinavir/ritonavir was associated with more adverse events (194). This trial is the only available direct evidence on the use of lopinavir/ritonavir in patients with COVID-19, however, it has several limitations. The trial was unblinded and it enrolled a small number of patients (n=199) with a small number of events (44 deaths in total), which limits our confidence in its results. Nevertheless, the routine use of lopinavir/ritonavir in critically ill patients is probably not warranted, and a weak recommendation against the routine use of lopinavir/ritonavir in critically ill COVID-19 patients is reasonable.

Lopinavir/ritonavir is one of the arms in a planned WHO core treatment protocol for hospitalized patients with COVID-19, and in the REMAP-CAP (Randomized, Embedded, Multifactorial Adaptive Platform Trial for Community-Acquired Pneumonia) trial (NCT02735707) The results of ongoing trials will help increase the precision of estimates and the certainty in the evidence.

Remdesivir is the prodrug of an adenosine analog, which incorporates into nascent viral RNA chains and results in premature termination. It was considered the most promising drug in an informal consultation on research prioritization of candidate therapeutic agents by WHO (195). Currently, there are published case reports but no published trials on the use of remdesivir in COVID-19. Remdesivir demonstrated effective inhibition of SARS-CoV-2, MERS-CoV, and SARS-CoV in *in vitro* studies (196). Furthermore, studies in animal models of MERS-CoV showed that it was more effective than control and superior to lopinavir/ritonavir combined with systemic IFN- β (197, 198). Although intravenous remdesivir appears to adequately tolerated, a recent RCT showed that it was less effective than several antibody therapies in Ebola virus disease (199). There are several ongoing RCTs that aim to examine the efficacy and safety of intravenous remdesivir for severe COVID-19 (clinicaltrials.gov NCT04257656) and for mild and moderate COVID-19 (clinicaltrials.gov NCT04252664). Another trial sponsored by the National Institute of Allergy and Infectious Diseases is recruiting patients in USA (clinicaltrials.gov NCT04280705). We will update our guidelines as new evidence emerges.

Recommendation

48. **There is insufficient evidence to issue a recommendation** on the use of recombinant rIFNs, alone or in combination with antivirals, in critically ill adults with COVID-19.

Rationale:

Recombinant interferon, often combined with ribavirin therapy, has been used in patients with MERS and SARS (179, 200-202). Different preparations of recombinant rIFNs (rIFN- α 2a, rIFN- α 2b, rIFN- β 1a and

rIFN- β 1b) have shown activity against MERS-CoV in Vero and LLC-MK2 cells, and in a rhesus macaque model of MERS-CoV infection (200, 201, 203). The largest cohort of critically ill patients with MERS showed that rIFN- α 2a, rIFN- α 2b, rIFN- β 1a and ribavirin were not associated with lower mortality (OR 1.03, 95% CI .73 to 1.44) or reduced viral clearance when adjusted for time-varying covariates (204). The relative effectiveness of different interferons against SARS-CoV-2 is unknown at this point. *In vitro* data showed that rIFN- β displayed the strongest MERS-CoV inhibition among different rIFN preparations (rIFN- α 2b, rIFN- γ , rIFN-universal, and rIFN- α 2a, rIFN- β), at 41 times lower than the previously reported 50% inhibitory concentration (IC50) of rIFN- α 2b (203, 205). An RCT to examine the effect of a combination of lopinavir /ritonavir and rIFN- β -1b on mortality of hospitalized patients with MERS is currently recruiting patients (206). Unpublished data indicate that IFN- β inhibits SARS-CoV-2 in cell culture, and IFNs have been prioritized for study in COVID-19 by the WHO.

Recommendation

49. **There is insufficient evidence to issue a recommendation** on the use of chloroquine or hydroxychloroquine in critically ill adults with COVID-19.

Rationale:

Chloroquine and its metabolite, hydroxychloroquine, are antimalarial agents that have demonstrated antiviral effects on SARS-CoV and SARS-CoV-2 *in vitro* (207-209). Prior studies found inhibitory effects of chloroquine for multiple RNA viruses *in vitro*, but RCTs in treatment of dengue and chikungunya virus infections and of influenza prophylaxis failed to demonstrate antiviral or clinical benefits (210). In one non-human primate model of chikungunya infection, it was shown that chloroquine's immunomodulatory effects were associated with delayed immune responses, higher levels of viral replication, and worse illness (211). A news briefing suggested that its use in more than 100 patients showed "that it was superior to the control in inhibiting the exacerbation of pneumonia, improving lung imaging findings, promoting a virus negative conversion, and shortening the disease course", but the data have not been published yet (212). A recent consensus document recommended chloroquine phosphate 500 mg twice daily for minimum of 5 days, with dose modifications if severe gastrointestinal side effects occur (213). Since chloroquine is not available in some countries, hydroxychloroquine is an alternative. A recent study in China explored various dosing regimens of chloroquine and hydroxychloroquine using physiologically-based pharmacokinetic models (209). The study found hydroxychloroquine to be more potent than chloroquine in inhibiting SARS-CoV-2 *in vitro*. Based on these models, a hydroxychloroquine loading dose of 400 mg twice daily followed by 200 mg twice daily for 4 days was recommended (209). A recent systematic review found no published studies in COVID-19 patients (214). Pending the results of ongoing trials, we were unable to issue a recommendation for or against chloroquine.

Recommendation

50. **There is insufficient evidence to issue a recommendation** on the use of tocilizumab in critically ill adults with COVID-19.

Rationale:

Tocilizumab is a humanized immunoglobulin that functions in the immune response and blocks IL-6 receptor binding to IL-6. It has been approved for CRS and other inflammatory conditions related to IL-6

related inflammation, such as rheumatoid arthritis and juvenile idiopathic arthritis (215-218). Severely ill patients with COVID-19 may have an extreme immune response leading to severe respiratory failure. In such cases, inhibition of IL-6 may help attenuate the cytokine release syndrome by reducing cytokine concentrations and acute phase reactant production (219). Ongoing trials of tocilizumab will help address the safety and efficacy of this therapy in COVID-19.

From the rheumatoid arthritis literature, a systematic review and meta-analysis of 6 RCTs (3 with 8/mg dose and 3 with 4mg/kg dose) showed an increased risk of adverse events compared with control treatment (OR 1.53, 95% CI 1.26 to 1.86), and an increased risk of infections (OR 1.30, 95% CI 1.07 to 1.58) (220). Another systematic review and meta-analysis of RCTs on tocilizumab in rheumatoid arthritis found an increased risk of infectious respiratory adverse events (RR 1.53, 95% CI 1.04 to 2.25) (221). Since we have no data on the safety or efficacy of tocilizumab in COVID-19, we were unable to issue a recommendation.

Other agents

Nafamostat is a synthetic serine protease inhibitor and a potent inhibitor of MERS CoV. Nitazoxanide is an antiprotozoal agent with antiviral potential against several respiratory viruses including influenza, parainfluenza, respiratory syncytial virus, and rhinovirus. An *in vitro* study showed that both nafamostat and nitazoxanide inhibited SARS CoV-2 (196). An RCT in patients with acute uncomplicated influenza demonstrated that the use of nitazoxanide reduced the duration of symptoms (222). However, in hospitalized patients with severe acute respiratory infection in Mexico, nitazoxanide was not found to be superior to placebo (223).

Funding: There was no dedicated funding for this guideline.

Acknowledgment: We would like to acknowledge Drs. Zainab Al duhaib, Kimberly Lewis, Malik Farooqi, and Jessica Batoszko for their support with conducting systematic reviews and meta-analyses for some of the guideline questions.

Conflicts of interest:

Dr. Yaseen Arabi is the principal investigator on a clinical trial for lopinavir/ritonavir and interferon in Middle East respiratory syndrome (MERS) and he was a nonpaid consultant on antiviral active for MERS-coronavirus (CoV) for Gilead Sciences and SAB Biotherapeutics. He is an investigator on REMAP-CAP trial and is a Board Members of the International Severe Acute Respiratory and Emerging Infection Consortium (ISARIC). Dr. Eddy Fan declared receiving consultancy fees from ALung Technologies and MC3 Cardiopulmonary. Dr. Maurizio Cecconi declared consultancy work with Edwards Lifesciences, Directed Systems, and Cheetah Medical. Dr. Lennie Derde is the NVIC (Dutch National ICU society) chair of Taskforce Infectious Diseases (standing committee), member of ESICM Coronavirus Taskforce (started with this outbreak), chair ESICM Clinical Training Committee, all are unpaid positions. Dr. Frederick Hyden is non-compensated consultant to Gilead Sciences (antivirals for RVIS including remdesivir), Regeneron (monoclonals for RVIs including MERS), and SAB Biotherapeutics (polyclonal antibodies for RVIs including MERS). The remaining authors have disclosed that they have no potential conflicts of interest.

Table 1. Implications of different recommendations to key stakeholders

Recommendation	Meaning	Implications to patients	Implications to clinicians	Implications to policymakers
Strong recommendation or Best practice statement	Must do or Must avoid	Almost all individuals in this situation would want the recommended intervention, and only a small proportion would not want it	Most individuals should receive the recommended course of action	Can be adapted as policy in most situations, including the use as performance indicators
Weak recommendation	Consider doing or Consider avoiding	The majority of individuals in this situation would want the recommended intervention, but many would not	Different choices are likely to be appropriate for different patients, and the recommendation should be tailored to the individual patient's circumstances. Such as patients', family's, or substitute decision maker's values and preferences	Policies will likely be variable

Table 2. Recommendations and statements

	Recommendation	Strength
	Infection Control and Testing:	
1	For healthcare workers performing aerosol-generating procedures* on patients with COVID-19 in the ICU, we recommend using fitted respirator masks (N95 respirators, FFP2, or equivalent) , as opposed to surgical/medical masks, in addition to other personal protective equipment (i.e., gloves, gown, and eye protection, such as a face shield or safety goggles)	Best practice statement
2	We recommend performing aerosol-generating procedures on ICU patients with COVID-19 in a negative pressure room.	Best practice statement
3	For healthcare workers providing usual care for non-ventilated COVID-19 patients, we suggest using surgical/medical masks, as opposed to respirator masks, in addition to other personal protective equipment (i.e., gloves, gown, and eye protection, such as a face shield or safety goggles).	Weak
4	For healthcare workers who are performing non-aerosol-generating procedures on mechanically ventilated (closed circuit) patients with COVID-19, we suggest using surgical/medical masks, as opposed to respirator masks, in addition to other personal protective equipment (i.e., gloves, gown, and eye protection, such as a face shield or safety goggles).	Weak
5	For healthcare workers performing endotracheal intubation on patients with COVID-19, we suggest using video-guided laryngoscopy, over direct laryngoscopy, if available.	Weak
6	For COVID-19 patients requiring endotracheal intubation , we recommend that endotracheal intubation be performed by the healthcare worker who is most experienced with airway management in order to minimize the number of attempts and risk of transmission.	Best practice statement
7.1	For intubated and mechanically ventilated adults with suspicion of COVID-19: For diagnostic testing, we suggest obtaining lower respiratory tract samples in preference to upper respiratory tract (nasopharyngeal or oropharyngeal) samples.	Weak
7.2	For intubated and mechanically ventilated adults with suspicion of COVID-19: With regard to lower respiratory samples, we suggest obtaining endotracheal aspirates in preference to bronchial wash or bronchoalveolar lavage samples.	Weak
	Hemodynamics:	
8	In adults with COVID-19 and shock , we suggest using dynamic parameters skin temperature, capillary refilling time, and/or serum lactate measurement over static parameters in order to assess fluid responsiveness.	Weak
9	For the acute resuscitation of adults with COVID-19 and shock , we suggest using a conservative over a liberal fluid strategy.	Weak
10	For the acute resuscitation of adults with COVID-19 and shock , we recommend using crystalloids over colloids.	Weak
11	For the acute resuscitation of adults with COVID-19 and shock , we suggest using buffered/balanced crystalloids over unbalanced crystalloids.	Weak

12	For the acute resuscitation of adults with COVID-19 and shock , we recommend against using hydroxyethyl starches.	Strong
13	For the acute resuscitation of adults with COVID-19 and shock , we suggest against using gelatins.	Weak
14	For the acute resuscitation of adults with COVID-19 and shock , we suggest against using dextrans.	Weak
15	For the acute resuscitation of adults with COVID-19 and shock , we suggest against the routine use of albumin for initial resuscitation.	Weak
16	For adults with COVID-19 and shock , we suggest using norepinephrine as the first-line vasoactive agent, over other agents.	Weak
17	If norepinephrine is not available, we suggest using either vasopressin or epinephrine as the first-line vasoactive agent, over other vasoactive agents, for adults with COVID-19 and shock .	Weak
18	For adults with COVID-19 and shock , we recommend against using dopamine if norepinephrine is available.	Strong
19	For adults with COVID-19 and shock , we suggest adding vasopressin as a second-line agent, over titrating norepinephrine dose, if target mean arterial pressure (MAP) cannot be achieved by norepinephrine alone.	Weak
20	For adults with COVID-19 and shock , we suggest titrating vasoactive agents to target a MAP of 60-65 mmHg, rather than higher MAP targets.	Weak
21	For adults with COVID-19 and shock with evidence of cardiac dysfunction and persistent hypoperfusion despite fluid resuscitation and norepinephrine , we suggest adding dobutamine, over increasing norepinephrine dose.	Weak
22	For adults with COVID-19 and refractory shock , we suggest using low-dose corticosteroid therapy (“shock-reversal”), over no corticosteroid. Remark: A typical corticosteroid regimen in septic shock is intravenous hydrocortisone 200 mg per day administered either as an infusion or intermittent doses.	Weak
Ventilation		
23	In adults with COVID-19, we suggest starting supplemental oxygen if the peripheral oxygen saturation (SPO_2) is < 92%, and recommend starting supplemental oxygen if SPO_2 is < 90%	Weak Strong
24	In adults with COVID-19 and acute hypoxemic respiratory failure on oxygen , we recommend that SPO_2 be maintained no higher than 96%.	Strong
25	For adults with COVID-19 and acute hypoxemic respiratory failure despite conventional oxygen therapy, we suggest using HFNC over conventional oxygen therapy.	Weak
26	In adults with COVID-19 and acute hypoxemic respiratory failure , we suggest using HFNC over NIPPV.	Weak
27	In adults with COVID-19 and acute hypoxemic respiratory failure , if HFNC is not available and there is no urgent indication for endotracheal intubation, we suggest a trial of NIPPV with close monitoring and short-interval assessment for worsening of respiratory failure.	Weak
28	We were not able to make a recommendation regarding the use of helmet NIPPV compared with mask NIPPV. It is an option, but we are not certain about its safety or efficacy in COVID-19.	No recommendation

29	In adults with COVID-19 receiving NIPPV or HFNC, we recommend close monitoring for worsening of respiratory status, and early intubation in a controlled setting if worsening occurs.	Best practice statement
30	In mechanically ventilated adults with COVID-19 and ARDS, we recommend using low tidal volume (Vt) ventilation (Vt 4-8 mL/kg of predicted body weight), over higher tidal volumes (Vt>8 mL/kg).	Strong
31	For mechanically ventilated adults with COVID-19 and ARDS , we recommend targeting plateau pressures (Pplat) of < 30 cm H ₂ O.	Strong
32	For mechanically ventilated adults with COVID-19 and moderate to severe ARDS, we suggest using a higher PEEP strategy, over a lower PEEP strategy. Remarks: If using a higher PEEP strategy (i.e., PEEP > 10 cm H ₂ O), clinicians should monitor patients for barotrauma.	Strong
33	For mechanically ventilated adults with COVID-19 and ARDS, we suggest using a conservative fluid strategy over a liberal fluid strategy.	Weak
34	For mechanically ventilated adults with COVID-19 and moderate to severe ARDS , we suggest prone ventilation for 12 to 16 hours , over no prone ventilation.	Weak
35.1	For mechanically ventilated adults with COVID-19 and moderate to severe ARDS : We suggest using, as needed, intermittent boluses of neuromuscular blocking agents (NMBA), over continuous NMBA infusion, to facilitate protective lung ventilation.	Weak
35.2	In the event of persistent ventilator dyssynchrony, the need for ongoing deep sedation, prone ventilation, or persistently high plateau pressures, we suggest using a continuous NMBA infusion for up to 48 hours.	Weak
36	In mechanically ventilated adults with COVID-19 ARDS, we recommend against the routine use of inhaled nitric oxide.	Weak
37	In mechanically ventilated adults with COVID-19, severe ARDS and hypoxemia despite optimizing ventilation and other rescue strategies, we suggest a trial of inhaled pulmonary vasodilator as a rescue therapy; if no rapid improvement in oxygenation is observed, the treatment should be tapered off.	Weak
38	For mechanically ventilated adults with COVID-19 and hypoxemia despite optimizing ventilation, we suggest using recruitment maneuvers, over not using recruitment maneuvers.	Weak
39	If recruitment maneuvers are used, we recommend against using staircase (incremental PEEP) recruitment maneuvers.	Strong
40	In mechanically ventilated adults with COVID-19 and refractory hypoxemia despite optimizing ventilation, use of rescue therapies, and proning, we suggest using venovenous (VV) ECMO if available, or referring the patient to an ECMO center. Remark: Due to the resource-intensive nature of ECMO, and the need for experienced centers and healthcare workers, and infrastructure, ECMO should only be considered in carefully selected patients with COVID-19 and severe ARDS.	Weak
	Therapy	
41	In mechanically ventilated adults with COVID-19 and respiratory failure (without ARDS), we suggest against the routine use of systemic corticosteroids.	Weak
42	In mechanically ventilated adults with COVID-19 and ARDS , we suggest using systemic corticosteroids, over not using corticosteroids.	Weak

	Remark: The majority of our panel support a weak recommendation (i.e. suggestion) to use steroids in the sickest patients with COVID-19 and ARDS. However, because of the very low-quality evidence, some experts on the panel preferred not to issue a recommendation until higher quality direct evidence is available.	
43	In mechanically ventilated patients with COVID-19 and respiratory failure, we suggest using empiric antimicrobials/antibacterial agents, over no antimicrobials. Remark: if the treating team initiates empiric antimicrobials, they should assess for de-escalation daily, and re-evaluate the duration of therapy and spectrum of coverage based on the microbiology results and the patient's clinical status.	Weak
44	For critically ill adults with COVID-19 who develop fever, we suggest using acetaminophen/paracetamol for temperature control, over no treatment.	Weak
45	In critically ill adults with COVID-19, we suggest against the routine use of standard intravenous immunoglobulins (IVIG).	Weak
46	In critically ill adults with COVID-19, we suggest against the routine use of convalescent plasma.	Weak
47.1	In critically ill adults with COVID-19: we suggest against the routine use of lopinavir/ritonavir.	Weak
47.2	There is insufficient evidence to issue a recommendation on the use of other antiviral agents in critically ill adults with COVID-19.	No recommendation
48	There is insufficient evidence to issue a recommendation on the use of recombinant rIFNs, alone or in combination with antivirals, in critically ill adults with COVID-19.	No recommendation
49	There is insufficient evidence to issue a recommendation on the use of chloroquine or hydroxychloroquine in critically ill adults with COVID-19.	No recommendation
50	There is insufficient evidence to issue a recommendation on the use of tocilizumab in critically ill adults with COVID-19.	No recommendation

Table 3. Epidemiological characteristics in recent COVID-19 reports.

