TREATMENT OF CRITICALLY ILL COVID-19 PATIENTS: PRACTICAL GUIDELINES

LEČENJE KRITIČNO OBOLELIH COVID-19 PACIJENATA: PRAKTIČNE SMERNICE

Predrag Stevanović^{1,2}

¹ Klinika za anesteziologiju i intenzivno lečenje, KBC "Dr Dragiša Mišović-Dedinje", Beograd, Srbija

² Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet, Beograd, Srbija

Correspondence: predrag.stevanovic@med.bg.ac.rs

Abstract

The coronavirus disease pandemic (2019) has burdened health systems around the world with a large number of severe patients in a short period of time. According to the law of large numbers, a significant number of critically ill COVID-19 patients appear in such conditions which require treatment in the intensive care unit. That percentage of those patients is around 3 - 5% in different countries. It is similar in Serbia; however, every rule has its exceptions. KBC "Dr Dragiša Mišović-Dedinje" in Belgrade has been determined to take care of the most difficult COVID-19 patients since the beginning of the epidemic due to its space, organizational and personnel possibilities. Out of the total number of patients treated in KBC "Dr Dragiša Mišović-Dedinje", about 25% of patients were treated in the intensive care unit for the above mentioned reasons.

Guided by valid treatment protocols, Anesthesiology and Intensive Care clinic of the KBC "Dr Dragiša Mišović-Dedinje" has developed its own work protocols for rapid diagnosis, isolation and clinical management of such difficult patients. These protocols are important not only for the treatment of the most severe COVID-19 patients, but also for the best utilization of hospital resources, as well as for the prevention of the spread of the infection to the medical staff. Extensive experience in the treatment of critically ill patients was gained from the entire engagement during the epidemic, experienced doctors, anesthesiologists-intensivists with great knowledge in the field of work in the intensive care unit, but also managers of clinics and institutions, who can share their experience with health care policy makers. It is clear that in the future, the capacities and organization of work in the field of intensive care medicine should be redefined, as well as health workers should be trained to work in the most demanding field of medicine. Expert experience in the form of practical guidelines, derived from over fourteen months of continuous work in the red zone of COVID-19, where they fought for every breath of the patient, in this review are translated into simplified guidelines for orientation of those who find themselves in a similar situation.

Keywords:

COVID-19,
critically ill patients,
intensive care,
circulatory and mechanical
support

Sažetak

Pandemija uzrokovana korona virusom (engl. *Coronavirus disease 2019*) opteretila je zdravstvene sisteme širom sveta velikim brojem kritično obolelih pacijenata u kratkom vremenskom roku. Po zakonu velikih brojeva, u takvim uslovima se javlja i značajan broj kritično obolelih COVID-19 pacijenata, koji zahtevaju lečenje u jedinici intenzivnog lečenja. Taj procenat se kreće oko 3 - 5% u različitim zemljama. I u Srbiji je slično. Ipak, svako pravilo ima i izuzetke. KBC „Dr Dragiša Mišović-Dedinje“ u Beogradu je zbog prostornih, organizacionih i kadrovskih mogućnosti od početka epidemije opredeljen za zbrinjavanje najtežih COVID-19 pacijenata. Od ukupno lečenih u KBC „Dr Dragiša Mišović-Dedinje“, iz prethodnih razloga, oko 25% pacijenata je lečeno u jedinici za intenzivno lečenje.

Rukovodeći se važećim protokolima lečenja, Klinika za anesteziologiju i intenzivno lečenje KBC „Dr Dragiša Mišović-Dedinje“ razvila je i sopstvene protokole rada za brzu dijagnostiku, izolaciju i kliničko vođenje tako teških pacijenata. Ti protokoli su važni, ne samo za lečenje najtežih COVID-19 pacijenata, već i za najbolje iskorišćenje bolničkih resursa, kao i za prevenciju širenja infekcije na zdravstveno osoblje.

Iz celokupnog angažmana tokom epidemije stečena su ogromna iskustva u lečenju kritično obolelih pacijenata, stasali suiskusni lekari, anesteziolozi-intenzivistisav velikim znanjem u oblasti rada u jedinici intenzivnog lečenja, ali i upravnici klinika i ustanove, koji mogu svoje iskustvo preneti kreatorima politike u oblasti organizacije zdravstva. Jasno je da u budućnosti treba redefinisati kapacitete i organizaciju rada u oblasti intenzivne medicine, kao i obučiti zdravstvene radnike za rad u ovoj najzahtevnijoj oblasti medicine. Iskustva tokom 14 ili više meseci rada u „crvenoj zoni kovid“ pretočena su u pojednostavljene praktične smernice, koje mogu poslužiti svima koji se u budućnosti nađu u sličnim kliničkim situacijama.