Study	n	ICU admission	Cardiac Injury	Shock	NIPPV	Invasive MV	CFR
Huang et al. (44)	41	32%	12%	7%	24%	5%	15%
Chen et al. (65)	99	23%	-	4%	13%	4%	11%
Wang et al.(43)	138	26%	7%	9%	11%	12%	-
Guan et al.(1)	1099	-	-	1%	5.1%	2.3%	1%
Yang et al.(42)	52	100%	23%	35%	55.8%	42.3%	62%
Zhou et al.(45)	191	26%	17%	20%	14%	17%	28%

CFR: case fatality rate; ICU: intensive care unit; NIPPV: non-invasive positive pressure ventilation

SSC COVID-19 Guidelines

Supplement

References

1. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, Liu L, Shan H, Lei CL, Hui DSC, Du B, Li LJ, Zeng G, Yuen KY, Chen RC, Tang CL, Wang T, Chen PY, Xiang J, Li SY, Wang JL, Liang ZJ, Peng YX, Wei L, Liu Y, Hu YH, Peng P, Wang JM, Liu JY, Chen Z, Li G, Zheng ZJ, Qiu SQ, Luo J, Ye CJ, Zhu SY, Zhong NS, China Medical Treatment Expert Group for C, (2020) Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*; doi:10.1056/NEJMoa2002032.
2. European Centre for Disease Prevention and Control (2020, March 4) Situation update worldwide, 4 March 2020. In: Editor (ed)^{(eds)} Book Situation update worldwide, 4 March 2020. City, pp.
3. Alhazzani W, Lewis K, Jaeschke R, Rochwerg B, Moller MH, Evans L, Wilson KC, Patel S, Coopersmith CM, Cecconi M, Guyatt G, Akl EA, (2018) Conflicts of interest disclosure forms and management in critical care clinical practice guidelines. *Intensive Care Med* 44: 1691-1698
4. Vandvik PO, Alhazzani W, Moller MH, (2018) Understanding conflicts of interest. *Intensive Care Med* 44: 1738-1740
5. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Atkins D, Brozek J, Vist G, Alderson P, Glasziou P, Falck-Ytter Y, Schunemann HJ, (2011) GRADE guidelines: 2. Framing the question and deciding on important outcomes. *J Clin Epidemiol* 64: 395-400
6. Akl EA, Johnston BC, Alonso-Coello P, Neumann I, Ebrahim S, Briel M, Cook DJ, Guyatt GH, (2013) Addressing dichotomous data for participants excluded from trial analysis: a guide for systematic reviewers. *PLoS One* 8: e57132
7. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, Schunemann HJ, Group GW, (2008) GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 336: 924-926
8. Balshem H, Helfand M, Schunemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, Vist GE, Falck-Ytter Y, Meerpohl J, Norris S, Guyatt GH, (2011) GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol* 64: 401-406
9. Andrews J, Guyatt G, Oxman AD, Alderson P, Dahm P, Falck-Ytter Y, Nasser M, Meerpohl J, Post PN, Kunz R, Brozek J, Vist G, Rind D, Akl EA, Schunemann HJ, (2013) GRADE guidelines: 14. Going from evidence to recommendations: the significance and presentation of recommendations. *J Clin Epidemiol* 66: 719-725
10. Guyatt GH, Oxman AD, Santesso N, Helfand M, Vist G, Kunz R, Brozek J, Norris S, Meerpohl J, Djulbegovic B, Alonso-Coello P, Post PN, Busse JW, Glasziou P, Christensen R, Schunemann HJ, (2013) GRADE guidelines: 12. Preparing summary of findings tables-binary outcomes. *J Clin Epidemiol* 66: 158-172
11. Schunemann HJ, Wiercioch W, Brozek J, Etxeandia-Ikobaltzeta I, Mustafa RA, Manja V, Brignardello-Petersen R, Neumann I, Falavigna M, Alhazzani W, Santesso N, Zhang Y, Meerpohl JJ, Morgan RL, Rochwerg B, Darzi A, Rojas MX, Carrasco-Labra A, Adi Y, AlRayees Z, Riva J, Bollig C, Moore A, Yepes-Nunez JJ, Cuello C, Waziry R, Akl EA, (2017) GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks for adoption, adaptation, and de novo development of trustworthy recommendations: GRADE-ADOLOPMENT. *J Clin Epidemiol* 81: 101-110
12. 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*; doi: 10.1001/jama.2020.2648
13. Livingston E, Bucher K, (2020) Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Italy. *JAMA*
14. Milton DK, Fabian MP, Cowling BJ, Grantham ML, McDevitt JJ, (2013) Influenza virus aerosols in human exhaled breath: particle size, culturability, and effect of surgical masks. *PLoS Pathog* 9: e1003205

SSC COVID-19 Guidelines

Supplement

15. Twu SJ, Chen TJ, Chen CJ, Olsen SJ, Lee LT, Fisk T, Hsu KH, Chang SC, Chen KT, Chiang IH, Wu YC, Wu JS, Dowell SF, (2003) Control measures for severe acute respiratory syndrome (SARS) in Taiwan. *Emerg Infect Dis* 9: 718-720
16. World Health Organization (2020, March 14) Clinical management of severe acute respiratory infection (sari) when covid-19 disease is suspected. In: Editor (ed)^{eds} Book Clinical management of severe acute respiratory infection (sari) when covid-19 disease is suspected. City, pp.
17. Cabrini L, Landoni G, Zangrillo A, (2020) Minimise nosocomial spread of 2019-nCoV when treating acute respiratory failure. *Lancet* 395: 685
18. Yam LY, Chen RC, Zhong NS, (2003) SARS: ventilatory and intensive care. *Respirology* 8 Suppl: S31-35
19. Qian H, Li Y, Sun H, Nielsen PV, Huang X, Zheng X, (2010) Particle removal efficiency of the portable HEPA air cleaner in a simulated hospital ward. *Building Simulation* 3: 215-224
20. Smith JD, MacDougall CC, Johnstone J, Copes RA, Schwartz B, Garber GE, (2016) Effectiveness of N95 respirators versus surgical masks in protecting health care workers from acute respiratory infection: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ* 188: 567-574
21. Radonovich LJ, Jr., Simberkoff MS, Bessesen MT, Brown AC, Cummings DAT, Gaydos CA, Los JG, Krosche AE, Gibert CL, Gorse GJ, Nyquist AC, Reich NG, Rodriguez-Barradas MC, Price CS, Perl TM, Res Pi, (2019) N95 Respirators vs Medical Masks for Preventing Influenza Among Health Care Personnel: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 322: 824-833
22. Loeb M, Dafoe N, Mahony J, John M, Sarabia A, Glavin V, Webby R, Smieja M, Earn DJ, Chong S, Webb A, Walter SD, (2009) Surgical mask vs N95 respirator for preventing influenza among health care workers: a randomized trial. *JAMA* 302: 1865-1871
23. MacIntyre CR, Wang Q, Cauchemez S, Seale H, Dwyer DE, Yang P, Shi W, Gao Z, Pang X, Zhang Y, Wang X, Duan W, Rahman B, Ferguson N, (2011) A cluster randomized clinical trial comparing fit-tested and non-fit-tested N95 respirators to medical masks to prevent respiratory virus infection in health care workers. *Influenza Other Respir Viruses* 5: 170-179
24. MacIntyre CR, Wang Q, Rahman B, Seale H, Ridda I, Gao Z, Yang P, Shi W, Pang X, Zhang Y, Moa A, Dwyer DE, (2014) Efficacy of face masks and respirators in preventing upper respiratory tract bacterial colonization and co-infection in hospital healthcare workers. *Prev Med* 62: 1-7
25. MacIntyre CR, Wang Q, Seale H, Yang P, Shi W, Gao Z, Rahman B, Zhang Y, Wang X, Newall AT, Heywood A, Dwyer DE, (2013) A randomized clinical trial of three options for N95 respirators and medical masks in health workers. *Am J Respir Crit Care Med* 187: 960-966
26. Long Y, Hu T, Liu L, Chen R, Guo Q, Yang L, Cheng Y, Huang J, Du L, (2020) Effectiveness of N95 respirators versus surgical masks against influenza: A systematic review and meta-analysis. *J Evid Based Med*; doi: 10.1111/jebm.12381
27. Tuite AR, Fisman DN, (2020) Reporting, Epidemic Growth, and Reproduction Numbers for the 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV) Epidemic. *Ann Intern Med*; doi: 10.7326/M20-0358
28. Biggerstaff M, Cauchemez S, Reed C, Gambhir M, Finelli L, (2014) Estimates of the reproduction number for seasonal, pandemic, and zoonotic influenza: a systematic review of the literature. *BMC Infect Dis* 14: 480
29. Tran K, Cimon K, Severn M, Pessoa-Silva CL, Conly J, (2012) Aerosol generating procedures and risk of transmission of acute respiratory infections to healthcare workers: a systematic review. *PLoS One* 7: e35797
30. Lewis SR, Butler AR, Parker J, Cook TM, Schofield-Robinson OJ, Smith AF, (2017) Videolaryngoscopy versus direct laryngoscopy for adult patients requiring tracheal intubation: a Cochrane Systematic Review. *Br J Anaesth* 119: 369-383
31. Lewis SR, Butler AR, Parker J, Cook TM, Smith AF, (2016) Videolaryngoscopy versus direct laryngoscopy for adult patients requiring tracheal intubation. *Cochrane Database Syst Rev* 11: CD011136

SSC COVID-19 Guidelines

Supplement

32. Russell TM, Hormis A, Rotherham NHSFT, (2018) Should the Glidescope video laryngoscope be used first line for all oral intubations or only in those with a difficult airway? A review of current literature. *J Perioper Pract* 28: 322-333
33. Center of Disease Control (2020, February 14) Interim Guidelines for Collecting, Handling, and Testing Clinical Specimens from Persons Under Investigation (PUIs) for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). In: Editor (ed)^{(eds)} Book *Interim Guidelines for Collecting, Handling, and Testing Clinical Specimens from Persons Under Investigation (PUIs) for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)*. City, pp.
34. Linton NM, Kobayashi T, Yang Y, Hayashi K, Akhmetzhanov AR, Jung SM, Yuan B, Kinoshita R, Nishiura H, (2020) Incubation Period and Other Epidemiological Characteristics of 2019 Novel Coronavirus Infections with Right Truncation: A Statistical Analysis of Publicly Available Case Data. *J Clin Med*;doi: 10.3390/jcm9020538
35. Corman VM, Landt O, Kaiser M, Molenkamp R, Meijer A, Chu DKW, Bleicker T, Brunink S, Schneider J, Schmidt ML, Mulders D, Haagmans BL, van der Veer B, van den Brink S, Wijsman L, Goderski G, Romette JL, Ellis J, Zambon M, Peiris M, Goossens H, Reusken C, Koopmans MPG, Drosten C, (2020) Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. *Euro Surveill*;doi: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.3.2000045
36. Chu DKW, Pan Y, Cheng SMS, Hui KPY, Krishnan P, Liu Y, Ng DYM, Wan CKC, Yang P, Wang Q, Peiris M, Poon LLM, (2020) Molecular Diagnosis of a Novel Coronavirus (2019-nCoV) Causing an Outbreak of Pneumonia. *Clin Chem*; doi: 10.1093/clinchem/hvaa029
37. Xie C, Jiang L, Huang G, Pu H, Gong B, Lin H, Ma S, Chen X, Long B, Si G, Yu H, Jiang L, Yang X, Shi Y, Yang Z, (2020) Comparison of different samples for 2019 novel coronavirus detection by nucleic acid amplification tests. *Int J Infect Dis*;doi: 10.1016/j.ijid.2020.02.050
38. Yam WC, Chan KH, Poon LL, Guan Y, Yuen KY, Seto WH, Peiris JS, (2003) Evaluation of reverse transcription-PCR assays for rapid diagnosis of severe acute respiratory syndrome associated with a novel coronavirus. *J Clin Microbiol* 41: 4521-4524
39. Ai T, Yang Z, Hou H, Zhan C, Chen C, Lv W, Tao Q, Sun Z, Xia L, (2020) Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Cases. *Radiology*;doi: 10.1148/radiol.2020200642
40. Wu X, Cai Y, Huang X, Yu X, Zhao L, Wang F, Li Q, Gu S, Xu T, Li Y, Lu B, Zhan Q, (2020) Co-infection with SARS-CoV-2 and Influenza A Virus in Patient with Pneumonia, China. *Emerg Infect Dis*;doi: 10.3201/eid2606.200299
41. Chan PK, To WK, Ng KC, Lam RK, Ng TK, Chan RC, Wu A, Yu WC, Lee N, Hui DS, Lai ST, Hon EK, Li CK, Sung JJ, Tam JS, (2004) Laboratory diagnosis of SARS. *Emerg Infect Dis* 10: 825-831
42. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, Wu Y, Zhang L, Yu Z, Fang M, Yu T, Wang Y, Pan S, Zou X, Yuan S, Shang Y, (2020) Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med*;doi: 10.1016/S2213-2600(20)30079-5
43. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, Wang B, Xiang H, Cheng Z, Xiong Y, Zhao Y, Li Y, Wang X, Peng Z, (2020) Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*;doi: 10.1001/jama.2020.1585
44. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, Zhang L, Fan G, Xu J, Gu X, Cheng Z, Yu T, Xia J, Wei Y, Wu W, Xie X, Yin W, Li H, Liu M, Xiao Y, Gao H, Guo L, Xie J, Wang G, Jiang R, Gao Z, Jin Q, Wang J, Cao B, (2020) Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 395: 497-506
45. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, Xiang J, Wang Y, Song B, Gu X, Guan L, Wei Y, Li H, Wu X, Xu J, Tu S, Zhang Y, Chen H, Cao B, (2020) Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*;doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3

SSC COVID-19 Guidelines

Supplement

46. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J, (2020) Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med*;doi: 10.1007/s00134-020-05991-x
47. Bednarczyk JM, Fridfinnson JA, Kumar A, Blanchard L, Rabbani R, Bell D, Funk D, Turgeon AF, Abou-Setta AM, Zarychanski R, (2017) Incorporating Dynamic Assessment of Fluid Responsiveness Into Goal-Directed Therapy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Crit Care Med* 45: 1538-1545
48. Bentzer P, Griesdale DE, Boyd J, MacLean K, Sironis D, Ayas NT, (2016) Will This Hemodynamically Unstable Patient Respond to a Bolus of Intravenous Fluids? *JAMA* 316: 1298-1309
49. Pan J, Peng M, Liao C, Hu X, Wang A, Li X, (2019) Relative efficacy and safety of early lactate clearance-guided therapy resuscitation in patients with sepsis: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 98: e14453
50. Hernandez G, Ospina-Tascon GA, Damiani LP, Estenssoro E, Dubin A, Hurtado J, Friedman G, Castro R, Alegria L, Teboul JL, Cecconi M, Ferri G, Jibaja M, Pairumani R, Fernandez P, Barahona D, Granda-Luna V, Cavalcanti AB, Bakker J, The ASI, the Latin America Intensive Care N, Hernandez G, Ospina-Tascon G, Petri Damiani L, Estenssoro E, Dubin A, Hurtado J, Friedman G, Castro R, Alegria L, Teboul JL, Cecconi M, Cecconi M, Ferri G, Jibaja M, Pairumani R, Fernandez P, Barahona D, Cavalcanti AB, Bakker J, Hernandez G, Alegria L, Ferri G, Rodriguez N, Holger P, Soto N, Pozo M, Bakker J, Cook D, Vincent JL, Rhodes A, Kavanagh BP, Dellinger P, Rietdijk W, Carpio D, Pavez N, Henriquez E, Bravo S, Valenzuela ED, Vera M, Dreyse J, Oviedo V, Cid MA, Larroulet M, Petruska E, Sarabia C, Gallardo D, Sanchez JE, Gonzalez H, Arancibia JM, Munoz A, Ramirez G, Aravena F, Aquevedo A, Zambrano F, Bozinovic M, Valle F, Ramirez M, Rossel V, Munoz P, Ceballos C, Esveile C, Carmona C, Candia E, Mendoza D, Sanchez A, Ponce D, Ponce D, Lastra J, Nahuelpan B, Fasce F, Luengo C, Medel N, Cortes C, Campassi L, Rubatto P, Horna N, Furche M, Pendino JC, Bettini L, Lovesio C, Gonzalez MC, Rodriguez J, Canales H, Caminos F, Galletti C, Minoldo E, Aramburu MJ, Olmos D, Nin N, Tenzi J, Quiroga C, Lacuesta P, Gaudin A, Pais R, Silvestre A, Olivera G, Rieppi G, Berrutti D, Ochoa M, Cobos P, Vintimilla F, Ramirez V, Tobar M, Garcia F, Picoita F, Remache N, Granda V, Paredes F, Barzallo E, Garces P, Guerrero F, Salazar S, Torres G, Tana C, Calahorrano J, Solis F, Torres P, Herrera L, Ornes A, Perez V, Delgado G, Lopez A, Espinosa E, Moreira J, Salcedo B, Villacres I, Suing J, Lopez M, Gomez L, Toctaiza G, Cadena Zapata M, Orazabal MA, Pardo Espejo R, Jimenez J, Calderon A, Paredes G, Barberan JL, Moya T, Atehortua H, Sabogal R, Ortiz G, Lara A, Sanchez F, Hernan Portilla A, Davila H, Mora JA, Calderon LE, Alvarez I, Escobar E, Bejarano A, Bustamante LA, Aldana JL, (2019) Effect of a Resuscitation Strategy Targeting Peripheral Perfusion Status vs Serum Lactate Levels on 28-Day Mortality Among Patients With Septic Shock: The ANDROMEDA-SHOCK Randomized Clinical Trial. *JAMA* 321: 654-664
51. Meyhoff TS, Moller MH, Hjortrup PB, Cronhjort M, Perner A, Wetterslev J, (2020) Lower versus higher fluid volumes during initial management of sepsis: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Chest*;doi: 10.1016/j.chest.2019.11.050
52. Silversides JA, Major E, Ferguson AJ, Mann EE, McAuley DF, Marshall JC, Blackwood B, Fan E, (2017) Conservative fluid management or deresuscitation for patients with sepsis or acute respiratory distress syndrome following the resuscitation phase of critical illness: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med* 43: 155-170
53. Maitland K, Kiguli S, Opoka RO, Engoru C, Olupot-Olupot P, Akech SO, Nyeko R, Mtove G, Reyburn H, Lang T, Brent B, Evans JA, Tibenderana JK, Crawley J, Russell EC, Levin M, Babiker AG, Gibb DM, Group FT, (2011) Mortality after fluid bolus in African children with severe infection. *N Engl J Med* 364: 2483-2495

SSC COVID-19 Guidelines

Supplement

54. Lewis SR, Pritchard MW, Evans DJ, Butler AR, Alderson P, Smith AF, Roberts I, (2018) Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill people. *Cochrane Database Syst Rev* 8: CD000567
55. Antequera Martin AM, Barea Mendoza JA, Muriel A, Saez I, Chico-Fernandez M, Estrada-Lorenzo JM, Plana MN, (2019) Buffered solutions versus 0.9% saline for resuscitation in critically ill adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 7: CD012247
56. Moller MH, Claudius C, Junntila E, Haney M, Oscarsson-Tibblin A, Haavind A, Perner A, (2016) Scandinavian SSAI clinical practice guideline on choice of first-line vasopressor for patients with acute circulatory failure. *Acta Anaesthesiol Scand* 60: 1347-1366
57. Gamper G, Havel C, Arrich J, Losert H, Pace NL, Mullner M, Herkner H, (2016) Vasopressors for hypotensive shock. *Cochrane Database Syst Rev* 2: CD003709
58. Honarmand K, Um KJ, Belley-Cote EP, Alhazzani W, Farley C, Fernando SM, Fiest K, Grey D, Hajdini E, Herridge M, Hrymak C, Moller MH, Kanji S, Lamontagne F, Lauzier F, Mehta S, Paunovic B, Singal R, Tsang JL, Wynne C, Rochwerg B, (2020) Canadian Critical Care Society clinical practice guideline: The use of vasopressin and vasopressin analogues in critically ill adults with distributive shock. *Can J Anaesth* 67: 369-376
59. McIntyre WF, Um KJ, Alhazzani W, Lengyel AP, Hajjar L, Gordon AC, Lamontagne F, Healey JS, Whitlock RP, Belley-Cote EP, (2018) Association of Vasopressin Plus Catecholamine Vasopressors vs Catecholamines Alone With Atrial Fibrillation in Patients With Distributive Shock: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA* 319: 1889-1900
60. Lamontagne F, Day AG, Meade MO, Cook DJ, Guyatt GH, Hylands M, Radermacher P, Chretien JM, Beaudoin N, Hebert P, D'Aragon F, Meziani F, Asfar P, (2018) Pooled analysis of higher versus lower blood pressure targets for vasopressor therapy septic and vasodilatory shock. *Intensive Care Med* 44: 12-21
61. Lamontagne F, Richards-Belle A, Thomas K, Harrison DA, Sadique MZ, Grieve RD, Camsooksa J, Darnell R, Gordon AC, Henry D, Hudson N, Mason AJ, Saull M, Whitman C, Young JD, Rowan KM, Mouncey PR, trial i, (2020) Effect of Reduced Exposure to Vasopressors on 90-Day Mortality in Older Critically Ill Patients With Vasodilatory Hypotension: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*;doi: 10.1001/jama.2020.0930
62. Moller MH, Granholm A, Junntila E, Haney M, Oscarsson-Tibblin A, Haavind A, Laake JH, Wilkman E, Svärrisson KO, Perner A, (2018) Scandinavian SSAI clinical practice guideline on choice of inotropic agent for patients with acute circulatory failure. *Acta Anaesthesiol Scand* 62: 420-450
63. Rygård SL, Butler E, Granholm A, Moller MH, Cohen J, Finfer S, Perner A, Myburgh J, Venkatesh B, Delaney A, (2018) Low-dose corticosteroids for adult patients with septic shock: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Intensive Care Med* 44: 1003-1016
64. Lamontagne F, Rochwerg B, Lytvyn L, Guyatt GH, Moller MH, Annane D, Kho ME, Adhikari NKJ, Machado F, Vandvik PO, Dodek P, Leboeuf R, Briel M, Hashmi M, Camsooksa J, Shankar-Hari M, Baraki MK, Fugate K, Chua S, Marti C, Cohen D, Botton E, Agoritsas T, Siemieniuk RAC, (2018) Corticosteroid therapy for sepsis: a clinical practice guideline. *BMJ* 362: k3284
65. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, Qiu Y, Wang J, Liu Y, Wei Y, Xia J, Yu T, Zhang X, Zhang L, (2020) Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 395: 507-513
66. van den Boom W, Hoy M, Sankaran J, Liu M, Chahed H, Feng M, See KC, (2020) The Search for Optimal Oxygen Saturation Targets in Critically Ill Patients: Observational Data From Large ICU Databases. *Chest* 157: 566-573
67. Chu DK, Kim LH, Young PJ, Zamiri N, Almenawer SA, Jaeschke R, Szczeklik W, Schunemann HJ, Neary JD, Alhazzani W, (2018) Mortality and morbidity in acutely ill adults treated with

SSC COVID-19 Guidelines

Supplement

- liberal versus conservative oxygen therapy (IOTA): a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 391: 1693-1705
68. Siemieniuk RAC, Chu DK, Kim LH, Guell-Rous MR, Alhazzani W, Soccal PM, Karanicolas PJ, Farhoumand PD, Siemieniuk JLK, Satia I, Irusen EM, Refaat MM, Mikita JS, Smith M, Cohen DN, Vandvik PO, Agoritsas T, Lytvyn L, Guyatt GH, (2018) Oxygen therapy for acutely ill medical patients: a clinical practice guideline. *BMJ* 363: k4169
69. Investigators I-R, the A, New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials G, Mackle D, Bellomo R, Bailey M, Beasley R, Deane A, Eastwood G, Finfer S, Freebairn R, King V, Linke N, Litton E, McArthur C, McGuinness S, Panwar R, Young P, (2019) Conservative Oxygen Therapy during Mechanical Ventilation in the ICU. *N Engl J Med*
70. Barrot L, Asfar P, Mauny F, Winiszewski H, Montini F, Badie J, Quenot JP, Pili-Floury S, Bouhemad B, Louis G, Souweine B, Collange O, Pottecher J, Levy B, Puyraveau M, Vettoretti L, Constantin JM, Capellier G, Investigators L, Network RR, Investigators L, Network RR, (2020) Liberal or Conservative Oxygen Therapy for Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med* 382: 999
71. Frat JP, Thille AW, Mercat A, Girault C, Ragot S, Perbet S, Prat G, Boulain T, Morawiec E, Cottereau A, Devaquet J, Nseir S, Razazi K, Mira JP, Argaud L, Chakarian JC, Ricard JD, Wittebole X, Chevalier S, Herblant A, Fartoukh M, Constantin JM, Tonnelier JM, Pierrot M, Mathonnet A, Beduneau G, Deletage-Metreau C, Richard JC, Brochard L, Robert R, Group FS, Network R, (2015) High-flow oxygen through nasal cannula in acute hypoxic respiratory failure. *N Engl J Med* 372: 2185-2196
72. Ni YN, Luo J, Yu H, Liu D, Liang BM, Liang ZA, (2018) The effect of high-flow nasal cannula in reducing the mortality and the rate of endotracheal intubation when used before mechanical ventilation compared with conventional oxygen therapy and noninvasive positive pressure ventilation. A systematic review and meta-analysis. *Am J Emerg Med* 36: 226-233
73. Ou X, Hua Y, Liu J, Gong C, Zhao W, (2017) Effect of high-flow nasal cannula oxygen therapy in adults with acute hypoxic respiratory failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *CMAJ* 189: E260-E267
74. Rochwerg B, Granton D, Wang DX, Helviz Y, Einav S, Frat JP, Mekontso-Dessap A, Schreiber A, Azoulay E, Mercat A, Demoule A, Lemiale V, Pesenti A, Riviello ED, Mauri T, Mancebo J, Brochard L, Burns K, (2019) High flow nasal cannula compared with conventional oxygen therapy for acute hypoxic respiratory failure: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med* 45: 563-572
75. Raboud J, Shigayeva A, McGeer A, Bontovics E, Chapman M, Gravel D, Henry B, Lapinsky S, Loeb M, McDonald LC, Ofner M, Paton S, Reynolds D, Scales D, Shen S, Simor A, Stewart T, Vearncombe M, Zoutman D, Green K, (2010) Risk factors for SARS transmission from patients requiring intubation: a multicentre investigation in Toronto, Canada. *PLoS One* 5: e10717
76. Fowler RA, Guest CB, Lapinsky SE, Sibbald WJ, Louie M, Tang P, Simor AE, Stewart TE, (2004) Transmission of severe acute respiratory syndrome during intubation and mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 169: 1198-1202
77. Leung CCH, Joynt GM, Gomersall CD, Wong WT, Lee A, Ling L, Chan PKS, Lui PCW, Tsoi PCY, Ling CM, Hui M, (2019) Comparison of high-flow nasal cannula versus oxygen face mask for environmental bacterial contamination in critically ill pneumonia patients: a randomized controlled crossover trial. *J Hosp Infect* 101: 84-87
78. Cheung JC, Ho LT, Cheng JV, Cham EYK, Lam KN, (2020) Staff safety during emergency airway management for COVID-19 in Hong Kong. *Lancet Respir Med*;doi: 10.1016/S2213-2600(20)30084-9
79. Alraddadi BM, Qushmaq I, Al-Hameed FM, Mandourah Y, Almekhlafi GA, Jose J, Al-Omari A, Kharaba A, Almotairi A, Al Khatib K, Shalhoub S, Abdulkomen A, Mady A, Solaiman O, Al-Aithan AM, Al-Raddadi R, Ragab A, Balkhy HH, Al Harthy A, Sadat M, Tlayjeh H, Merson L, Hayden FG, Fowler RA, Arabi YM, Saudi Critical Care Trials G, (2019) Noninvasive ventilation

SSC COVID-19 Guidelines

Supplement

- in critically ill patients with the Middle East respiratory syndrome. *Influenza Other Respir Viruses* 13: 382-390
80. Arabi YM, Arifi AA, Balkhy HH, Najm H, Aldawood AS, Ghabashi A, Hawa H, Alothman A, Khaldi A, Al Raiy B, (2014) Clinical course and outcomes of critically ill patients with Middle East respiratory syndrome coronavirus infection. *Ann Intern Med* 160: 389-397
81. Zayed Y, Banifadel M, Barbarawi M, Kheiri B, Chahine A, Rashdan L, Haykal T, Samji V, Armstrong E, Bachuwa G, Al-Sanouri I, Seedahmed E, Hernandez DA, (2019) Noninvasive Oxygenation Strategies in Immunocompromised Patients With Acute Hypoxic Respiratory Failure: A Pairwise and Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Intensive Care Med*: 885066619844713
82. Xu XP, Zhang XC, Hu SL, Xu JY, Xie JF, Liu SQ, Liu L, Huang YZ, Guo FM, Yang Y, Qiu HB, (2017) Noninvasive Ventilation in Acute Hypoxic Nonhypercapnic Respiratory Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Crit Care Med* 45: e727-e733
83. Wang T, Zhang L, Luo K, He J, Ma Y, Li Z, Zhao N, Xu Q, Li Y, Yu X, (2016) Noninvasive versus invasive mechanical ventilation for immunocompromised patients with acute respiratory failure: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pulm Med* 16: 129
84. Esquinas AM, Egbert Pravinkumar S, Scala R, Gay P, Soroksky A, Girault C, Han F, Hui DS, Papadakos PJ, Ambrosino N, International NIVN, (2014) Noninvasive mechanical ventilation in high-risk pulmonary infections: a clinical review. *Eur Respir Rev* 23: 427-438
85. Brochard L, Lefebvre JC, Cordioli RL, Akoumianaki E, Richard JC, (2014) Noninvasive ventilation for patients with hypoxic acute respiratory failure. *Semin Respir Crit Care Med* 35: 492-500
86. Slutsky AS, Ranieri VM, (2013) Ventilator-induced lung injury. *N Engl J Med* 369: 2126-2136
87. Hui DSC, Zumla A, (2019) Severe Acute Respiratory Syndrome: Historical, Epidemiologic, and Clinical Features. *Infect Dis Clin North Am* 33: 869-889
88. Brochard L, Mancebo J, Wysocki M, Lofaso F, Conti G, Rauss A, Simonneau G, Benito S, Gasparetto A, Lemaire F, et al., (1995) Noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 333: 817-822
89. Rochwerg B, Brochard L, Elliott MW, Hess D, Hill NS, Nava S, Navalesi PMOTSC, Antonelli M, Brozek J, Conti G, Ferrer M, Guntupalli K, Jaber S, Keenan S, Mancebo J, Mehta S, Raoof SMOTTF, (2017) Official ERS/ATS clinical practice guidelines: noninvasive ventilation for acute respiratory failure. *Eur Respir J*; doi: 10.1183/13993003.02426-2016
90. Patel BK, Wolfe KS, Pohlman AS, Hall JB, Kress JP, (2016) 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* 315: 2435-2441
91. Hui DS, Chow BK, Lo T, Ng SS, Ko FW, Gin T, Chan MTV, (2015) Exhaled air dispersion during noninvasive ventilation via helmets and a total facemask. *Chest* 147: 1336-1343
92. Walkey AJ, Goligher EC, Del Sorbo L, Hodgson CL, Adhikari NKJ, Wunsch H, Meade MO, Uleryk E, Hess D, Talmor DS, Thompson BT, Brower RG, Fan E, (2017) Low Tidal Volume versus Non-Volume-Limited Strategies for Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome. A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Am Thorac Soc* 14: S271-S279
93. Amato MB, Barbas CS, Medeiros DM, Magaldi RB, Schettino GP, Lorenzi-Filho G, Kairalla RA, Deheinzelin D, Munoz C, Oliveira R, Takagaki TY, Carvalho CR, (1998) Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 338: 347-354
94. Villar J, Kacmarek RM, Perez-Mendez L, Aguirre-Jaime A, (2006) A high positive end-expiratory pressure, low tidal volume ventilatory strategy improves outcome in persistent acute respiratory distress syndrome: a randomized, controlled trial. *Crit Care Med* 34: 1311-1318
95. Acute Respiratory Distress Syndrome N, Brower RG, Matthay MA, Morris A, Schoenfeld D, Thompson BT, Wheeler A, (2000) Ventilation with lower tidal volumes as compared with

SSC COVID-19 Guidelines

Supplement

- traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 342: 1301-1308
96. Brower RG, Shanholtz CB, Fessler HE, Shade DM, White P, Jr., Wiener CM, Teeter JG, Dodd-o JM, Almog Y, Piantadosi S, (1999) Prospective, randomized, controlled clinical trial comparing traditional versus reduced tidal volume ventilation in acute respiratory distress syndrome patients. *Crit Care Med* 27: 1492-1498
97. Orme J, Jr., Romney JS, Hopkins RO, Pope D, Chan KJ, Thomsen G, Crapo RO, Weaver LK, (2003) Pulmonary function and health-related quality of life in survivors of acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 167: 690-694
98. Wu G, Lu B, (1998) (The application of low tidal volume pressure-controlled ventilation in patients with acute respiratory distress syndrome). *Hunan Yi Ke Da Xue Xue Bao* 23: 57-58
99. Fan E, Del Sorbo L, Goligher EC, Hodgson CL, Munshi L, Walkey AJ, Adhikari NKJ, Amato MBP, Branson R, Brower RG, Ferguson ND, Gajic O, Gattinoni L, Hess D, Mancebo J, Meade MO, McAuley DF, Pesenti A, Ranieri VM, Rubenfeld GD, Rubin E, Seckel M, Slutsky AS, Talmor D, Thompson BT, Wunsch H, Uleryk E, Brozek J, Brochard LJ, American Thoracic Society ESICM, Society of Critical Care M, (2017) An Official American Thoracic Society/European Society of Intensive Care Medicine/Society of Critical Care Medicine Clinical Practice Guideline: Mechanical Ventilation in Adult Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 195: 1253-1263
100. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, Kumar A, Sevransky JE, Sprung CL, Nunnally ME, Rochwerg B, Rubenfeld GD, Angus DC, Annane D, Beale RJ, Bellinghan GJ, Bernard GR, Chiche JD, Coopersmith C, De Backer DP, French CJ, Fujishima S, Gerlach H, Hidalgo JL, Hollenberg SM, Jones AE, Karnad DR, Kleinpell RM, Koh Y, Lisboa TC, Machado FR, Marini JJ, Marshall JC, Mazuski JE, McIntyre LA, McLean AS, Mehta S, Moreno RP, Myburgh J, Navalesi P, Nishida O, Osborn TM, Perner A, Plunkett CM, Ranieri M, Schorr CA, Seckel MA, Seymour CW, Shieh L, Shukri KA, Simpson SQ, Singer M, Thompson BT, Townsend SR, Van der Poll T, Vincent JL, Wiersinga WJ, Zimmerman JL, Dellinger RP, (2017) Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med* 43: 304-377
101. Thille AW, Rodriguez P, Cabello B, Lellouche F, Brochard L, (2006) Patient-ventilator asynchrony during assisted mechanical ventilation. *Intensive Care Med* 32: 1515-1522
102. Yasuda H, Nishimura T, Kamo T, Sanui M, Nango E, Abe T, Takebayashi T, Lefor AK, Hashimoto S, (2017) Optimal plateau pressure for patients with acute respiratory distress syndrome: a protocol for a systematic review and meta-analysis with meta-regression. *BMJ Open* 7: e015091
103. Brower RG, Lanken PN, MacIntyre N, Matthay MA, Morris A, Ancukiewicz M, Schoenfeld D, Thompson BT, National Heart L, Blood Institute ACTN, (2004) Higher versus lower positive end-expiratory pressures in patients with the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 351: 327-336
104. Meade MO, Cook DJ, Guyatt GH, Slutsky AS, Arabi YM, Cooper DJ, Davies AR, Hand LE, Zhou Q, Thabane L, Austin P, Lapinsky S, Baxter A, Russell J, Skrobik Y, Ronco JJ, Stewart TE, Lung Open Ventilation Study I, (2008) Ventilation strategy using low tidal volumes, recruitment maneuvers, and high positive end-expiratory pressure for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA* 299: 637-645
105. Mercat A, Richard JC, Vieille B, Jaber S, Osman D, Diehl JL, Lefrant JY, Prat G, Richécoeur J, Nieszkowska A, Gervais C, Baudot J, Bouadma L, Brochard L, Expiratory Pressure Study G, (2008) Positive end-expiratory pressure setting in adults with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA* 299: 646-655
106. Briel M, Meade M, Mercat A, Brower RG, Talmor D, Walter SD, Slutsky AS, Pullenayegum E, Zhou Q, Cook D, Brochard L, Richard JC, Lamontagne F, Bhatnagar N, Stewart TE, Guyatt G,

SSC COVID-19 Guidelines

Supplement

- (2010) Higher vs lower positive end-expiratory pressure in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 303: 865-873
107. Guo L, Xie J, Huang Y, Pan C, Yang Y, Qiu H, Liu L, (2018) Higher PEEP improves outcomes in ARDS patients with clinically objective positive oxygenation response to PEEP: a systematic review and meta-analysis. *BMC Anesthesiol* 18: 172
108. Walkey AJ, Del Sorbo L, Hodgson CL, Adhikari NKJ, Wunsch H, Meade MO, Uleryk E, Hess D, Talmor DS, Thompson BT, Brower RG, Fan E, (2017) Higher PEEP versus Lower PEEP Strategies for Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome. A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Am Thorac Soc* 14: S297-S303
109. National Heart L, Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome Clinical Trials N, Wiedemann HP, Wheeler AP, Bernard GR, Thompson BT, Hayden D, deBoisblanc B, Connors AF, Jr., Hite RD, Harabin AL, (2006) Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. *N Engl J Med* 354: 2564-2575
110. Shi H, Han X, Jiang N, Cao Y, Alwalid O, Gu J, Fan Y, Zheng C, (2020) Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet Infect Dis*;doi: 10.1016/S1473-3099(20)30086-4
111. Cornejo RA, Diaz JC, Tobar EA, Bruhn AR, Ramos CA, Gonzalez RA, Repetto CA, Romero CM, Galvez LR, Llanos O, Arellano DH, Neira WR, Diaz GA, Zamorano AJ, Pereira GL, (2013) Effects of prone positioning on lung protection in patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 188: 440-448
112. Albert RK, Hubmayr RD, (2000) The prone position eliminates compression of the lungs by the heart. *Am J Respir Crit Care Med* 161: 1660-1665
113. Nyren S, Radell P, Lindahl SG, Mure M, Petersson J, Larsson SA, Jacobsson H, Sanchez-Crespo A, (2010) Lung ventilation and perfusion in prone and supine postures with reference to anesthetized and mechanically ventilated healthy volunteers. *Anesthesiology* 112: 682-687
114. Munshi L, Del Sorbo L, Adhikari NKJ, Hodgson CL, Wunsch H, Meade MO, Uleryk E, Mancebo J, Pesenti A, Ranieri VM, Fan E, (2017) Prone Position for Acute Respiratory Distress Syndrome. A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Am Thorac Soc* 14: S280-S288
115. Bloomfield R, Noble DW, Sudlow A, (2015) Prone position for acute respiratory failure in adults. *Cochrane Database Syst Rev*: CD008095
116. Mora-Arteaga JA, Bernal-Ramirez OJ, Rodriguez SJ, (2015) The effects of prone position ventilation in patients with acute respiratory distress syndrome. A systematic review and metaanalysis. *Med Intensiva* 39: 359-372
117. Lee JM, Bae W, Lee YJ, Cho YJ, (2014) The efficacy and safety of prone positional ventilation in acute respiratory distress syndrome: updated study-level meta-analysis of 11 randomized controlled trials. *Crit Care Med* 42: 1252-1262
118. van der Voort PH, Zandstra DF, (2001) Enteral feeding in the critically ill: comparison between the supine and prone positions: a prospective crossover study in mechanically ventilated patients. *Crit Care* 5: 216-220
119. Reintam Blaser A, Starkopf J, Alhazzani W, Berger MM, Casaer MP, Deane AM, Fruhwald S, Hiesmayr M, Ichai C, Jakob SM, Loudet CI, Malbrain ML, Montejo Gonzalez JC, Paugam-Burtz C, Poeze M, Preiser JC, Singer P, van Zanten AR, De Waele J, Wendon J, Wernererman J, Whitehouse T, Wilmer A, Oudemans-van Straaten HM, Function EWGoG, (2017) Early enteral nutrition in critically ill patients: ESICM clinical practice guidelines. *Intensive Care Med* 43: 380-398
120. Murray MJ, DeBlock H, Erstad B, Gray A, Jacobi J, Jordan C, McGee W, McManus C, Meade M, Nix S, Patterson A, Sands MK, Pino R, Tescher A, Arbour R, Rochwerg B, Murray CF, Mehta S, (2016) Clinical Practice Guidelines for Sustained Neuromuscular Blockade in the Adult Critically Ill Patient. *Crit Care Med* 44: 2079-2103
121. Griffiths M, Fan E, Baudouin SV, (2019) New UK guidelines for the management of adult patients with ARDS. *Thorax* 74: 931-933