Ključne reči:

COVID-19,
kritično oboleli pacijenti,
intenzivno lečenje,
cirkulatorna i mehanička
podrška

Uvod

Koronavirusna bolest 2019 (engl. *Coronavirus disease 2019*, COVID-19) uzrokovana je virusom SARS-CoV-2 (engl. *Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*). Pandemijskih je razmera, sa izuzetno velikim brojem zaraženih u svetu i sa značajnim mortalitetom. Od ukupno zaraženih pacijenata, procenat onih sa najtežom kliničkom slikom, kritično obolelih, koji zahtevaju lečenje u jedinici intenzivnog lečenja (JIL) po podacima iz literature iznosi oko 3% (1). KBC „Dr Dragiša Mišović-Dedinje“, kao prva bolnica u našoj zemlji koja je ušla u COVID režim rada posle Infektivne klinike KCS, tokom epidemije je sve vreme namenjena zbrinjavanju najtežih pacijenata iz cele Srbije, tako da je procenat onih koji su morali biti lečeni u JIL iznosio preko 25%. Tokom lečenja kritično obolelih COVID-19 pacijenata korišćene su terapijske smernice predložene od strane Svetske zdravstvene organizacije, Američkog i Evropskog udruženja anesteziologa i intenzivista, kao i protokoli kriznog štaba Republike Srbije.

Nema smernica koji mogu da zadovolje potrebe svih pacijenata. Poštujući predložene postulate pomenutih udruženja, formirali smo svoje protokole lečenja i s vremenom ih modifikovali na osnovu novih naučnih informacija koje su svakodnevno pristizale.

Šta znamo o SARS-CoV-2 virusu?

Za razumevanje terapijskih modaliteta, ali i onih koji se koriste u prevenciji, neophodno je poznavanje patofizioloških mehanizama i načina delovanja ovog virusa. Fligeove kapljice predstavljaju glavni put transmisije ovog

virusa (2). SARS-CoV-2 genom, dužine oko 30 nukleotida, sastoji se od jednolančane RNK koja je inkapsulirana unutar membranske ovojnice. Virus se sastoji od 15 nestrukturanih i 4 strukturalna proteina („*spike*“ glikoprotein, membranski protein, „*envelope*“ protein i nukleokapsid) (3,4,5). „*Spike*“ (šiljak) glikoproteini, koji se nalaze na površini membranske ovojnice, virusu daju izgled krune, odakle i potiče naziv koronavirus (lat. *corona*, kruna). Za replikaciju virusa neophodno je prisustvo ćelije domaćina. Virus se preko „*spike*“ glikoproteina vezuje za receptor angiotenzin konvertujućeg enzima-2 (ACE2) koji se nalazi na membrani ćelije domaćina i principom endocitoze ulazi u ćeliju domaćina (slika 1). Ovaj proces je posredovan transmembranskom serinskom proteazom (TMPRSS2). Receptori ACE2 se nalaze na površini ćelija brojnih organa, npr. srca, jetre, bubrega, testisa, pluća, gastrointestinalnog trakta i dr. pri čemu se 83% ovih receptora nalazi na površini pneumocita tipa II (6). Nakon ulaska u ćeliju domaćina, virus oslobađa jednolančanu RNK, koja se pomoću ribozoma domaćina prevodi u virusne poliproteine od kojih pomoću virusnih proteinaza nastaju gore pomenuti efektni proteini. Genom se replikuje, a transkripcijom i translacijom nastaju 4 esencijalna strukturalna proteina. Ovako nastala „čerka“ virusa se procesom egzocitoze otpušta iz ćelije domaćina, napada susednu ćeliju i proces se ponavlja (7). Na ovaj način se virus širi od nosnica do alveola (8).

Postoji nekoliko patofizioloških mehanizama koji se prepliću kod infekcije COVID-19, uključujući koagulopatiju, endotelnu disfunkciju i prekomerno oslobađanje proinflamatornih citokina. Endotelna disfunkcija dovodi do prekomerne aktivacije trombina i inhibira fibrinolizu, dovodeći time do nastanka hiperkoagulabilnog stanja (9).