SSC COVID-19 Guidelines

Supplement

122. Claesson J, Freundlich M, Gunnarsson I, Laake JH, Moller MH, Vandvik PO, Varpula T, Aasmundstad TA, (2016) Scandinavian clinical practice guideline on fluid and drug therapy in adults with acute respiratory distress syndrome. *Acta Anaesthesiol Scand* 60: 697-709
123. Papazian L, Aubron C, Brochard L, Chiche JD, Combes A, Dreyfuss D, Forel JM, Guerin C, Jaber S, Mekontso-Dessap A, Mercat A, Richard JC, Roux D, Vieillard-Baron A, Faure H, (2019) Formal guidelines: management of acute respiratory distress syndrome. *Ann Intensive Care*;9: 69
124. Alhazzani W, Alshahrani M, Jaeschke R, Forel JM, Papazian L, Sevransky J, Meade MO, (2013) Neuromuscular blocking agents in acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Care* 17: R43
125. National Heart L, Blood Institute PCTN, Moss M, Huang DT, Brower RG, Ferguson ND, Ginde AA, Gong MN, Grissom CK, Gundel S, Hayden D, Hite RD, Hou PC, Hough CL, Iwashyna TJ, Khan A, Liu KD, Talmor D, Thompson BT, Ulysse CA, Yealy DM, Angus DC, (2019) Early Neuromuscular Blockade in the Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med* 380: 1997-2008
126. Gebistorf F, Karam O, Wetterslev J, Afshari A, (2016) Inhaled nitric oxide for acute respiratory distress syndrome (ARDS) in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev*: CD002787
127. Gattinoni L, Caironi P, Cressoni M, Chiumello D, Ranieri VM, Quintel M, Russo S, Patroniti N, Cornejo R, Bugedo G, (2006) Lung recruitment in patients with the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 354: 1775-1786
128. Kacmarek RM, Villar J, Sulemanji D, Montiel R, Ferrando C, Blanco J, Koh Y, Soler JA, Martinez D, Hernandez M, Tucci M, Borges JB, Lubillo S, Santos A, Araujo JB, Amato MB, Suarez-Sipmann F, Open Lung Approach N, (2016) Open Lung Approach for the Acute Respiratory Distress Syndrome: A Pilot, Randomized Controlled Trial. *Crit Care Med* 44: 32-42
129. Xi XM, Jiang L, Zhu B, group RM, (2010) Clinical efficacy and safety of recruitment maneuver in patients with acute respiratory distress syndrome using low tidal volume ventilation: a multicenter randomized controlled clinical trial. *Chin Med J (Engl)* 123: 3100-3105
130. Writing Group for the Alveolar Recruitment for Acute Respiratory Distress Syndrome Trial I, Cavalcanti AB, Suzumura EA, Laranjeira LN, Paisani DM, Damiani LP, Guimaraes HP, Romano ER, Regenga MM, Taniguchi LNT, Teixeira C, Pinheiro de Oliveira R, Machado FR, Diaz-Quijano FA, Filho MSA, Maia IS, Caser EB, Filho WO, Borges MC, Martins PA, Matsui M, Ospina-Tascon GA, Giancursi TS, Giraldo-Ramirez ND, Vieira SRR, Assef M, Hasan MS, Szczeklik W, Rios F, Amato MBP, Berwanger O, Ribeiro de Carvalho CR, (2017) Effect of Lung Recruitment and Titrated Positive End-Expiratory Pressure (PEEP) vs Low PEEP on Mortality in Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 318: 1335-1345
131. Hodgson CL, Tuxen DV, Davies AR, Bailey MJ, Higgins AM, Holland AE, Keating JL, Pilcher DV, Westbrook AJ, Cooper DJ, Nichol AD, (2011) A randomised controlled trial of an open lung strategy with staircase recruitment, titrated PEEP and targeted low airway pressures in patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care* 15: R133
132. Hodgson CL, Cooper DJ, Arabi Y, King V, Bersten A, Bihari S, Brickell K, Davies A, Fahey C, Fraser J, McGuinness S, Murray L, Parke R, Paul E, Tuxen D, Vallance S, Young M, Nichol A, (2019) Maximal Recruitment Open Lung Ventilation in Acute Respiratory Distress Syndrome (PHARLAP). A Phase II, Multicenter Randomized Controlled Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med* 200: 1363-1372
133. Huh JW, Jung H, Choi HS, Hong SB, Lim CM, Koh Y, (2009) Efficacy of positive end-expiratory pressure titration after the alveolar recruitment manoeuvre in patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care* 13: R22
134. Goligher EC, Hodgson CL, Adhikari NKJ, Meade MO, Wunsch H, Uleryk E, Gajic O, Amato MPB, Ferguson ND, Rubenfeld GD, Fan E, (2017) Lung Recruitment Maneuvers for Adult Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome. A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Am Thorac Soc* 14: S304-S311

SSC COVID-19 Guidelines

Supplement

135. Alshahrani MS, Sindi A, Alshamsi F, Al-Omari A, El Tahan M, Alahmadi B, Zein A, Khatani N, Al-Hameed F, Alamri S, Abdelzaher M, Alghamdi A, Alfousan F, Tash A, Tashkandi W, Alraddadi R, Lewis K, Badawee M, Arabi YM, Fan E, Alhazzani W, (2018) Extracorporeal membrane oxygenation for severe Middle East respiratory syndrome coronavirus. *Ann Intensive Care* 8: 3
136. Combes A, Hajage D, Capellier G, Demoule A, Lavoue S, Guervilly C, Da Silva D, Zafrani L, Tirot P, Veber B, Maury E, Levy B, Cohen Y, Richard C, Kalfon P, Bouadma L, Mehdaoui H, Beduneau G, Lebreton G, Brochard L, Ferguson ND, Fan E, Slutsky AS, Brodie D, Mercat A, Eolia Trial Group R, Ecmonet, (2018) Extracorporeal Membrane Oxygenation for Severe Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med* 378: 1965-1975
137. Goligher EC, Tomlinson G, Hajage D, Wijeyesundara DN, Fan E, Juni P, Brodie D, Slutsky AS, Combes A, (2018) Extracorporeal Membrane Oxygenation for Severe Acute Respiratory Distress Syndrome and Posterior Probability of Mortality Benefit in a Post Hoc Bayesian Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA* 320: 2251-2259
138. Munshi L, Walkey A, Goligher E, Pham T, Uleryk EM, Fan E, (2019) Venovenous extracorporeal membrane oxygenation for acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med* 7: 163-172
139. MacLaren G, Fisher D, Brodie D, (2020) Preparing for the Most Critically Ill Patients With COVID-19: The Potential Role of Extracorporeal Membrane Oxygenation. *JAMA*;doi: 10.1001/jama.2020.2342
140. Fardet L, Galicier L, Lambotte O, Marzac C, Aumont C, Chahwan D, Coppo P, Hejblum G, (2014) Development and validation of the HScore, a score for the diagnosis of reactive hemophagocytic syndrome. *Arthritis Rheumatol* 66: 2613-2620
141. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ, COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *The Lancet*; DOI:[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0)
142. Wang Y, Jiang W, He Q, Wang C, Wang B, Zhou P, Dong N, Tong Q, (2020) Early, low-dose and short-term application of corticosteroid treatment in patients with severe COVID-19 pneumonia: single-center experience from Wuhan, China. *medRxiv*: 2020.2003.2006.20032342
143. Siemieniuk RA, Meade MO, Alonso-Coello P, Briel M, Evaniew N, Prasad M, Alexander PE, Fei Y, Vandvik PO, Loeb M, Guyatt GH, (2015) Corticosteroid Therapy for Patients Hospitalized With Community-Acquired Pneumonia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med* 163: 519-528
144. Lansbury L, Rodrigo C, Leonardi-Bee J, Nguyen-Van-Tam J, Lim WS, (2019) Corticosteroids as adjunctive therapy in the treatment of influenza. *Cochrane Database Syst Rev* 2: CD010406
145. Lewis SR, Pritchard MW, Thomas CM, Smith AF, (2019) Pharmacological agents for adults with acute respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 7: CD004477
146. Villar J, Ferrando C, Martinez D, Ambros A, Munoz T, Soler JA, Aguilar G, Alba F, Gonzalez-Higuera E, Conesa LA, Martin-Rodriguez C, Diaz-Dominguez FJ, Serna-Grande P, Rivas R, Ferreres J, Belda J, Capilla L, Tallet A, Anon JM, Fernandez RL, Gonzalez-Martin JM, dexamethasone in An, (2020) Dexamethasone treatment for the acute respiratory distress syndrome: a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 8: 267-276
147. Ranieri VM, Pettila V, Karvonen MK, Jalkanen J, Nightingale P, Brealey D, Mancebo J, Ferrer R, Mercat A, Patroniti N, Quintel M, Vincent JL, Okkonen M, Meziani F, Bellani G, MacCallum N, Creteur J, Kluge S, Artigas-Raventos A, Maksimow M, Piippo I, Elimä K, Jalkanen S, Jalkanen M, Bellingan G, Group IS, (2020) Effect of Intravenous Interferon beta-1a on Death and Days Free From Mechanical Ventilation Among Patients With Moderate to Severe Acute Respiratory Distress Syndrome: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*;doi: 10.1001/jama.2019.22525
148. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, Huang H, Zhang L, Zhou X, Du C, Zhang Y, Song J, Wang S, Chao Y, Yang Z, Xu J, Zhou X, Chen D, Xiong W, Xu L, Zhou F, Jiang J, Bai C, Zheng

SSC COVID-19 Guidelines

Supplement

- J, Song Y, (2020) Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med*;doi: 10.1001/jamainternmed.2020.0994
149. Rochwerg B, Oczkowski SJ, Siemieniuk RAC, Agoritsas T, Belley-Cote E, D'Aragon F, Duan E, English S, Gossack-Keenan K, Alghuroba M, Szczeklik W, Menon K, Alhazzani W, Sevransky J, Vandvik PO, Annane D, Guyatt G, (2018) Corticosteroids in Sepsis: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Crit Care Med* 46: 1411-1420
150. Lian XJ, Huang DZ, Cao YS, Wei YX, Lian ZZ, Qin TH, He PC, Liu YH, Wang SH, (2019) Reevaluating the Role of Corticosteroids in Septic Shock: An Updated Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Biomed Res Int* 2019: 3175047
151. Arabi YM, Mandourah Y, Al-Hameed F, Sindi AA, Almekhlafi GA, Hussein MA, Jose J, Pinto R, Al-Omari A, Kharaba A, Almotairi A, Al Khatib K, Alraddadi B, Shalhoub S, Abdulkomen A, Qushmaq I, Mady A, Solaiman O, Al-Aithan AM, Al-Raddadi R, Ragab A, Balkhy HH, Al Harthy A, Deeb AM, Al Mutairi H, Al-Dawood A, Merson L, Hayden FG, Fowler RA, Saudi Critical Care Trial G, (2018) Corticosteroid Therapy for Critically Ill Patients with Middle East Respiratory Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 197: 757-767
152. Hui DS, (2018) Systemic Corticosteroid Therapy May Delay Viral Clearance in Patients with Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Infection. *Am J Respir Crit Care Med* 197: 700-701
153. Lee N, Allen Chan KC, Hui DS, Ng EK, Wu A, Chiu RW, Wong VW, Chan PK, Wong KT, Wong E, Cockram CS, Tam JS, Sung JJ, Lo YM, (2004) Effects of early corticosteroid treatment on plasma SARS-associated Coronavirus RNA concentrations in adult patients. *J Clin Virol* 31: 304-309
154. Uyeki TM, Bernstein HH, Bradley JS, Englund JA, File TM, Fry AM, Gravenstein S, Hayden FG, Harper SA, Hirshon JM, Ison MG, Johnston BL, Knight SL, McGeer A, Riley LE, Wolfe CR, Alexander PE, Pavia AT, (2019) Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America: 2018 Update on Diagnosis, Treatment, Chemoprophylaxis, and Institutional Outbreak Management of Seasonal Influenza. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 68: 895-902
155. Arabi YM, Al-Omari A, Mandourah Y, Al-Hameed F, Sindi AA, Alraddadi B, Shalhoub S, Almotairi A, Al Khatib K, Abdulkomen A, Qushmaq I, Mady A, Solaiman O, Al-Aithan AM, Al-Raddadi R, Ragab A, Al Mekhlafi GA, Al Harthy A, Kharaba A, Ahmad MA, Sadat M, Mutairi HA, Qasim EA, Jose J, Nasim M, Al-Dawood A, Merson L, Fowler R, Hayden FG, Balkhy HH, Saudi Critical Care Trial G, (2017) Critically Ill Patients With the Middle East Respiratory Syndrome: A Multicenter Retrospective Cohort Study. *Crit Care Med* 45: 1683-1695
156. Rice TW, Rubinson L, Uyeki TM, Vaughn FL, John BB, Miller RR, 3rd, Higgs E, Randolph AG, Smoot BE, Thompson BT, Network NA, (2012) Critical illness from 2009 pandemic influenza A virus and bacterial coinfection in the United States. *Crit Care Med* 40: 1487-1498
157. Shieh WJ, Blau DM, Denison AM, Deleon-Carnes M, Adem P, Bhatnagar J, Sumner J, Liu L, Patel M, Batten B, Greer P, Jones T, Smith C, Bartlett J, Montague J, White E, Rollin D, Gao R, Seales C, Jost H, Metcalfe M, Goldsmith CS, Humphrey C, Schmitz A, Drew C, Paddock C, Uyeki TM, Zaki SR, (2010) 2009 pandemic influenza A (H1N1): pathology and pathogenesis of 100 fatal cases in the United States. *Am J Pathol* 177: 166-175
158. McCullers JA, (2013) Do specific virus-bacteria pairings drive clinical outcomes of pneumonia? *Clin Microbiol Infect* 19: 113-118
159. Alfonso J. Rodriguez-Morales, Jaime A. Cardona-Ospina, Estefanía Gutiérrez-Ocampo, Rhubi Villamizar-Peña, Yeimer Holguin-Rivera, Juan Pablo Escalera-Antezana, Lucia Elena Alvarado-Arnez, D. Katterine Bonilla-Aldana, Carlos Franco-Paredes, Andrés F. Henao-Martínez, Alberto Paniz-Mondolfi, Guillermo J. Lagos-Grisales, Eduardo Ramírez-Vallejo, Jose A. Suárez, Lysien I. Zambrano, Wilmer E. Villamil-Gómez, Graciela J. Balbin-Ramon, Ali A. Rabaan, Harapan Harapan, Kuldeep Dhama, Hiroshi Nishiura, Hiromitsu Kataoka, Tauseef Ahmad, Ranjit Sah,

SSC COVID-19 Guidelines

Supplement

- Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis, Travel Medicine and Infectious Disease, 2020,
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1477893920300910?via%3Dhub>
160. Schulman CI, Namias N, Doherty J, Manning RJ, Li P, Elhaddad A, Lasko D, Amortegui J, Dy CJ, Dlugasch L, Baracco G, Cohn SM, (2005) The effect of antipyretic therapy upon outcomes in critically ill patients: a randomized, prospective study. *Surg Infect (Larchmt)* 6: 369-375
161. Young P, Saxena M, Bellomo R, Freebairn R, Hammond N, van Haren F, Holliday M, Henderson S, Mackle D, McArthur C, McGuinness S, Myburgh J, Weatherall M, Webb S, Beasley R, Investigators H, Australian, New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials G, (2015) Acetaminophen for Fever in Critically Ill Patients with Suspected Infection. *N Engl J Med* 373: 2215-2224
162. Haupt MT, Jastremski MS, Clemmer TP, Metz CA, Goris GB, (1991) Effect of ibuprofen in patients with severe sepsis: a randomized, double-blind, multicenter study. The Ibuprofen Study Group. *Crit Care Med* 19: 1339-1347
163. Bernard GR, Wheeler AP, Russell JA, Schein R, Summer WR, Steinberg KP, Fulkerson WJ, Wright PE, Christman BW, Dupont WD, Higgins SB, Swindell BB, (1997) The effects of ibuprofen on the physiology and survival of patients with sepsis. The Ibuprofen in Sepsis Study Group. *N Engl J Med* 336: 912-918
164. Gozzoli V, Schottker P, Suter PM, Ricou B, (2001) Is it worth treating fever in intensive care unit patients? Preliminary results from a randomized trial of the effect of external cooling. *Arch Intern Med* 161: 121-123
165. Memis D, Karamanlioglu B, Turan A, Koyuncu O, Pamukcu Z, (2004) Effects of lornoxicam on the physiology of severe sepsis. *Crit Care* 8: R474-482
166. Honarmand H, Abdollahi M, Ahmadi A, Javadi MR, Khoshayand MR, Tabeefar H, Mousavi S, Mahmoudi L, Radfar M, Najafi A, Mojtabahedzadeh M, (2012) Randomized trial of the effect of intravenous paracetamol on inflammatory biomarkers and outcome in febrile critically ill adults. *Daru* 20: 12
167. Schortgen F, Clabault K, Katsahian S, Devaquet J, Mercat A, Deye N, Dellamonica J, Bouadma L, Cook F, Beji O, Brun-Buisson C, Lemaire F, Brochard L, (2012) Fever control using external cooling in septic shock: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 185: 1088-1095
168. Niven DJ, Stelfox HT, Leger C, Kubes P, Laupland KB, (2013) Assessment of the safety and feasibility of administering antipyretic therapy in critically ill adults: a pilot randomized clinical trial. *J Crit Care* 28: 296-302
169. Yang YL, Liu DW, Wang XT, Long Y, Zhou X, Chai WZ, (2013) Body temperature control in patients with refractory septic shock: too much may be harmful. *Chin Med J (Engl)* 126: 1809-1813
170. Janz DR, Bastarache JA, Rice TW, Bernard GR, Warren MA, Wickersham N, Sills G, Oates JA, Roberts LJ, 2nd, Ware LB, Acetaminophen for the Reduction of Oxidative Injury in Severe Sepsis Study G, (2015) Randomized, placebo-controlled trial of acetaminophen for the reduction of oxidative injury in severe sepsis: the Acetaminophen for the Reduction of Oxidative Injury in Severe Sepsis trial. *Crit Care Med* 43: 534-541
171. Schortgen F, Charles-Nelson A, Bouadma L, Bizouard G, Brochard L, Katsahian S, (2015) Respective impact of lowering body temperature and heart rate on mortality in septic shock: mediation analysis of a randomized trial. *Intensive Care Med* 41: 1800-1808
172. Wu J, Liu J, Zhao X, Liu C, Wang W, Wang D, Xu W, Zhang C, Yu J, Jiang B, Cao H, Li L, (2020) Clinical Characteristics of Imported Cases of COVID-19 in Jiangsu Province: A Multicenter Descriptive Study. *Clinical Infectious Diseases*; doi: 10.1093/cid/ciaa199
173. Stiehm ER, (2013) Adverse effects of human immunoglobulin therapy. *Transfus Med Rev* 27: 171-178

SSC COVID-19 Guidelines

Supplement

174. Davey RT, Jr., Fernández-Cruz E, Markowitz N, Pett S, Babiker AG, Wentworth D, Khurana S, Engen N, Gordin F, Jain MK, Kan V, Polizzotto MN, Riska P, Ruxrungtham K, Temesgen Z, Lundgren J, Beigel JH, Lane HC, Neaton JD, Davey RT, Fernández-Cruz E, Markowitz N, Pett S, Babiker AG, Wentworth D, Khurana S, Engen N, Gordin F, Jain MK, Kan V, Polizzotto MN, Riska P, Ruxrungtham K, Temesgen Z, Lundgren J, Beigel JH, Lane HC, Neaton JD, Butts J, Denning E, DuChene A, Krum E, Harrison M, Meger S, Peterson R, Quan K, Shaughnessy M, Thompson G, Vock D, Metcalf J, Dewar R, Rehman T, Natarajan V, McConnell R, Flowers E, Smith K, Hoover M, Coyle EM, Munroe D, Aagaard B, Pearson M, Cursley A, Webb H, Hudson F, Russell C, Sy A, Purvis C, Jackson B, Collaco-Moraes Y, Carey D, Robson R, Sánchez A, Finley E, Conwell D, Losso MH, Gambardella L, Abela C, Lopez P, Alonso H, Touloumi G, Gioukari V, Anagnostou O, Avihingsanon A, Pussadee K, Ubolyam S, Omotosho B, Solórzano C, Petersen T, Vysyaraju K, Rizza SA, Whitaker JA, Nahra R, Baxter J, Coburn P, Gardner EM, Scott JA, Faber L, Pastor E, Makohon L, MacArthur RA, Hillman LM, Farrough MJ, Polenakovic HM, Clark LA, Colon RJ, Kunisaki KM, DeConcini M, Johnson SA, Wolfe CR, Mkumba L, Carboneau JY, Morris A, Fitzpatrick ME, Kessinger CJ, Salata RA, Arters KA, Tasi CM, Panos RJ, Lach LA, Glesby MJ, Ham KA, Hughes VG, Schooley RT, Crouch D, Mutterla L, Novak RM, Bleasdale SC, Zuckerman AE, Manosuthi W, Thaonyen S, Chiewcharn T, Suwanpimolkul G, Gatechumpol S, Buppasang S, Angus BJ, Anderson M, Morgan M, Minton J, Gkamaletsou MN, Hambleton J, Price DA, Llewelyn MJ, Sweetman J, Carbone J, Arribas JR, Montejano R, Lobo Beristain JL, Martinez IZ, Barberan J, Hernandez P, Dwyer DE, Kok J, Borges A, Brandt CT, Knudsen LS, Sypas N, Constantinou C, Markogiannakis A, Zakynthinos S, Katsaounou P, Kalomenidis I, Mykietiuk A, Alzogaray MF, Obed M, Macias LM, Ebensrejin J, Burgoa P, Nannini E, Lahitte M, Perez-Patrigon S, Martínez-Orozco JA, Ramírez-Hinojosa JP, Anti-influenza hyperimmune intravenous immunoglobulin for adults with influenza A or B infection (FLU-IVIG): a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *The Lancet Respiratory Medicine*;7:951-963
175. Beigel JH, Nam HH, Adams PL, Krafft A, Ince WL, El-Kamary SS, Sims AC, (2019) Advances in respiratory virus therapeutics - A meeting report from the 6th isirv Antiviral Group conference. *Antiviral research* 167: 45-67
176. Arabi YM, Fowler R, Hayden FG, (2020) Critical care management of adults with community-acquired severe respiratory viral infection. *Intensive Care Med* 46: 315-328
177. Casadenvall A, Pirofski L-a, (2020) The convalescent sera option for containing COVID-19. *The Journal of clinical investigation*;doi: 10.1172/JCI138003
178. Hung IF, To KK, Lee CK, Lee KL, Yan WW, Chan K, Chan WM, Ngai CW, Law KI, Chow FL, Liu R, Lai KY, Lau CC, Liu SH, Chan KH, Lin CK, Yuen KY, (2013) Hyperimmune IV immunoglobulin treatment: a multicenter double-blind randomized controlled trial for patients with severe 2009 influenza A(H1N1) infection. *Chest* 144: 464-473
179. Stockman LJ, Bellamy R, Garner P, (2006) SARS: systematic review of treatment effects. *PLoS Med* 3: e343
180. Hung IF, To KK, Lee CK, Lee KL, Chan K, Yan WW, Liu R, Watt CL, Chan WM, Lai KY, Koo CK, Buckley T, Chow FL, Wong KK, Chan HS, Ching CK, Tang BS, Lau CC, Li IW, Liu SH, Chan KH, Lin CK, Yuen KY, (2011) Convalescent plasma treatment reduced mortality in patients with severe pandemic influenza A (H1N1) 2009 virus infection. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 52: 447-456
181. Luke TC, Kilbane EM, Jackson JL, Hoffman SL, (2006) Meta-analysis: convalescent blood products for Spanish influenza pneumonia: a future H5N1 treatment? *Annals of internal medicine* 145: 599-609
182. Kong LK, Zhou BP, (2006) Successful treatment of avian influenza with convalescent plasma. *Hong Kong Med J* 12: 489
183. Mair-Jenkins J, Saavedra-Campos M, Baillie K, Cleary P, Khaw FM, Lim WS, Makki S, Rooney KD, Nguyen-Van-Tam JS, Beck CR, (2014) The effectiveness of convalescent plasma and

SSC COVID-19 Guidelines

Supplement

- hyperimmune immunoglobulin for the treatment of severe acute respiratory infections of viral aetiology: a systematic review and exploratory meta-analysis. *The Journal of infectious diseases*; 211:80-90
184. China puts 245 COVID-19 patients on convalescent plasma therapy. News release. Xinhua. February 28, 2020. Accessed March 13, 2020. http://www.xinhuanet.com/english/2020-02/28/c_138828177.htm.
185. Arabi YM, Hajeer AH, Luke T, Raviprakash K, Balkhy H, Johani S, Al-Dawood A, Al-Qahtani S, Al-Omari A, Al-Hameed F, Hayden FG, Fowler R, Bouchama A, Shindo N, Al-Khairiy K, Carson G, Taha Y, Sadat M, Alahmadi M, (2016) Feasibility of Using Convalescent Plasma Immunotherapy for MERS-CoV Infection, Saudi Arabia. *Emerging infectious diseases* 22: 1554-1561
186. van Griensven J, Edwards T, de Lamballerie X, Semple MG, Gallian P, Baize S, Horby PW, Raoul H, Magassouba N, Antierens A, Lomas C, Faye O, Sall AA, Fransen K, Buyze J, Ravinetto R, Tiborghien P, Claeys Y, De Crop M, Lynen L, Bah EI, Smith PG, Delamou A, De Wegheleire A, Haba N, Ebola-Tx C, (2016) Evaluation of Convalescent Plasma for Ebola Virus Disease in Guinea. *The New England journal of medicine* 374: 33-42
187. Beigel JH, Aga E, Elie-Turenne M-C, Cho J, Tebas P, Clark CL, Metcalf JP, Ozment C, Raviprakash K, Beeler J, Holley HP, Jr., Warner S, Chorley C, Lane HC, Hughes MD, Davey RT, Jr., Beigel JH, Aga E, Elie-Turenne M-C, Cho J, Tebas P, Clark CL, Metcalf JP, Ozment C, Raviprakash K, Beeler J, Holley HP, Jr., Warner S, Chorley C, Lane HC, Hughes MD, Davey RT, Barron M, Bastani A, Bauer P, Borkowsky W, Cairns C, Deville J, Elie M-C, Fichtenbaum C, Finberg R, Jain M, Kaufman D, Lin M, Lin J, Maves R, Morrow L, Nguyen M-H, Park P, Polk C, Randolph A, Rao S, Robinson L, Schofield C, Shoham S, Stalets E, Stapleton RD, Anti-influenza immune plasma for the treatment of patients with severe influenza A: a randomised, double-blind, phase 3 trial. *The Lancet Respiratory Medicine*; doi: 10.1016/S2213-2600(19)30199-7
188. Huang X, Xu Y, Yang Q, Chen J, Zhang T, Li Z, Guo C, Chen H, Wu H, Li N, (2015) Efficacy and biological safety of lopinavir/ritonavir based anti-retroviral therapy in HIV-1-infected patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Scientific reports* 5: 8528
189. Chu CM, Cheng VC, Hung IF, Wong MM, Chan KH, Chan KS, Kao RY, Poon LL, Wong CL, Guan Y, Peiris JS, Yuen KY, Group HUSS, (2004) Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings. *Thorax* 59: 252-256
190. de Wilde AH, Jochmans D, Posthuma CC, Zevenhoven-Dobbe JC, van Nieuwkoop S, Bestebroer TM, van den Hoogen BG, Neyts J, Snijder EJ, (2014) Screening of an FDA-approved compound library identifies four small-molecule inhibitors of Middle East respiratory syndrome coronavirus replication in cell culture. *Antimicrob Agents Chemother* 58: 4875-4884
191. Chan JF, Yao Y, Yeung ML, Deng W, Bao L, Jia L, Li F, Xiao C, Gao H, Yu P, Cai JP, Chu H, Zhou J, Chen H, Qin C, Yuen KY, (2015) Treatment With Lopinavir/Ritonavir or Interferon-beta1b Improves Outcome of MERS-CoV Infection in a Nonhuman Primate Model of Common Marmoset. *The Journal of infectious diseases* 212: 1904-1913
192. Arabi YM, Asiri AY, Assiri AM, Aziz Jokhdar HA, Alothman A, Balkhy HH, AlJohani S, Al Harbi S, Kojan S, Al Jeraisy M, Deeb AM, Memish ZA, Ghazal S, Al Faraj S, Al-Hameed F, AlSaedi A, Mandourah Y, Al Mekhlafi GA, Sherbeeni NM, Elzein FE, Almotairi A, Al Bshabshe A, Kharaba A, Jose J, Al Harthy A, Al Sulaiman M, Mady A, Fowler RA, Hayden FG, Al-Dawood A, Abdelzaher M, Bajhmom W, Hussein MA, and the Saudi Critical Care Trials g, (2020) Treatment of Middle East respiratory syndrome with a combination of lopinavir/ritonavir and interferon-beta1b (MIRACLE trial): statistical analysis plan for a recursive two-stage group sequential randomized controlled trial. *Trials* 21: 8
193. World Health Organization Informal consultation on prioritization of candidate therapeutic agents for use in novel coronavirus 2019 infection. In: Editor (ed)^^(eds) Book Informal consultation on

SSC COVID-19 Guidelines

Supplement

- prioritization of candidate therapeutic agents for use in novel coronavirus 2019 infection. City, pp.
194. Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, Ruan L, Song B, Cai Y, Wei M, Li X, Xia J, Chen N, Xiang J, Yu T, Bai T, Xie X, Zhang L, Li C, Yuan Y, Chen H, Li H, Huang H, Tu S, Gong F, Liu Y, Wei Y, Dong C, Zhou F, Gu X, Xu J, Liu Z, Zhang Y, Li H, Shang L, Wang K, Li K, Zhou X, Dong X, Qu Z, Lu S, Hu X, Ruan S, Luo S, Wu J, Peng L, Cheng F, Pan L, Zou J, Jia C, Wang J, Liu X, Wang S, Wu X, Ge Q, He J, Zhan H, Qiu F, Guo L, Huang C, Jaki T, Hayden FG, Horby PW, Zhang D, Wang C, (2020) A Trial of Lopinavir–Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *New England Journal of Medicine*;doi: 10.1056/NEJMoa2001282
195. World Health Organization. Informal consultation on prioritization of candidate therapeutic agents for use in novel coronavirus 2019 infection. Jan 24 2020. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/330680/WHO-HEO-RDBlueprint%28nCoV%29-2020.1-eng.pdf> (accessed March 10 2020).
196. Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, Shi Z, Hu Z, Zhong W, Xiao G, (2020) Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell research* 30: 269-271
197. Sheahan TP, Sims AC, Leist SR, Schafer A, Won J, Brown AJ, Montgomery SA, Hogg A, Babusis D, Clarke MO, Spahn JE, Bauer L, Sellers S, Porter D, Feng JY, Cihlar T, Jordan R, Denison MR, Baric RS, (2020) Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV. *Nature communications* 11: 222
198. de Wit E, Feldmann F, Cronin J, Jordan R, Okumura A, Thomas T, Scott D, Cihlar T, Feldmann H, (2020) Prophylactic and therapeutic remdesivir (GS-5734) treatment in the rhesus macaque model of MERS-CoV infection. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*;doi: 10.1073/pnas.1922083117
199. Mulangu S, Dodd LE, Davey RT, Jr., Tshiani Mbaya O, Proschan M, Mukadi D, Lusakibanza Manzo M, Nzolo D, Tshomba Oloma A, Ibanda A, Ali R, Coulibaly S, Levine AC, Grais R, Diaz J, Lane HC, Muyembe-Tamfum JJ, Group PW, Sivahera B, Camara M, Kojan R, Walker R, Dighero-Kemp B, Cao H, Mukumbayi P, Mbala-Kingebeni P, Ahuka S, Albert S, Bonnett T, Crozier I, Duvenhage M, Proffitt C, Teitelbaum M, Moench T, Aboulhab J, Barrett K, Cahill K, Cone K, Eckes R, Hensley L, Herpin B, Higgs E, Ledgerwood J, Pierson J, Smolskis M, Sow Y, Tierney J, Sivapalasingam S, Holman W, Gettinger N, Vallee D, Nordwall J, Team PCS, (2019) A Randomized, Controlled Trial of Ebola Virus Disease Therapeutics. *The New England journal of medicine* 381: 2293-2303
200. Falzarano D, de Wit E, Martellaro C, Callison J, Munster VJ, Feldmann H, (2013) Inhibition of novel beta coronavirus replication by a combination of interferon-alpha2b and ribavirin. *Scientific reports* 3: 1686
201. Falzarano D, de Wit E, Rasmussen AL, Feldmann F, Okumura A, Scott DP, Brining D, Bushmaker T, Martellaro C, Baseler L, Benecke AG, Katze MG, Munster VJ, Feldmann H, (2013) Treatment with interferon-alpha2b and ribavirin improves outcome in MERS-CoV-infected rhesus macaques. *Nature medicine* 19: 1313-1317
202. Momattin H, Mohammed K, Zumla A, Memish ZA, Al-Tawfiq JA, (2013) Therapeutic options for Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV)--possible lessons from a systematic review of SARS-CoV therapy. *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases* 17: e792-798
203. Hart BJ, Dyall J, Postnikova E, Zhou H, Kindrachuk J, Johnson RF, Olinger GG, Jr., Frieman MB, Holbrook MR, Jahrling PB, Hensley L, (2014) Interferon-beta and mycophenolic acid are potent inhibitors of Middle East respiratory syndrome coronavirus in cell-based assays. *The Journal of general virology* 95: 571-577
204. Arabi YM, Shalhoub S, Mandourah Y, Al-Hameed F, Al-Omari A, Al Qasim E, Jose J, Alraddadi B, Almotairi A, Al Khatib K, Abdulkomen A, Qushmaq I, Sindi AA, Mady A, Solaiman O, Al-

SSC COVID-19 Guidelines

Supplement

- Raddadi R, Maghrabi K, Ragab A, Al Mekhlafi GA, Balkhy HH, Al Harthy A, Kharaba A, Gramish JA, Al-Aithan AM, Al-Dawood A, Merson L, Hayden FG, Fowler R, (2019) Ribavirin and Interferon Therapy for Critically Ill Patients With Middle East Respiratory Syndrome: A Multicenter Observational Study. *Clinical infectious diseases*;doi: 10.1093/cid/ciz544
205. Chan JF, Chan KH, Kao RY, To KK, Zheng BJ, Li CP, Li PT, Dai J, Mok FK, Chen H, Hayden FG, Yuen KY, (2013) Broad-spectrum antivirals for the emerging Middle East respiratory syndrome coronavirus. *The Journal of infection* 67: 606-616
206. Arabi YM, Alothman A, Balkhy HH, Al-Dawood A, AlJohani S, Al Harbi S, Kojan S, Al Jeraisy M, Deeb AM, Assiri AM, Al-Hameed F, AlSaedi A, Mandourah Y, Almekhlafi GA, Sherbeeni NM, Elzein FE, Memon J, Taha Y, Almotairi A, Maghrabi KA, Qushmaq I, Al Bshabshe A, Kharaba A, Shalhoub S, Jose J, Fowler RA, Hayden FG, Hussein MA, And the Mtg, (2018) Treatment of Middle East Respiratory Syndrome with a combination of lopinavir-ritonavir and interferon-beta1b (MIRACLE trial): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 19: 81
207. Vincent MJ, Bergeron E, Benjannet S, Erickson BR, Rollin PE, Ksiazek TG, Seidah NG, Nichol ST, (2005) Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread. *Virol J* 2: 69
208. Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, Shi Z, Hu Z, Zhong W, Xiao G, (2020) Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res*;30:269-271
209. Yao X, Ye F, Zhang M, Cui C, Huang B, Niu P, Liu X, Zhao L, Dong E, Song C, Zhan S, Lu R, Li H, Tan W, Liu D, (2020) 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). *Clin Infect Dis*;doi: 10.1093/cid/ciaa237
210. Touret F, de Lamballerie X, (2020) Of chloroquine and COVID-19. *Antiviral Res* 177: 104762
211. Roques P, Thiberville SD, Dupuis-Maguiraga L, Lum FM, Labadie K, Martinon F, Gras G, Lebon P, Ng LFP, de Lamballerie X, Le Grand R, (2018) Paradoxical Effect of Chloroquine Treatment in Enhancing Chikungunya Virus Infection. *Viruses*;doi: 10.3390/v10050268
212. Gao J, Tian Z, Yang X, (2020) Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *Biosci Trends*; 4:72-73
213. multicenter collaboration group of Department of S, Technology of Guangdong P, Health Commission of Guangdong Province for chloroquine in the treatment of novel coronavirus p, (2020) (Expert consensus on chloroquine phosphate for the treatment of novel coronavirus pneumonia). *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi* 43: E019
214. Cortegiani A, Ingoglia G, Ippolito M, Giarratano A, Einav S, (2020) A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19. *J Crit Care*;doi: 10.1016/j.jcrc.2020.03.005
215. Brunner HI, Ruperto N, Zuber Z, Keane C, Harari O, Kenwright A, Lu P, Cuttica R, Keltsev V, Xavier RM, Calvo I, Nikishina I, Rubio-Perez N, Alexeeva E, Chasnyk V, Horneff G, Opoka-Winiarska V, Quartier P, Silva CA, Silverman E, Spindler A, Baildam E, Gamir ML, Martin A, Rietschel C, Siri D, Smolewska E, Lovell D, Martini A, De Benedetti F, Paediatric Rheumatology International Trials Organisation P, Pediatric Rheumatology Collaborative Study G, (2015) Efficacy and safety of tocilizumab in patients with polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis: results from a phase 3, randomised, double-blind withdrawal trial. *Annals of the Rheumatic Diseases* 74: 1110-1117
216. Genovese MC, van Adelsberg J, Fan C, Graham NMH, van Hoogstraten H, Parrino J, Mangan EK, Spindler A, Huijzinga TWJ, van der Heijde D, investigators Es, (2018) Two years of sarilumab in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to MTX: safety, efficacy and radiographic outcomes. *Rheumatology (Oxford)* 57: 1423-1431