Narušava se vaskularni integritet alveolokapilarne membrane, povećava permeabilnost i posleđično nastaje plućni edem. Aktiviraju se putevi diseminovane intravaskularne koagulopatije (DIK), nastaju plućna ishemija, hipoksija i hipoksemija, koje se produbljuju u progresivno oštećenje pluća (10). Virus preko oštećene alveolokapilarne membrane ulazi u krvotok i stiže do ostalih organa i organskih sistema, gde uzrokuje srčane i neurološke poremećaje, miokarditis, infarkt miokarda, srčanu insuficijenciju, moždana krvarenja, ishemijski moždani udar, komu i potencijalno, smrt domaćina (11).

U osnovi patofiziološkog mehanizma je vezivanje virusa za ACE2 receptor na površini domaćina, koje inicira lokalizovanu inflamaciju, aktivaciju endotela, oštećenje tkiva i oslobađanje citokina sa posleđičnom citokinskom olujom kod najtežih slučajeva. Ovo dovodi do povećane vaskularne permeabilnosti, što je osnova nastanka hipertenzije i oštećenja pluća različitog stepena (12). Kod teških formi COVID-19 infekcije dolazi do aktivacije koagulacione kaskade sa potencijalnim nastankom tromboze i DIK-a. Kao rezultat DIK-a i tromboze malih, ali i većih krvnih sudova, nastaje ishemija plućnog tkiva, koja pokreće angiogenezu i potencijalnu hiperplaziju epitelnih ćelija (13). Tuven (*Teuwen*) je u svom istraživanju predstavio više mogućih mehanizama nastanka povećane vaskularne

permeabilnosti: **a)** direktno delovanje virusa na epitelnne ćelije, koje će dovesti do generalizovanog endotelitisa sa disfunkcijom i lizom epitelnih ćelija; **b)** vezivanjem za ACE2 receptore smanjuje se njihova aktivnost i indirektno potencira aktivacija kalikrein-bradikinin puta, što dovodi do povećane vaskularne permeabilnosti; **c)** produkcija histotoksičnih medijatora posredovana aktivacijom neutrofila u plućnom parenhimu; **d)** aktivacija imunskih ćelija, citokina i vazoaktivnih medijatora koji će povećati kontraktilnost epitelnih ćelija i povećati otvor međuendotel-nih spojeva na alveolokapilarnoj membrani; **e)** aktivacija glukuronidaze posredstvom interleukina 1β i faktora nekroze tumora (TNF), koja dovodi do oštećenja i razgradnje glidikalkiksa (10).

Teška klinička slika, koja se karakteriše bilateralnom pneumonijom i akutnim respiratornim distres sindromom (ARDS), posredovana je ekstremno jakim odgovorom imunskog sistema, što dovodi do abnormalnog oslobađanja proinflammatoryh citokina (IL-6, IL-1, IL-2, IL-10, TNF- α , interferon- γ) i drugih proinflammatoryh ćelija, kao npr. granulocita i makrofaga (makrofagni aktivacioni sindrom, MAS), što je nazvano citokinskom olujom. Pored ovog, dolazi i do oslobađanja antiinflammatoryh citokina npr. interleukina 4 i 10 (IL-4 i IL-10), što je takođe dovedeno u vezu sa razvojem teške kliničke slike (14). Citokinska

Slika 1. Patofiziologija infekcije SARS-CoV-2. SARS-CoV-2 se preko svog površinskog šiljastog proteina vezuje za humani ACE2 receptor nakon aktivacije šiljastog proteina pomoću TMPRSS2. Ovo dovodi do smanjene regulacije ACE2 i povećanja nivoa angiotenzina II i posleđično, povećanja ekspresije plazminogen inhibitora aktivatora C-1 i smanjenja fibrinolize. Bolest koju izaziva povezana je sa povećanjem upalnih citokina i poremećajem koagulacije, sa predispozicijom za stvaranje tromba. Mononuklearne ćelije stupaju u interakciju sa aktiviranim trombocitima i koagulacionom kaskadom, što aktivira inflamatorne ćelije vezivanjem trombi-na i tkivnog faktora sa specifičnim receptorima aktiviranim proteazom i vezivanjem fibrina za "Toll like-4" receptor. Aktivacija upal-nih ćelija dovodi do oslobađanja proinflammatoryh citokina, što dovodi do oštećenja prirodnih puteva koagulacije i zaustavljanja fibri-nolize. Ovo stanje hiperupale i hiperkoagulabilnosti dovodi do disfunkcije više organa, a najčešće su pogađeni pluća, srce i bubrezi. Angiotenzin-konvertujući enzim-2 - ACE2; interleukin - IL; receptor aktiviran proteazom - PAR; transmembranska serin proteaza - TMPRSS2, faktor nekroze tumora - TNF α .

oluja dovodi do funkcionalnog „kolapsa“ T-ćelija imunskog sistema, difuznog alveolarnog oštećenja, ARDS-a i potencijalno smrti pacijenta (15). Poremećaj imunskog sistema, nastao u citokinskoj oluji, dovodi do oštećenja endotela i aktivacije koagulacije sa nastankom mikro/makrotromboza. Aktivacija ACE2 receptora na površini trombocita dovodi do masivne agregacije trombocita karakteristične za COVID-19. Trombotska mikroangiopatija predominantno zahvata plućnu i cerebralnu cirkulaciju.

COVID-19 se javlja u čitavom spektru kliničkih oblika, od kojih najveći broj pacijenata čak i ne zahteva hospitalizaciju (Protokol za lečenje pacijenata sa COVID-19 – Krizni štab Republike Srbije).

OBLIK 1: Asimptomatska ili vrlo blaga klinička slika. Kućno lečenje uz kontrole i nadzor kovid ambulanti. Osobe su bez znakova bolesti, a sa pozitivnim nazofaringealnim brisom (PCR na COVID-19) ili bolesnici bez komorbiditeta i sa blagim oblikom infekcije (hospitalizovani pacijenti sa SpO_2 (saturacija hemoglobina kiseonikom u perifernoj krvi) $> 94\%$ i bez radioloških znakova pneumonije).

OBLIK 2: Blaga klinička slika. Kovid centri – odeljenje opšteg tipa, opšte bolnice – izolacione jedinice, mere opšteg, pojačanog nadzora, više puta dnevno praćenje temperature, SpO_2 i frekvencije disanja. To su bolesnici bez komorbiditeta i sa blagim oblikom infekcije (hospitalizovani pacijenti sa $SpO_2 > 94\%$ sa radiološkim znacima pneumonije, sa ili bez znakova hipoksije na prijemu).

OBLIK 3: Umereno teška klinička slika. Kovid centri – poluintenzivne nege. Opšte bolnice – izolacione jedinice sa stalnim nadzorom intenziviste ili anesteziologa ili infektologa ili interniste - nadzor svakog sata i češće. Teška hipoksija, febrilnost, multiple opacifikacije na radiografiji (RTG) pluća (ili specifične CT promene), pacijent je dobro odrađivao na kiseoniku terapiju ($SpO_2 > 90\%$ nakon primene kiseonika na nazalni kateter ili masku sa protokom od 10 - 15 L/min u trajanju od sat vremena). U slučaju izostanka terapijskog efekta ili daljeg pogoršanja – transfer u kovid centar.

OBLIK 4 i 5: Teška i vrlo teška klinička slika. Kovid centri – intenzivna nega. Početak ili razvoj ARDS-a.

Zbog brojnosti zaraženih virusom SARS-CoV-2, po pravilu velikih brojeva, značajan broj pacijenata zahteva hospitalizaciju i time uveliko opterećuje bolničke resurse i zdravstveni sistem u celini. Da bi se mogućnosti zdravstvenog sistema u prenapregnutim uslovima maksimalno iskoristile potrebno je upoznati bolest i uspostaviti adekvatnu trijažu shodno težini kliničke slike. Ne zahteva svaki klinički oblik hospitalizovanih pacijenata isto angažovanje resursa i isti nivo lečenja i nege.

Radi adekvatne trijaže na prijemu pacijenata u bolnicu radi se osnovna dijagnostika (krvna slika sa obaveznom leukocitarnom formulom, set biohemijskih analiza, inicijalna radiografija pluća i srca ili kompjuterizovana tomografija grudnog koša – zavisno od stanja u kom se pacijent u tom trenutku nalazi).