SSC COVID-19 Guidelines

Supplement

217. Yokota S, Imagawa T, Mori M, Miyamae T, Aihara Y, Takei S, Iwata N, Umebayashi H, Murata T, Miyoshi M, Tomiita M, Nishimoto N, Kishimoto T, (2008) Efficacy and safety of tocilizumab in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, withdrawal phase III trial. *Lancet* 371: 998-1006
218. Le RQ, Li L, Yuan W, Shord SS, Nie L, Habtemariam BA, Przepiorka D, Farrell AT, Pazdur R, (2018) FDA approval summary: tocilizumab for treatment of chimeric antigen receptor T cell-induced severe or life-threatening cytokine release syndrome. *The oncologist* 23: 943
219. Chen X, Zhao B, Qu Y, Chen Y, Xiong J, Feng Y, Men D, Huang Q, Liu Y, Yang B, Ding J, Li F, (2020) Detectable serum SARS-CoV-2 viral load (RNAemia) is closely associated with drastically elevated interleukin 6 (IL-6) level in critically ill COVID-19 patients. *medRxiv*: 2020.2002.2029.20029520
220. Campbell L, Chen C, Bhagat SS, Parker RA, Ostor AJ, (2011) Risk of adverse events including serious infections in rheumatoid arthritis patients treated with tocilizumab: a systematic literature review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Rheumatology (Oxford)* 50: 552-562
221. Geng Z, Yu Y, Hu S, Dong L, Ye C, (2019) Tocilizumab and the risk of respiratory adverse events in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Clinical and experimental rheumatology* 37: 318-323
222. Haffizulla J, Hartman A, Hoppers M, Resnick H, Samudrala S, Ginocchio C, Bardin M, Rossignol JF, Group USNICS, (2014) Effect of nitazoxanide in adults and adolescents with acute uncomplicated influenza: a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2b/3 trial. *The Lancet Infectious diseases* 14: 609-618
223. Gamino-Arroyo AE, Guerrero ML, McCarthy S, Ramirez-Venegas A, Llamosas-Gallardo B, Galindo-Fraga A, Moreno-Espinosa S, Roldan-Aragon Y, Araujo-Melendez J, Hunsberger S, Ibarra-Gonzalez V, Martinez-Lopez J, Garcia-Andrade LA, Kapushoc H, Holley HP, Jr., Smolskis MC, Ruiz-Palacios GM, Beigel JH, Mexico Emerging Infectious Diseases Clinical Research N, (2019) Efficacy and Safety of Nitazoxanide in Addition to Standard of Care for the Treatment of Severe Acute Respiratory Illness. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*; 69:1903-1911

SSC COVID-19 Guidelines

Supplement

The Surviving Sepsis Campaign Guidelines on the Management of Critically Ill Adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)

Authors

Waleed Alhazzani^{1,2}, Morten Hylander Møller^{3,4}, Yaseen Arabi⁵, Mark Loeb^{1,2}, Michelle Ng Gong⁶, Eddy Fan⁷, Simon Oczkowski^{1,2}, Mitchell M. Levy^{8,9}, Lennie Derde^{10,11}, Amy Dzierba¹², Bin Du¹³, Michael Aboodi⁶, Hannah Wunsch^{14,15}, Maurizio Cecconi^{16,17}, Younsuck Koh¹⁸, Daniel S. Chertow¹⁹, Kathryn Maitland²⁰, Fayez Alshamsi²¹, Emilie Belley-Cote^{1,22}, Massimiliano Greco^{16,17}, Matthew Laundy²³, Jill S. Morgan²⁴, Jozef Kesecioglu¹⁰, Allison McGeer²⁵, Leonard Mermel⁸, Manoj J. Mammen²⁶, Paul E. Alexander^{2,27}, Amy Arrington²⁸, John Centofanti¹, Giuseppe Citerio^{29,30}, Bandar Baw^{1,31}, Ziad A. Memish³², Naomi Hammond^{33,34}, Frederick G. Hayden³⁵, Laura Evans³⁶, Andrew Rhodes³⁷

Affiliation

1 Department of Medicine, McMaster University, Hamilton, Canada

2 Department of Health Research Methods, Evidence, and Impact, McMaster University, Canada

3 Copenhagen University Hospital Rigshospitalet, Department of Intensive Care 4131, Copenhagen, Denmark

4 Scandinavian Society of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine (SSAI)

5 Intensive Care Department, Ministry of National Guard Health Affairs, King Saud Bin Abdulaziz University for Health Sciences, King Abdullah International Medical Research Center, Riyadh, Kingdom of Saudi Arabia

6 Department of Medicine, Montefiore Healthcare System, Albert Einstein College of Medicine, Bronx, New York

7 Interdepartmental Division of Critical Care Medicine and the Institute of Health Policy, Management and Evaluation, University of Toronto, Toronto, Canada

8 Warren Alpert School of Medicine at Brown University, Providence, Rhode Island

9 Rhode Island Hospital, Providence, Rhode Island

10 Department of Intensive Care Medicine, University medical Center Utrecht, Utrecht University, the Netherlands

11 Julius Center for Health Sciences and Primary Care, Utrecht, The Netherlands

12 Department of Pharmacy, NewYork-Presbyterian Hospital, Columbia University Irving Medical Center, New York, NY, USA

13 Medical ICU, Peking Union Medical College Hospital, 1 Shuai Fu Yuan, Beijing 100730

14 Department of Critical Care Medicine, Sunnybrook Health Sciences Centre, Toronto, Ontario, Canada

15 Department of Anesthesia and Interdepartmental Division of Critical Care Medicine, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada

16 Department of Anesthesia and Intensive care, Humanitas Clinical and Research Center, Rozzano, Milan, Italy.

17 Department of Biomedical Science, Humanitas University, Pieve Emanuele, Milan, Italy

18 Department of Pulmonary and Critical Care Medicine, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

19 Critical Care Medicine Department, National Institutes of Health Clinical Center and Laboratory of Immunoregulation, National Institute of Allergy and Infectious Diseases

20 Faculty of Medicine, Imperial College, London

21 Department of Internal Medicine, College of Medicine and Health Sciences, United Arab Emirates University, PO Box 17666, Al Ain, United Arab Emirates

22 Population Health Research Institute, Hamilton, Canada

SSC COVID-19 Guidelines

Supplement

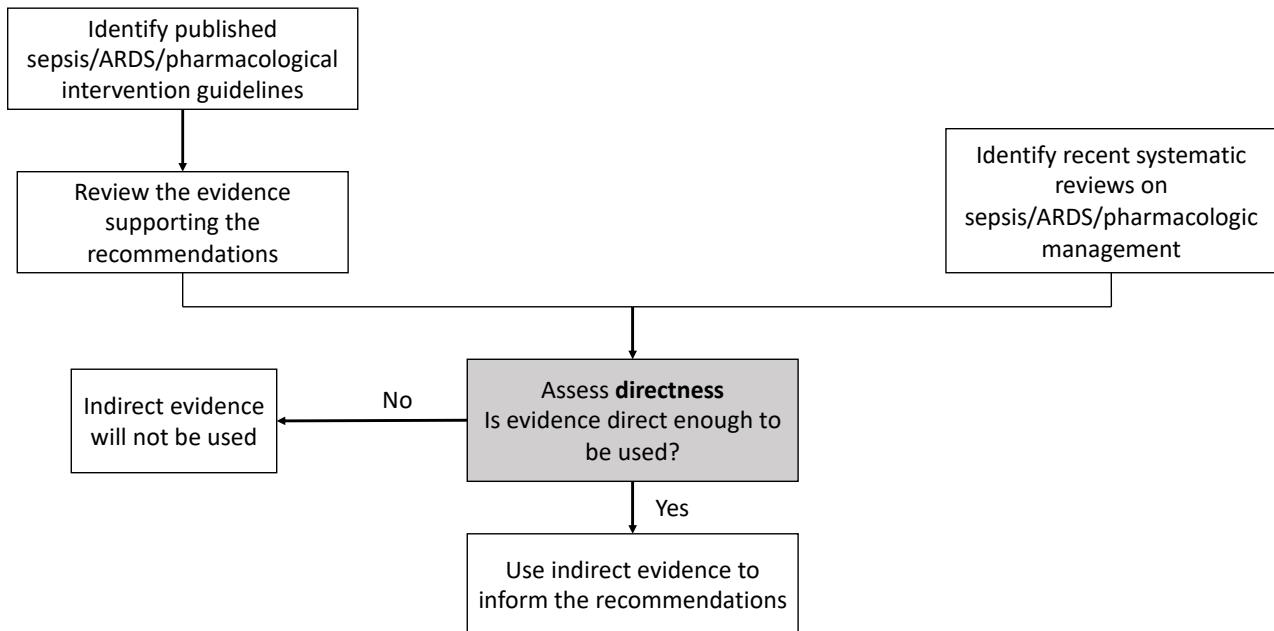
- 23 Microbiology and Infection control, St George's University Hospitals NHS Foundation Trust & St George's University of London, London, UK
- 24 Emory University Hospital, Atlanta, USA
- 25 Division of Infectious Diseases, University of Toronto, Toronto, Canada
- 26 Department of Medicine, Jacobs School of Medicine and Biomedical Sciences, State University of New York at Buffalo, Buffalo, USA
- 27 GUIDE Research Methods Group, Hamilton, Canada (<http://guidecanada.org/>)
- 28 Houston Children's Hospital, Baylor college of Medicine, USA
- 29 Department of Medicine and Surgery, Milano-Bicocca University, Milano, Italy
- 30 ASST-Monza, Desio and San Gerardo Hospital, Monza, Italy
- 31 Department of Emergency Medicine, King Abdulaziz Medical City, Riyadh, Saudi Arabia
- 32 College of Medicine, Alfaaisal University, Riyadh, Saudi Arabia
- 33 Critical Care Division, The George Institute for Global Health and UNSW Sydney, Australia
- 34 Malcolm Fisher Department of Intensive Care, Royal North Shore Hospital, Sydney, Australia
- 35 Division of Infectious Diseases and International Health, Department of Medicine, University of, Virginia, School of Medicine, Charlottesville, Virginia, USA
- 36 Department of Pulmonary and Critical Care Medicine, University of Washington, USA
- 37 Adult Critical Care, St George's University Hospitals NHS Foundation Trust & St George's University of London, London, UK

Table of Contents

<u>Methodology</u>	65
<u>Infection Control Questions:</u>	68
<u>Infection Control Evidence Summaries:</u>	70
<u>Laboratory Diagnosis and Specimens Questions:</u>	72
<u>Hemodynamic support Questions:</u>	73
<u>Hemodynamic Support Evidence Summaries:</u>	78
<u>Ventilation Questions:</u>	88
<u>Ventilation Evidence Summaries:</u>	92
<u>Therapy group Questions:</u>	95
<u>Therapy Evidence Summaries:</u>	99

Methodology

Figure S1. Algorithm for using indirect evidence



SSC COVID-19 Guidelines
Supplement

Figure S2. Algorithm for interaction between indirectness and quality of evidence

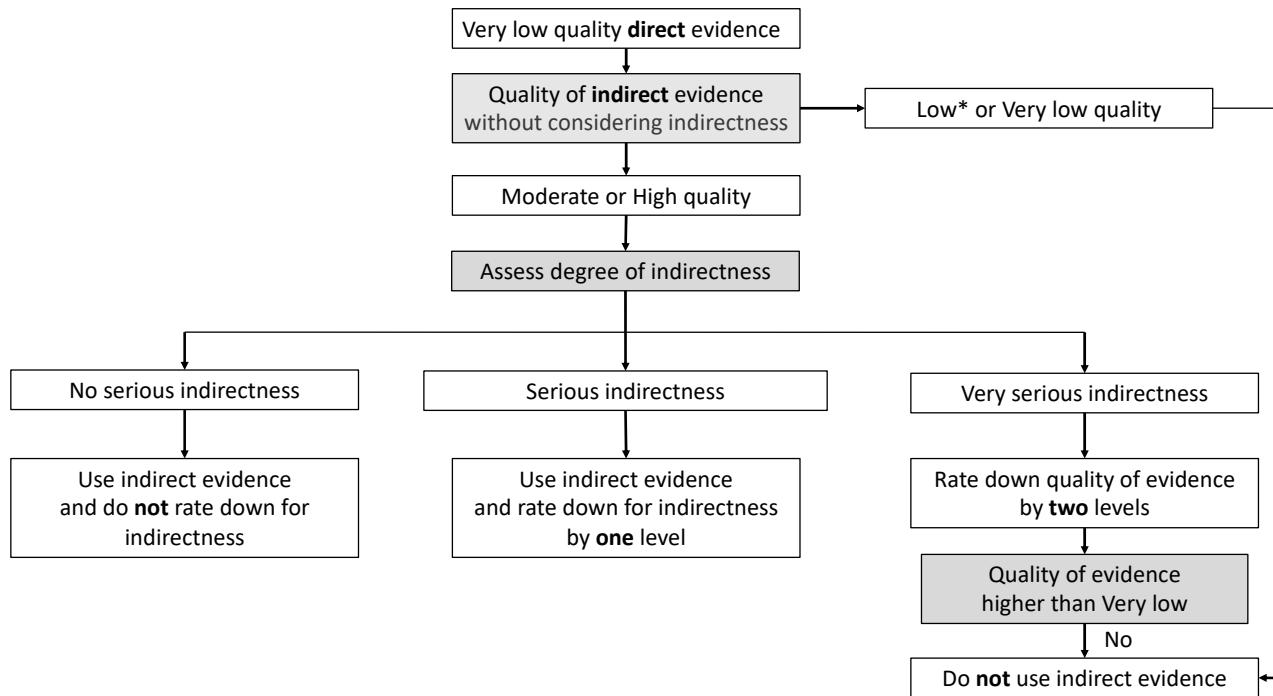
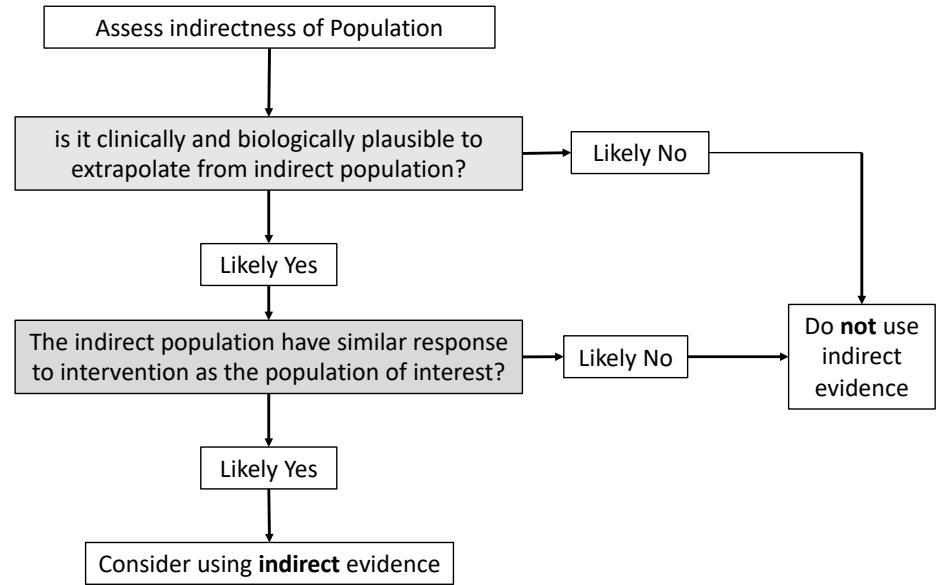


Figure S3. Assessing indirectness of population



SSC COVID-19 Guidelines
Supplement

Infection Control Questions:

Table S1. PICO question: Recommendation 1

In healthcare workers performing aerosol-generating procedures on patients with COVID-19, should we recommend using fitted respirator mask, versus surgical/medical masks?			
Population	Intervention	Comparator	Outcomes
Healthcare workers performing aerosol-generating procedures	fitted respirator mask (N-95, FFP2, or equivalent)	Surgical/medical masks	1. Disease transmission

Table S2. PICO question: Recommendation 2

In healthcare workers performing aerosol-generating procedures on ICU patients with COVID-19, should we recommend using negative pressure room, over regular room?			
Population	Intervention	Comparator	Outcomes
Healthcare workers performing aerosol-generating procedures	Negative pressure room	Regular room	1. Disease transmission

Table S3. PICO question: Recommendation 3

In healthcare workers performing caring for non-mechanically ventilated patients with COVID-19, should we recommend using fitted respirator mask, versus surgical/medical masks?			
Population	Intervention	Comparator	Outcomes
Healthcare workers caring for non-mechanically ventilated patients (i.e. not on NIPPV, IMV, or HFNC)	Fitted respirator mask	Medical/surgical mask	1. Disease transmission

SSC COVID-19 Guidelines
Supplement

Table S4. PICO question: Recommendation 4

In healthcare workers performing non-aerosol-generating procedures on mechanically ventilated patients with COVID-19, should we recommend using fitted respirator mask, versus surgical/medical masks?			
Population	Intervention	Comparator	Outcomes
Healthcare workers performing non-aerosol-generating procedures	Fitted respirator mask	Medical/surgical mask	1. Disease transmission

Table S5. PICO question: Recommendation 5-6

In healthcare workers performing endotracheal intubation on patients with COVID-19, should we recommend using video guided laryngoscopy, over direct laryngoscopy?			
Population	Intervention	Comparator	Outcomes
Healthcare workers performing endotracheal intubation	video guided laryngoscopy	direct laryngoscopy	1. Disease transmission

Infection Control Evidence Summaries:

Figure S4. Recommendation 3: N-95 vs surgical mask- Lab confirmed influenza infection