Klinička slika

Klinički znaci i simptomi COVID-19 su nespecifični. Najčešće počinju povišenom telesnom temperaturom, malaksalošću, umorom, suvim kašljem, mialgijom, suvoćom i bolom u grlu, glavoboljom, mučninom, povraćanjem, dijarejom, gubitkom čula mirisa i ukusa. Ukoliko dođe do razvoja teške kliničke slike, ovi simptomi mogu da progrediraju do osećaja kratkog daha, gubitka apetita, dispneje, hipotenzije, hipoksije, hipoksemije, hiperpireksije, poremećaja stanja svesti i kome.

Kritično oboleli COVID-19 pacijenti se predominantno primaju u JIL (jedinica intenzivnog lečenja), usled razvoja respiratorne insuficijencije. Klinički nalaz na plućima se kreće od jednostrane ili obostrane pneumonije, atelektaza, pneumotoraksa ili pneumomediastinuma sa supkutanim emfizemom ili bez njega, a u najtežem obliku se javlja ARDS. Kasnije se sve komplikuje superinfekcijom i sepsom.

Laboratorijski nalazi

Pošto COVID-19, pored pluća, napada i druge organske sisteme, kod pacijenata sa umerenom i teškom kliničkom slikom uočavaju se brojne abnormalnosti u laboratorijskim nalazima. Nastanak početne koagulopatije je karakterisan povišenim vrednostima D-dimera (16). Oštećenje srčanog mišića ovim virusom dovodi do povišenja vrednosti troponina, *pro-BNP* i kreatin-kinaze. Usled nastanka akutne bubrežne insuficijencije mogu se uočiti povišene vrednosti uree i kreatinina, kao što usled oštećenja jetre dolazi do porasta aspartat (AST) i alanin (ALT) aminotransferaze (17). U krvnoj slici je karakterističan nalaz leukopenije sa limfopenijom i trombocitopenijom. Uočava se smanjen procenat monocita, eozinofila i bazofila kod pacijenata sa blagom i umereno teškom kliničkom slikom (18). Neutrofilija i povećan odnos neutrofila i limfocita karakteristični su za tešku kliničku sliku i nepovoljan klinički ishod bolesti.

Dijagnostika

Dijagnoza bolesti zavisi od dva aspekta: **a)** patogena koji uzrokuju bolest, njihovih komponenti i stadijuma životnog ciklusa ovih patogena i **b)** odgovora domaćina, uključujući sintezu mikro/makrometabolita. Za potrebe skrininga, kao jednog od ključnih koraka u borbi protiv COVID-19, zlatni standard je metoda polimerazne lančane reakcije u realnom vremenu (RT-PCR), naročito kod asimptomatskih pacijenata i onih sa blagom kliničkom slikom jer su pacijenti infektivni oko 3 dana pre i do 6 dana nakon početka prvih simptoma. Kao uzorci se najčešće koriste nazofaringealni i orofaringealni bris, ali i bris konjunktive (19). Identifikacija asimptomatskih bolesnika ostaje glavni problem u sprečavanju širenja COVID-19. U idealnim uslovima, za pristizanje rezultata ovog testa potrebno je 2 do 5 sati, mada u praksi to često iznosi i do 24h zbog velikog broja testiranih na dnevnom nivou. Senzitivnost

ovog testa na samom početku bolesti iznosi oko 60%, dok u kasnijem toku bolesti može porasti na 80%, što govori u prilog velikom broju lažno negativnih rezultata. Često se uočavaju pacijenti koji imaju karakterističnu kliničku sliku, pozitivnu anamnezu kontakta sa zaraženim osobama, tipičan radiološki i laboratorijski nalaz za COVID-19, ali je PCR test negativan. Kasnije je razvijen brzi antigenski test, čiji su rezultati dostupni nakon samo 5 minuta. Mehanizam ovog testa se zasniva na izotermnoj amplifikaciji nukleinske kiseline, nakon čega se posebnim instrumentom prati RNK zavisna polimeraza ovog virusa (20). U dijagnostikovanju ove bolesti koriste se i serološki testovi. Iako je primena seroloških testova bila upitna zbog unakrsne reaktivnosti antitela sa drugim virusima iz familije koronavirusa, njihov veliki značaj je pokazan u proceni stadijuma i progresije bolesti. Ne samo da su ovi testovi značajni u skriningu pacijenata i zdravstvenih radnika već pokazuju i njihov imunološki status (20,21). Uspešnost ovih testova u dijagnostikovanju COVID-19 je povećana u kombinaciji sa radiološkim snimcima pluća i grudnog koša (kompjuterizovana tomografija – CT i rendgensko snimanje).

Kompjuterizovana tomografija se pokazala značajnijom od standardne radiografije pluća jer je efikasnije i preciznije definisala obolele, kao i okvirni stadijum bolesti u kome se pacijent nalazi. Kompjuterizovana tomografija grudnog koša se može koristiti i kao samostalna rana dijagnostička metoda u uslovima manjka testova (22). Karakterističan nalaz CT grudnog koša pacijenata obolelih od COVID-19 sadrži prisustvo konsolidacija plućnog parenhima, linearne neprozirnosti, prisustvo opacifikacija i „mlečnog stakla“, kao i takozvani „crazy-paving“ (popločavanje) i ovaj nalaz se skoruje na osnovu zahvaćenosti plućnog parenhima ovim promenama (engl. *Severity Score 0 - 25*, pri čemu ocena 25 predstavlja 100% plućnog parenhima zahvaćenog gore navedenim promenama) (23). Na rendgenskom snimku pluća se kod ovih pacijenata uočava prisustvo konsolidacija, ali sa manjim stepenom preciznosti u poređenju sa CT-om (24).

Terapijski pristupi

Do današnjeg dana jedinstven efikasan lek protiv COVID-19 ne postoji. Ključno u tretmanu ovih pacijenata je rano postavljanje dijagnoze, izolacija i mere prevencije (zaštitne maske, higijena ruku, socijalna distanca). Terapijski pristupi se zasnivaju na suportivnoj terapiji, respiratornoj i nutritivnoj podršci. Klinički tok bolesti je podeljen na 4 perioda: period inkubacije, simptomatsku fazu, ranu i kasnu plućnu fazu. Period inkubacije je period od trenutka infekcije virusom do trenutka nastanka prvih simptoma. U ovom periodu replikacija virusa dostiže vrhunac. Obično traje oko 5 dana, ali može trajati od 2 do 14 dana. Simptomatska faza bolesti traje oko 7 dana i predstavlja period od nastanka prvih nespecifičnih simptoma do nastanka pneumonije. Rana plućna faza se karakteriše upalom pluća blažeg stepena i traje 3 do 5 dana, dok se kasna plućna faza, ukoliko nastane, karakteriše razvojem bilateralne pneumonije i ARDS-a. U ovoj fazi je imunski odgovor pacijenta najjači i dovodi do nastanka citokinske oluje.

Plućna faza se karakteriše imunološkim poremećajem, oštećenjem malih krvnih sudova pluća sa aktivacijom koagulacione kaskade i nastankom generalizovanog prokoagulantnog stanja. U kasnoj plućnoj fazi oštećenja pluća mogu da progrediraju do ireverzibilnih fibroproliferativnih promena, kada je potrebna primena produžene mehaničke ventilacije. Veoma često se klinički tok u najtežoj fazi komplikuje superinfekcijom i sepsom.

Poznavanje kliničkog toka bolesti je značajno zbog izbora adekvatnih dijagnostičkih postupaka i primene racionalne terapije. Tako će, npr. PCR test nazofaringealnog brisa imati najveću senzitivnost i specifičnost početkom simptomatske faze, dok će senzitivnost i specifičnost ovog testa opadati u ranoj i kasnoj plućnoj fazi. Serološki testovi neće pokazati prisustvo IgG i IgM antitela na SARS-CoV-2 virus u periodu inkubacije i u simptomatskoj fazi. Antivirusna terapija je efikasna samo u fazi virusne replikacije (simptomatska faza), dok je antiinflamatorna terapija efikasna tokom plućne faze bolesti. Primena kortikosteroidne terapije u plućnoj fazi ne dovodi do smanjenja produkcije antitela. Metilprednizolon ima bolji efekat u poređenju sa deksametazonom zbog bolje penetracije u plućni parenhim (25). Terapiju rekonvalescentnom plazmom treba primeniti u početnim stadijumima bolesti jer se njome podstiče imunski odgovor pacijenta na COVID-19.

Dakle, terapija je krajnje dinamična i prati težinu kliničke slike i druge odlike pacijenata.