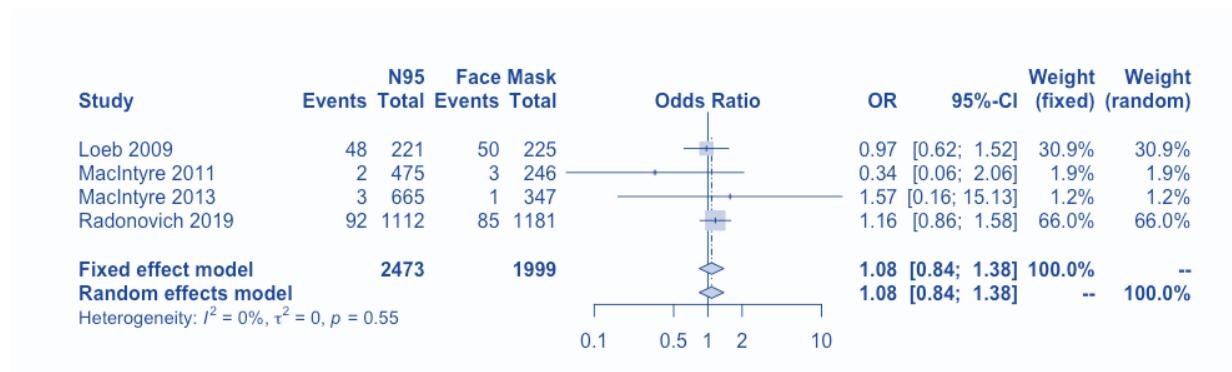


Figure S5. Recommendation 3: N-95 vs surgical mask- Lab resp infection

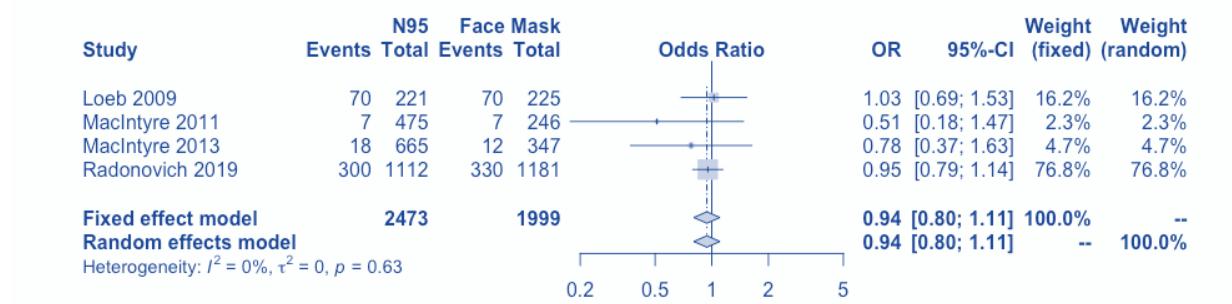


Figure S6. Recommendation 3: N-95 vs surgical mask- influenza-like illness

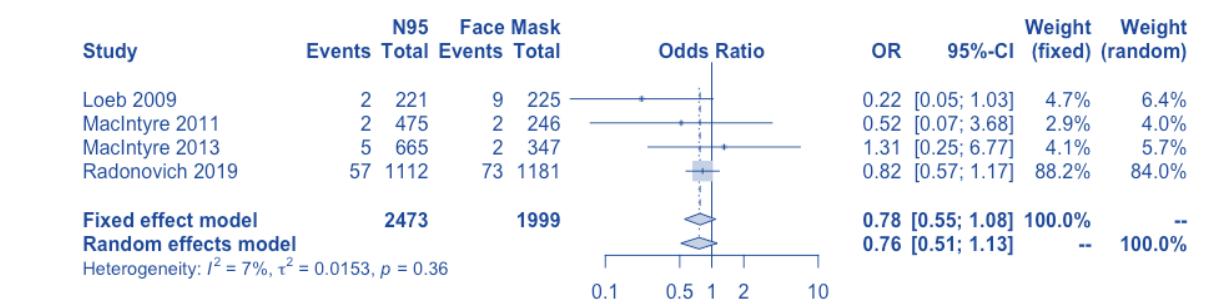


Table S6. Recommendation 3: Evidence Profile

Outcomes	Nº of participants (studies)	Relative effect (95% CI)	Certainty of the evidence (GRADE)
Lab-confirmed influenza	(4 RCTs)	OR 1.08 (0.84 to 1.38)	LOW
Lab-confirmed resp infections	(4 RCTs)	OR 0.94 (0.80 to 1.11)	LOW
Influenza like illness	(4 RCTs)	OR 0.76 (0.51 to 1.13)	LOW
Clinical resp infections	(3 RCTs)	OR 0.67 (0.44 to 1.02)	VERY LOW

Laboratory Diagnosis and Specimens Questions:

Table S7. PICO question: Recommendation 7.1

In mechanically ventilated patients with suspected COVID-19, should we recommend sending upper respiratory tract samples versus lower respiratory tract samples?			
Population	Intervention	Comparator	Outcomes
Mechanically ventilated adults with suspected COVID-19 infection	Upper respiratory tract sample	Lower respiratory tract sample	<ol style="list-style-type: none">1. Diagnostic accuracy2. Patient harm3. Infection risk to healthcare workers

Table S8. PICO question: Recommendation 7.2

In mechanically ventilated patients with suspected COVID-19, should we recommend sending endotracheal aspirate samples versus bronchoscopic samples?			
Population	Intervention	Comparator	Outcomes
Mechanically ventilated adults with suspected COVID-19 infection	Endotracheal aspirate	Bronchoscopy sample	<ol style="list-style-type: none">1. Diagnostic accuracy2. Patient harm3. Infection risk to healthcare workers

Hemodynamic support Questions:

Table S9. PICO question: Recommendation 8

In adults with COVID-19 and shock, should we assess fluid responsiveness by dynamic or static measures?			
Population	Intervention	Comparator	Outcomes
Adults with COVID-19 and shock	Dynamic parameters	Static parameters	<ul style="list-style-type: none">2. Mortality3. Length of stay ICU4. Duration of mechanical ventilation

Table S10. PICO question: Recommendation 9

In adults with COVID-19 and shock, should we use a conservative (fluid restrictive) or liberal fluid strategy?			
Population	Intervention	Comparator	Outcomes
Adults with COVID-19 and shock	Conservative strategy	Liberal strategy	<ul style="list-style-type: none">1. Mortality2. Serious adverse events3. Ventilator-free days4. Length of stay ICU

Table S11. PICO question: Recommendation 10

In adults with COVID-19 and shock, should we use intravenous crystalloids or colloids for fluid resuscitation?			
Population	Intervention	Comparator	Outcomes
Adults with COVID-19 and shock	Intravenous crystalloids	Intravenous colloids	<ul style="list-style-type: none">1. Mortality2. Serious adverse events

SSC COVID-19 Guidelines
Supplement

Table S12. PICO question: Recommendation 11

In adults with COVID-19 and shock, should we use buffered/balanced crystalloids or unbalanced crystalloids for fluid resuscitation?			
Population	Intervention	Comparator	Outcomes
Adults with COVID-19 and shock	Balanced/buffered crystalloids	Unbalanced crystalloids	<ol style="list-style-type: none">1. Mortality2. Serious adverse events

Table S13. PICO question: Recommendation 12

In adults with COVID-19 and shock, should we use hydroxyethyl starches for fluid resuscitation?			
Population	Intervention	Comparator	Outcomes
Adults with COVID-19 and shock	Hydroxyethyl starches	Crystalloids	<ol style="list-style-type: none">1. Mortality2. Renal replacement therapy3. Blood transfusion

Table S14. PICO question: Recommendation 13

In adults with COVID-19 and shock, should we use gelatins for fluid resuscitation?			
Population	Intervention	Comparator	Outcomes
Adults with COVID-19 and shock	Gelatins	Crystalloids	<ol style="list-style-type: none">1. Mortality

SSC COVID-19 Guidelines
Supplement

Table S15. PICO question: Recommendation 14

In adults with COVID-19 and shock, should we use dextrans for fluid resuscitation?			
Population	Intervention	Comparator	Outcomes
Adults with COVID-19 and shock	Dextrans	Crystalloids	1. Mortality 2. Blood transfusion

Table S16. PICO question: Recommendation 15

In adults with COVID-19 and shock, should we use albumin for fluid resuscitation?			
Population	Intervention	Comparator	Outcomes
Adults with COVID-19 and shock	Albumin	Crystalloids	1. Mortality 2. Renal replacement therapy 3. Blood transfusion

Table S17. PICO question: Recommendation 16

In adults with COVID-19 and shock, should we use norepinephrine or other vasoactive agents as first-line treatment?			
Population	Intervention	Comparator	Outcomes
Adults with COVID-19 and shock	Norepinephrine	Other vasoactive agents	1. Mortality 2. Serious adverse events

SSC COVID-19 Guidelines
Supplement

Table S18. PICO question: Recommendation 17

In adults with COVID-19 and shock, should we use either vasopressin or epinephrine, if norepinephrine is not available?			
Population	Intervention	Comparator	Outcomes
Adults with COVID-19 and shock	Vasopressin	Epinephrine	<ol style="list-style-type: none"> 1. Mortality 2. Serious adverse events

Table S19. PICO question: Recommendation 18

In adults with COVID-19 and shock, should we use dopamine or norepinephrine?			
Population	Intervention	Comparator	Outcomes
Adults with COVID-19 and shock	Dopamine	Norepinephrine	<ol style="list-style-type: none"> 1. Mortality 2. Arrhythmias

Table S20. PICO question: Recommendation 19

In adults with COVID-19 and shock, should we add vasopressin as a second-line agent or should we titrate norepinephrine, if mean arterial pressure (MAP) target cannot be achieved by norepinephrine?			
Population	Intervention	Comparator	Outcomes
Adults with COVID-19 and shock	Vasopressin	Norepinephrine	<ol style="list-style-type: none"> 1. Mortality 2. Atrial fibrillation 3. Digital ischemia

SSC COVID-19 Guidelines
Supplement

Table S21. PICO question: Recommendation 20

In adults with COVID-19 and shock, should we titrate vasoactive agents to a MAP of 60-65 mmHg or use higher MAP targets?			
Population	Intervention	Comparator	Outcomes
Adults with COVID-19 and shock	MAP 60-65 mmHg	MAP >65 mmHg	<ol style="list-style-type: none"> 1. Mortality 2. Arrhythmias 3. Myocardial Injury 4. Limb ischemia

Table S22. PICO question: Recommendation 21

In adults with COVID-19 and shock with evidence of cardiac dysfunction and persistent hypoperfusion despite fluid resuscitation and norepinephrine, should we add dobutamine or increase norepinephrine dose?			
Population	Intervention	Comparator	Outcomes
COVID-19 and shock with evidence of cardiac dysfunction and persistent hypoperfusion despite fluid resuscitation and norepinephrine	Dobutamine	No dobutamine	<ol style="list-style-type: none"> 1. Mortality 2. Serious adverse events

Table S23. PICO question: Recommendation 22

In adults with COVID-19 and refractory shock, should we use low-dose corticosteroid therapy or not?			
Population	Intervention	Comparator	Outcomes
COVID-19 and refractory shock	Low-dose corticosteroids	No low-dose corticosteroids	<ol style="list-style-type: none"> 1. Mortality 2. Serious adverse events

Hemodynamic Support Evidence Summaries:

Table S23. Recommendation 9: Evidence profile: conservative vs. liberal fluid therapy

Outcomes	Nº of participants (studies)	Relative effect (95% CI)	Certainty of the evidence
All-cause Mortality	637 (9 RCTs)	RR 0.87 (0.69–1.10)	VERY LOW
Serious Adverse Events	637 (9 RCTs)	RR 0.91 (0.78–1.05)	VERY LOW

Meyhoff TS, Moller MH, Hjortrup PB, Cronhjort M, Perner A, Wetterslev J. Lower versus higher fluid volumes during initial management of sepsis - a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. Chest. 2020 Jan 23; pii: S0012-3692(20)30123-9. doi: 10.1016/j.chest.2019.11.050.
[Epub ahead of print] PubMed PMID: 31982391.

SSC COVID-19 Guidelines
Supplement

Table S24. Evidence profile: Recommendation 11: buffered/balanced crystalloids vs. unbalanced crystalloids

Outcomes	Nº of participants (studies)	Relative effect (95% CI)	Certainty of the evidence
Hospital Mortality	19,664 (14 RCTs)	OR 0.91 (0.83–1.01)	HIGH
Acute Kidney Injury	18,701 (9 RCTs)	RR 0.91 (0.78–1.05)	LOW

Antequera Martín AM, Barcia Mendoza JA, Muriel A, Sáez I, Chico-Fernández M, Estrada-Lorenzo JM, Plana MN. Buffered solutions versus 0.9% saline for resuscitation in critically ill adults and children. Cochrane Database Syst Rev. 2019 Jul 19;7:CD012247. doi: 10.1002/14651858.CD012247.pub2. PubMed PMID: 31334842; PubMed Central PMCID: PMC6647932.

SSC COVID-19 Guidelines
Supplement

Table S25. Evidence profile: Recommendation 12: crystalloids vs. hydroxyethyl starches

Outcomes	Nº of participants (studies)	Relative effect (95% CI)	Certainty of the evidence
All-cause Mortality (end of follow-up)	11,177 (24 RCTs)	RR 0.97 (0.86–1.09)	MODERATE
All-cause Mortality (within 90 days)	10,415 (15 RCTs)	RR 1.01 (0.90–1.14)	MODERATE
All-cause Mortality (within 30 days)	10,135 (11 RCTs)	RR 0.99 (0.90–1.09)	MODERATE
Renal Replacement Therapy	8,527 (9 RCTs)	RR 1.30 (1.14–1.48)	MODERATE
Blood transfusion	1,917 (8 RCTs)	RR 1.19 (1.02–1.39)	MODERATE

Lewis SR, Pritchard MW, Evans DJ, Butler AR, Alderson P, Smith AF, Roberts I. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill people. Cochrane Database Syst Rev. 2018 Aug 3;8:CD000567. doi: 10.1002/14651858.CD000567.pub7. PubMed PMID: 30073665; PubMed Central PMCID: PMC6513027.

SSC COVID-19 Guidelines
Supplement

Table S26. Evidence profile: Recommendation 13: crystalloids vs. gelatins

Outcomes	Nº of participants (studies)	Relative effect (95% CI)	Certainty of the evidence
All-cause Mortality (end of follow-up)	1,698 (6 RCTs)	RR 0.89 (0.74–1.08)	LOW
All-cause Mortality (within 90 days)	1,388 (1 RCT)	RR 0.89 (0.73–1.09)	LOW
All-cause Mortality (within 30 days)	1,388 (1 RCT)	RR 0.92 (0.74–1.16)	LOW

Lewis SR, Pritchard MW, Evans DJ, Butler AR, Alderson P, Smith AF, Roberts I. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill people. Cochrane Database Syst Rev. 2018 Aug 3;8:CD000567. doi: 10.1002/14651858.CD000567.pub7. PubMed PMID: 30073665; PubMed Central PMCID: PMC6513027.

SSC COVID-19 Guidelines
Supplement

Table S27. Evidence profile: Recommendation 14 crystalloids vs. dextrans

Outcomes	Nº of participants (studies)	Relative effect (95% CI)	Certainty of the evidence
All-cause Mortality (end of follow-up)	4,736 (19 RCTs)	RR 0.99 (0.88–1.11)	MODERATE
All-cause Mortality (within 90 days)	3,353 (10 RCT)	RR 0.99 (0.87–1.12)	MODERATE
Blood transfusion	1,272 (3 RCTs)	RR 0.92 (0.7–1.10)	VERY LOW

Lewis SR, Pritchard MW, Evans DJ, Butler AR, Alderson P, Smith AF, Roberts I. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill people. Cochrane Database Syst Rev. 2018 Aug 3;8:CD000567. doi: 10.1002/14651858.CD000567.pub7. PubMed PMID: 30073665; PubMed Central PMCID: PMC6513027.

SSC COVID-19 Guidelines
Supplement

Table S28. Evidence profile: Recommendation 15 crystalloids vs. albumin

Outcomes	Nº of participants (studies)	Relative effect (95% CI)	Certainty of the evidence
All-cause Mortality (end of follow-up)	13,047 (20 RCTs)	RR 0.98 (0.92–1.06)	MODERATE
All-cause Mortality (within 90 days)	12,492 (10 RCTs)	RR 0.98 (0.92–1.04)	MODERATE
All-cause Mortality (within 30 days)	12,506 (10 RCTs)	RR 0.99 (0.93–1.06)	MODERATE
Renal Replacement Therapy	290 (2 RCTs)	RR 1.11 (0.96–1.27)	VERY LOW
Blood transfusion	1,917 (3 RCTs)	RR 1.31 (0.95–1.80)	VERY LOW

Lewis SR, Pritchard MW, Evans DJ, Butler AR, Alderson P, Smith AF, Roberts I. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill people. Cochrane Database Syst Rev. 2018 Aug 3;8:CD000567. doi: 10.1002/14651858.CD000567.pub7. PubMed PMID: 30073665; PubMed Central PMCID: PMC6513027.

SSC COVID-19 Guidelines
Supplement

Table S29. Evidence profile: Recommendation 18 norepinephrine vs. dopamine

Outcomes	Nº of participants (studies)	Relative effect (95% CI)	Certainty of the evidence
All-cause Mortality (end of follow-up)	1,400 (6 RCTs)	RR 1.07 (0.99–1.16)	HIGH
Arrhythmias	1,931 (2 RCTs)	RR 2.34 (1.46–3.78)	HIGH

Gamper G, Havel C, Arrich J, Losert H, Pace NL, Müllner M, Herkner H. Vasopressors for hypotensive shock. Cochrane Database Syst Rev. 2016 Feb 15;2:CD003709. doi: 10.1002/14651858.CD003709.pub4. Review. PubMed PMID: 26878401; PubMed Central PMCID: PMC6516856.

SSC COVID-19 Guidelines
Supplement

Table S30. Evidence profile: Recommendation 19 vasopressin add-on vs. norepinephrine

Outcomes	Nº of participants (studies)	Relative effect (95% CI)	Certainty of the evidence
All-cause Mortality (end of follow-up)	3,430 (18 RCTs)	RR 0.91 (0.85–0.99)	LOW
Atrial Fibrillation	1,358 (13 RCT)	RR 0.77 (0.67–0.88)	HIGH
Digital Ischemia	2,489 (10 RCTs)	RR 2.56 (1.24–5.25)	MODERATE

Honarmand K, Um KJ, Belley-Côté EP, Alhazzani W, Farley C, Fernando SM, Fiest K, Grey D, Hajdini E, Herridge M, Hrymak C, Møller MH, Kanji S, Lamontagne F, Lauzier F, Mehta S, Paunovic B, Singal R, Tsang JL, Wynne C, Rochwerg B. Canadian Critical Care Society clinical practice guideline: The use of vasopressin and vasopressin analogues in critically ill adults with distributive shock. *Can J Anaesth.* 2020 Mar;67(3):369–376. doi: 10.1007/s12630-019-01546-x. Epub 2019 Dec 3. PubMed PMID: 31797234.