I grupa pacijenata

Ovu grupu sačinjavaju pacijenti bez značajnih komorbiditeta i sa blagom kliničkom slikom. To su pacijenti kojima nije potrebna kiseonična terapija (SpO_2 iznad 94% na sobnom vazduhu), sa stabilnim vitalnim parametrima (respiratorna frekvencija manja od 20/min) i bez radioloških znakova pneumonije. Terapija je simptomatska: vitamin A kapi za nos 2 x 2 kapi, alfa-lipoiinske kiseline tbl. 1 x 200 mg, alfa-kalcidol tbl. (*Alpha D3*) 1 x 2 mcg. Fizikalna terapija ovih pacijenata podrazumeva promene položaja pacijenta na sva 2 sata (levi, desni bočni i potrbušni položaj - „prone“), kao i vežbe disanja spirobolom. Vitalni parametri sa posebnim osvrtnom na SpO_2 procenjuju se na svaka 2 sata, laboratorijske analize se uzimaju svakog 3. dana, a kod pogoršanja i ranije, dok se radiografsko snimanje pluća ponavlja na 5. dan ili ranije u slučaju pogoršanja opšteg stanja pacijenta.

II grupa pacijenata

Ovu grupu čine pacijenti sa najmanjim oštećenjem pluća. Tu su pacijenti sa saturacijom manjom od 94% na sobnom vazduhu, respiratornom frekvencijom većom od 25/min i radiografskim znacima pneumonije, ali koji pozitivno reaguju na primenu kiseonične terapije (4 - 10 l/min, odnosno FiO_2 - 0,28 do 0,4). Terapija obuhvata sve iz prethodne grupe, uz primenu polivitaminske i antivirusne terapije: Vitamin C ima značajnu ulogu u tretmanu ovih bolesnika zbog antiinflamatornog i antioksidativnog dejstva. Primenjuje se u dozi od 2 g do 6 g dnevno u intravenskoj infuziji ili *per os*. Ordiniraju se i cink 75 do 100 mg *p.o.* jednom dnevno, melatonin do 10 mg dnevno, uveče;

favipiravir tbl. 1600 mg *p.o.* prvi dan, zatim 2 x 600 mg *p.o.* još 4 dana. Primena antivirusnih lekova se započinje u simptomatskoj fazi, tačnije u prvih 5 dana od nastanka simptoma jer je tada replikacija virusa na najvišem nivou. Antitrombotična terapija (aspirin 300 mg *p.o.* jednom dnevno) i antikoagulantna terapija (enoksapin 60mg jednom dnevno *sc.* ili 1 mg/kg na 12 h kod pacijenata sa visokim vrednostima D-dimera) imale su ključnu ulogu u sprečavanju nastanka mikrotromboze i koagulopatija. Kortikosteroidna terapija se primenjuje u plućnoj fazi bolesti i doziranje zavisi od težine kliničke slike. Metilprednizolon se daje u dozi od 40 mg/12h *iv.* do 125 mg/12h *iv.* kod teških oblika infekcije. Kiseonična potpora se obično izvodi kiseoničnom maskom, venturi maskom ili, u slučaju potrebe, primenom neinvazivne mehaničke ventilacije. Fizikalna terapija ovih pacijenata podrazumeva promene položaja pacijenta na svaka 2 sata (levi, desni bočni i potbušni položaj - "prone") i vežbe disanja spirobolom. Saturacija se kod ovih pacijenata proverava svakog sata, laboratorijske analize se proveravaju svakog dana, dok se radiografsko snimanje pacijenata ponavlja svakog drugog dana. Kod ovih pacijenata je potrebno razmotriti dodatnu radiološku dijagnostiku u vidu CT grudnog koša.

III grupa pacijenata

U ovu grupu pacijenata spadaju pacijenti stariji od 60 godina ili pacijenti sa komorbiditetima, tačnije pacijenti koji su imali blago ili umereno oštećenje pluća, ali i povećan rizik da razviju teški oblik kliničke slike. Tu su takođe i gojazni pacijenti ($BMI \geq 30$), dijabetičari ($HgbA1c \geq 8,0$),

hipertoničari, pacijenti sa hroničnim oboljenjem srca, pluća ili bubrega, kao i pacijenti koji su primali imunosupresivnu terapiju. Gojaznost je definitivno potvrđena kao loš prognostički faktor, verovatno zbog povećanog broja ACE2 receptora u masnom tkivu, koji imaju ključnu ulogu u patofiziologiji ove bolesti. Terapija kod ovih pacijenata je ista kao kod prethodne grupe, ali je monitoring obimniji i podrazumeva konstantno praćenje saturacije, EKG-a, neinvazivno merenje pritiska i, po potrebi, diureze. Ovim pacijentima je potrebno uraditi CT grudnog koša zbog procene zahvaćenosti plućnog parenhima.