SSC COVID-19 Guidelines
Supplement

Table S31. Evidence profile: Recommendation 20 higher vs. lower MAP targets

Outcomes	No of participants (studies)	Relative effect (95% CI)	Certainty of the evidence
28-day Mortality	894 (2 RCTs)	OR 1.15 (0.87 to 1.52)	LOW
90-day Mortality	894 (2 RCTs)	OR 1.08 (0.84 to 1.44)	LOW
Supraventricular Arrhythmia	894 (2 RCTs)	OR 2.50 (1.35–4.77)	MODERATE
Myocardial Injury	894 (2 RCTs)	OR 1.47 (0.64–3.56)	LOW
Limb Ischemia	894 (2 RCTs)	OR 0.92 (0.36–2.10)	LOW

SSC COVID-19 Guidelines
Supplement

Table S32. Evidence profile: Recommendation 22 corticosteroids vs. no corticosteroids in shock

Outcomes	Nº of participants (studies)	Relative effect (95% CI)	Certainty of the evidence
Short-term Mortality (<90 days)	7297 (22 RCTs)	RR 0.96 (0.91–1.02)	HIGH
Long-term Mortality (>90 days)	5667 (5 RCTs)	RR 0.96 (0.90–1.02)	MODERATE
Serious Adverse Events	5908 (10 RCTs)	RR 0.98 (0.90–1.08)	LOW

Ventilation Questions:

Table S33. PICO question: Recommendation 23 -24

In adults with COVID-19 infection and respiratory failure, what oxygenation targets should we recommend?			
Population	Intervention	Comparator	Outcomes
Adults with COVID-19 infection and acute respiratory failure	Conservative oxygenation targets	Liberal oxygenation targets	1. Mortality

Table S34. PICO question: Recommendation 25

In adults with COVID-19 infection and acute respiratory failure, should we recommend high flow nasal cannula (HFNC) versus conventional oxygen?			
Population	Intervention	Comparator	Outcomes
Adults with COVID-19 infection and acute respiratory failure	HFNC	Conventional oxygen	1. Mortality 2. Invasive MV 3. Patient comfort

Table S35. PICO question: Recommendation 26

In adults with COVID-19 infection and acute respiratory failure, should we recommend non-invasive positive pressure ventilation (NIPPV) versus high flow nasal cannula (HFNO)?			
Population	Intervention	Comparator	Outcomes
Adults with COVID-19 infection and acute respiratory failure	NIPPV	HFNC	1. Mortality 2. Invasive MV 3. Patient comfort

SSC COVID-19 Guidelines
Supplement

Table S36. PICO question: Recommendation 30-31

In adults with COVID-19 infection and acute respiratory failure, should we recommend ventilation using protective lung ventilation versus higher tidal volume?			
Population	Intervention	Comparator	Outcomes
Adults with COVID-19 infection and acute respiratory failure	Low tidal volume (protective lung ventilation)	Higher tidal volume	<ul style="list-style-type: none"> 1. Mortality 2. Barotrauma

Table S37. PICO question: Recommendation 32

In adults with COVID-19 infection and moderate to severe ARDS, should we recommend ventilation using high PEEP strategy versus low PEEP strategy?			
Population	Intervention	Comparator	Outcomes
Adults with COVID-19 infection and moderate to severe ARDS	High PEEP strategy	Low PEEP strategy	<ul style="list-style-type: none"> 1. Mortality 2. Barotrauma

Table S38. PICO question: Recommendation 34

In adults with COVID-19 infection and severe ARDS, should we recommend prone ventilation versus no proning?			
Population	Intervention	Comparator	Outcomes
Adults with COVID-19 infection and severe ARDS	Prone ventilation	No prone ventilation	<ul style="list-style-type: none"> 1. Mortality 2. Adverse events

SSC COVID-19 Guidelines
Supplement

Table S39. PICO question: Recommendation 35

In adults with COVID-19 infection and moderate to severe ARDS, should we recommend a continuous infusion of neuromuscular blocking agent (NMBA) versus as needed NMBA boluses (no continuous infusion)?			
Population	Intervention	Comparator	Outcomes
Adults with COVID-19 infection and moderate to severe ARDS	Continues NMBA infusion	As needed NMBA boluses	<ol style="list-style-type: none"> 1. Mortality 2. Barotrauma 3. ICUAW

Table S40. PICO question: Recommendations 36-37

In adults with COVID-19 infection ARDS, and hypoxia despite optimizing ventilation, should we recommend using inhaled pulmonary vasodilators (Nitric oxide) versus not using it?			
Population	Intervention	Comparator	Outcomes
Adults with COVID-19 infection ARDS, and hypoxia despite optimizing ventilation	Inhaled pulmonary vasodilators (Nitric oxide)	Usual care	<ol style="list-style-type: none"> 1. Mortality 2. Renal failure

Table S41. PICO question: Recommendations 38-39

In adults with COVID-19 infection ARDS, and hypoxia despite optimizing ventilation, should we recommend using recruitment maneuvers versus no recruitment maneuvers?			
Population	Intervention	Comparator	Outcomes
Adults with COVID-19 infection ARDS, and hypoxia despite optimizing ventilation	recruitment maneuvers	No recruitment maneuvers	<ol style="list-style-type: none"> 1. Mortality 2. Oxygenation 3. Hemodynamic compromise

SSC COVID-19 Guidelines
Supplement

Table S42. PICO question: Recommendations 40

In adults with COVID-19 infection ARDS and hypoxia despite optimizing ventilation and rescue therapies, should we recommend using ECMO?			
Population	Intervention	Comparator	Outcomes
Adults with COVID-19 infection ARDS, and hypoxia despite optimizing ventilation and rescue therapies	V-V ECMO	No ECMO	<ol style="list-style-type: none">1. Mortality2. Renal failure

Ventilation Evidence Summaries:

Table S43. Evidence profile: Recommendation 32 high PEEP vs. lower PEEP in ARDS

Outcomes	Nº of participants (studies)	Relative effect (95% CI)	Certainty of the evidence
Hospital Mortality – With improved oxygenation to PEEP	2031 (6 RCTs)	RR 0.87 (0.78 to 0.97)	MODERATE
Hospital Mortality – Without improved oxygenation to PEEP	1557 (2 RCTs)	RR 1.08 (0.98 to 1.18)	MODERATE
Barotrauma – With improved oxygenation to PEEP	2089 (7 RCTs)	RR 0.80 (0.48 to 1.35)	MODERATE
Barotrauma – Without improved oxygenation to PEEP	1559 (2 RCTs)	RR 2.50 (1.64 to 3.79)	MODERATE

Table S44. Evidence profile: Recommendation 34: prone ventilation vs. supine ventilation

Outcomes	Nº of participants (studies)	Relative effect (95% CI)	Certainty of the evidence
Mortality >12 hours prone	1,002 (5 RCTs)	RR 0.71 (0.52 to 0.97)	MODERATE
Mortality <12 hours prone	1,135 (3 RCTs)	RR 1.04 (0.89 to 1.21)	MODERATE
Mortality – Moderate to severe ARDS	1,002 (5 RCTs)	RR 0.71 (0.52 to 0.97)	MODERATE
Mortality - All ARDS	1,135 (3 RCTs)	RR 1.04 (0.89 to 1.21)	MODERATE
Accidental CVC Removal	635 (2 RCTs)	RR 1.72 (0.43 to 6.84)	VERY LOW
Pressure Sores	1087 (3 RCTs)	RR 1.22 (1.06 to 1.41)	HIGH
Airway Complications – Unplanned extubation	2067 (6 RCTs)	RR 1.14 (0.78 to 1.67)	LOW

SSC COVID-19 Guidelines
Supplement

Airway Complications – ETT Obstruction	1594 (3 RCTs)	RR 1.76 (1.24 to 2.50)	MODERATE
--	------------------	----------------------------------	----------

Table S45. Evidence profile: Recommendation 35: continues NMBA infusion vs.intermittent as needed NMBA in ARDS

Outcomes	Nº of participants (studies)	Relative effect (95% CI)	Certainty of the evidence
Hospital Mortality - (deep sedation in control arm)	431 (3 RCTs)	RR 0.72 (0.58 to 0.91)	LOW
Hospital mortality - (light sedation in control arm)	1006 (1 RCT)	RR 0.99 (0.86 to 1.15)	MODERATE
Barotrauma	1437 (4 RCTs)	RR 0.55 (0.35 to 0.85)	MODERATE
ICUAW	885 (4 RCTs)	RR 1.16 (0.98 to 1.37)	MODERATE

Table S46. Evidence profile: Recommendations 38-39: RM vs. no RM in ARDS

Outcomes	Nº of participants (studies)	Relative effect (95% CI)	Certainty of the evidence
Hospital Mortality	2544 (8 RCTs)	RR 0.90 (0.78 to 1.04)	MODERATE
Hospital Mortality – Traditional Recruitment Maneuver	1345 (4 RCTs)	RR 0.85 (0.75 to 0.97)	MODERATE
Hospital Mortality – Incremental PEEP Recruitment	1199 (4 RCTs)	RR 1.06 (0.97 to 1.17)	MODERATE
Mortality at 28-days – Traditional Recruitment Maneuver	1346 (4 RCTs)	RR 0.79 (0.64 to 0.96)	MODERATE
Mortality at 28-days – Incremental PEEP Recruitment	1200 (4 RCTs)	RR 1.12 (1.00 to 1.25)	MODERATE
Barotrauma	1407 (5 RCTs)	RR 0.79 (0.46 to 1.37)	LOW

Table S47. Evidence Profile: Recommendation 40: VV ECMO versus no ECMO in ARDS

Outcomes	Nº of participants (studies)	Relative effect (95% CI)	Certainty of the evidence
60-day Mortality	429 (2 RCTs)	RR 0.73 (0.57 to 0.92)	LOW
Bleeding - Massive transfusion	249 (1 RCT)	RR 3.02 (0.32 to 28.68)	LOW
Bleeding - leading to transfusion	249 (1 RCT)	RR 1.64 (1.17 to 2.31)	LOW

Therapy group Questions:

Table S48. PICO question: Recommendation 41

In mechanically ventilated adults with COVID-19 and respiratory failure (without ARDS), should we recommend using systemic corticosteroids, compared to no corticosteroids?			
Population	Intervention	Comparator	Outcome(s)
Mechanically ventilated patients with COVID-19 and respiratory failure (Not ARDS)	Systemic corticosteroids	No corticosteroids	<ol style="list-style-type: none">1. Mortality2. Organ failure3. Infection4. Neuromuscular Weakness5. GI Hemorrhage6. Hyperglycemia7. Viral load

Table S49. PICO question: Recommendation 42

In mechanically ventilated adults with COVID-19 and ARDS , should we recommend using systemic corticosteroids, compared to no corticosteroids?			
Population	Intervention	Comparator	Outcome(s)
Mechanically ventilated patients with COVID-19 and ARDS	Systemic corticosteroids	No corticosteroids	<ol style="list-style-type: none">1. Mortality2. Organ failure3. Infection4. Neuromuscular Weakness5. GI Hemorrhage6. Hyperglycemia7. Viral load

SSC COVID-19 Guidelines
Supplement

Table S50. PICO question: Recommendation 43

In mechanically ventilated adults with COVID-19 and respiratory failure, should we recommend using empiric antimicrobials (antibacterial), versus no antimicrobials?			
Population	Intervention	Comparator	Outcome(s)
Mechanically ventilated patients with COVID-19 and respiratory failure	Empiric antimicrobials (antibacterial)	No antimicrobials	<ol style="list-style-type: none"> 1. Mortality 2. Adverse events

Table S51. PICO question: Recommendation 44

In critically ill adults with COVID-19, should we recommend fever management, versus no intervention?			
Population	Intervention	Comparator	Outcome(s)
Critically ill adults with COVID-19 with fever	Fever management	No intervention	<ol style="list-style-type: none"> 1. Mortality 2. Adverse events 3. Patient comfort 4. Shock

Table S53. PICO question: Recommendation 45

In mechanically ventilated adults with COVID-19, should we recommend using intravenous immunoglobulins (IVIG), versus no IVIG?			
Population	Intervention	Comparator	Outcome(s)
Mechanically ventilated adults with COVID-19	IVIG	No IVIG	<ol style="list-style-type: none"> 1. Mortality 2. Adverse events

SSC COVID-19 Guidelines
Supplement

Table S54. PICO question: Recommendation 46

In mechanically ventilated adults with COVID-19 infection, should we recommend using convalescent plasma, versus no convalescent plasma?			
Population	Intervention	Comparator	Outcome(s)
Mechanically ventilated patients with COVID-19	Convalescent plasma	No convalescent plasma	1. Mortality 2. Adverse events

Table S55. PICO question: Recommendation 47

In critically ill adults with COVID-19, should we recommend using antivirals, versus no antiviral agents?			
Population	Intervention	Comparator	Outcome(s)
Critically ill adults with COVID-19	Antivirals	No antivirals	1. Mortality 2. Adverse events

Table S56. PICO question: Recommendation 48

In mechanically ventilated adults with COVID-19, should we recommend using interferon, versus no interferon therapy?			
Population	Intervention	Comparator	Outcome(s)
Mechanically ventilated adults with COVID-19	Interferon	No interferon	1. Mortality 2. Adverse events

Table S57. PICO question: Recommendation 49

SSC COVID-19 Guidelines
Supplement

Should we recommend using chloroquine, versus no antiviral agents, in critically ill adults with COVID-19 infection?

Population	Intervention	Comparator	Outcome(s)
critically ill adults with COVID-19	Chloroquine	No Agent	1. Mortality 2. Adverse events

Therapy Evidence Summaries:

Figure S7. Mortality outcome: recommendation 41: observational studies on viral pneumonia

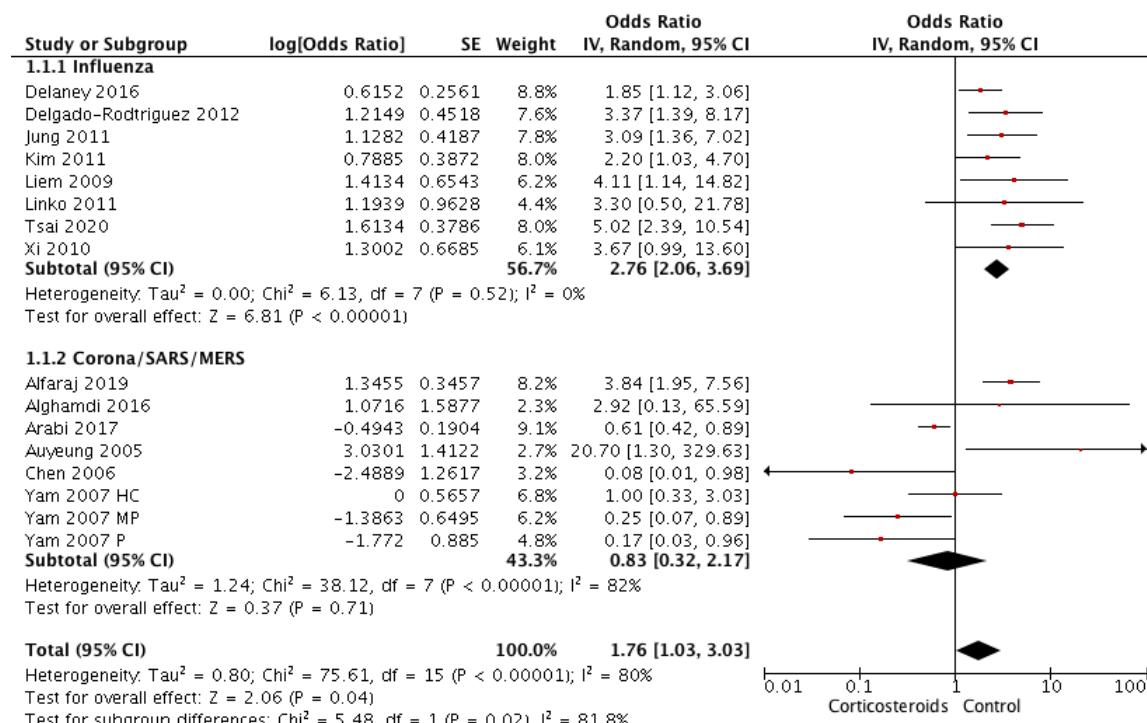


Table S58. Evidence Profile: Recommendation 41: Corticosteroid vs. No corticosteroid in COVID-19 without ARDS

Outcomes	No of participants (studies)	Relative effect (95% CI)	Certainty of the evidence (GRADE)
Mortality (indirect observational studies influenza)	(8 observational studies)	OR 2.76 (2.06 to 3.69)	⊕○○○ VERY LOW
Mortality (indirect observational studies coronaviruses)	(8 observational studies)	OR 0.83 (0.32 to 2.17)	⊕○○○ VERY LOW

Figure S8. Mortality outcome: recommendation 41: observational studies on viral ARDS

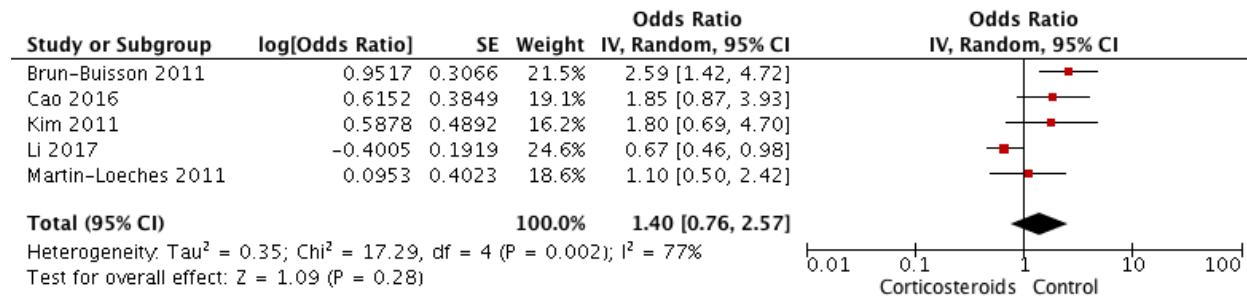


Figure S9. Mortality outcome: recommendation 41: RCTs on ARDS (not specific to viral ARDS)

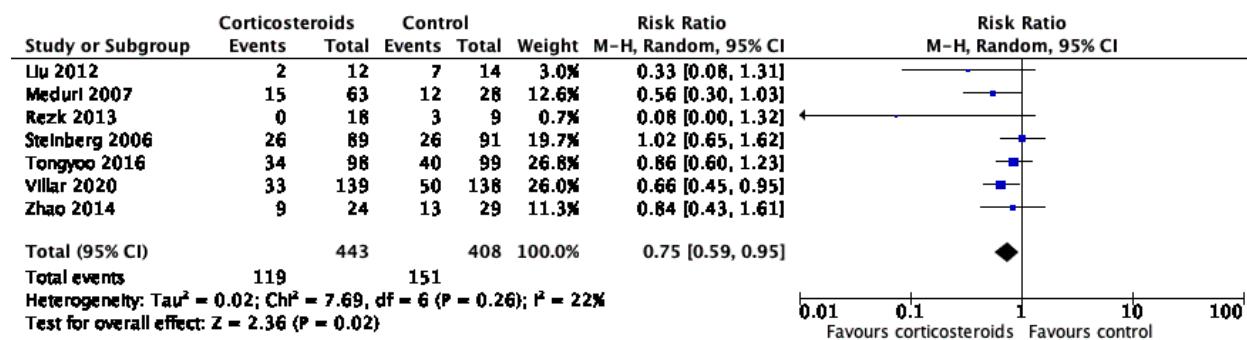


Table S59. Evidence Profile: Recommendation 42: Corticosteroid vs. No corticosteroid in COVID-19 with ARDS

Outcomes	Nº of participants (studies)	Relative effect (95% CI)	Certainty of the evidence (GRADE)
Mortality (Indirect evidence from ARDS RCTs)	(7 RCTs)	RR 0.75 (0.59 to 0.95)	LOW
Mortality (Indirect evidence from influenza ARDS observational studies)	(5 observational studies)	OR 1.40 (0.76 to 2.57)	VERY LOW

SSC COVID-19 Guidelines

Supplement

Mortality (Direct evidence from Wu et al.)	(1 observational study)	HR 0.38 (0.20 to 0.72)	VERY LOW
--	-------------------------	----------------------------------	----------

Table S60. Evidence Profile: Recommendation 47: lopinavir/ritonavir vs. No lopinavir/ritonavir in critically ill COVID-19 patients

Outcomes	Nº of participants (studies)	Relative effect (95% CI)	Certainty of the evidence (GRADE)
28-day Mortality	(1 RCTs)	RD -5.8% (-17.3 to 5.7)	LOW
Time to symptoms improvement	(1 RCTs)	MD 1.31 days (0.95 to 1.80)	LOW