U sledećim tabelama je prikazan protokol lečenja koji smo razvili u KBC „Dr D. Mišević-Dedinje“, a koji se zasniva na težini kliničke slike i odnosi se na pacijente koji nisu na mehaničkoj ventilaciji pluća. Protokol podrazumeva prilagođavanje terapijskog pristupa pogoršanju bolesti (slika 2A, 2B).

Kako se težina kliničke slike pogoršava, prilagođava se i terapija i obično se podiže invazivnost terapijskih postupaka. Najznačajnije je pratiti tok bolesti i rano prepoznati moguće pogoršanje, tj. proceniti fazu u kojoj se bolesnik nalazi. Kako je respiratorni sistem kod pacijenata kod kojih bolest progredira do najteže forme dominantno zahvaćen, tako se posebna pažnja posvećuje adekvatnoj proceni oksigenacije i gasne razmene.

Za inicijalnu procenu gasne razmene korisnim se pokazao tzv. modifikovani indeks oksigenacije ($MIO = SpO_2/FiO_2$). Vrednost $MIO < 315$ sugeriše ARDS, odnosno ukazuje na težinu bolesti, tj. zahvaćenost pluća.

Predmet ovog rada su teški pacijenti, sa potrebom za

STEPEN BOLESTI	MEDIKAMENTI	FIZ. TH. +O2	Rtg. LAB. ANALIZE
Bolesnici bez komorbiditeta i sa blagim oblikom infekcije (hospitalizovani pacijenti sa $SatO_2 > 94\%$ na $FiO_2 0.21$ $RR < 20/min$; i bez radioloških znakova pneumonije) ili $Le +/-$ Kod svih bolesnika koji imaju i najmanje znake oštećenja pluća započeti lečenje 1+3 , kada antivirusni lekovi budu dostupni uključiti i opciju 2 po donjoj preporuci. $SatO_2 < 94\%$ na $FiO_2 0.21$ $RR > 25/min$, $RR > 25$ ali odgovara na $th O_2 < 4 L/min$ ili 28%; radiološki znaci pneumonije ili $SatO_2 < 92\%$ ili $SpO_2 < 94\%$, $RR > 25$ ali odgovara na kiseonik-10 L/min ili 40%, ili radiološki znaci pneumonije	<u>Simptomatska terapija, izolacija</u> Th anosmije: vitamin A kapi za nos 2x2 kapi, alfa lipoinna kiselina tbl. 1x200mg, alfakalcidol tbl. (Alpha D3) 1x2 mcg (MOŽE I NE MORA) Antikoagulantna th: Niskomolekulni heparin Antivirusna th. (započeti najkasnije do 5. dana od početka tegoba): Favipiravir tbl. 1600 mg na 12 h, prvi dan, zatim 600 mg na 12h još 4 dana Kortikosteroidna th (u slučaju izostanka terapijskog odgovora na prethodnu terapiju) Vitaminska th: alfa-kalcidol tbl. (Alpha D3) 1x2 mcg. vitamin C 1x1g Plazmarekonvalescenata (unutar 2 nedelje od početka tegoba, prema skorcu) <i>Primena antibiotika samo kod verovatne ili dokazane bakterijske inf.!</i>	Promena položaja u krevetu na 2h (levi, desni bok, potbušni položaj) + Vežbe Spirobollom Promena položaja u krevetu na 2h (levi, desni bok, potbušni položaj) + Vežbe Spirobollom + O2 Ventura maska (boja konektora i protok prema željenoj inspiratornoj konc. O_2) ili NIV	Pratiti $SatO_2$ na 2h Rtg pulmo na 5 dana (ili ranije u pogoršanju) Lab.analize na 3 dana (ili ranije u pogoršanju) Pratiti $SatO_2$ na 1h Rtg pulmo na 2 dana (ili ranije u pogoršanju) Lab.analize svaki dana (ili ranije u pogoršanju) GASNE ANALIZE Razmotriti CT pluća
Pacijenti sa komorbiditetima Svi bolesnici dobijaju kombinaciju 1+3 , dok se kod bolesnika sa komorbiditetima i/ili starijih od 60 godina i/ili teškim oblikom infekcije, koja podrazumeva obimniju pneumoniju (ili se prema kliničkoj slici procenjuje/ očekuje teška forma bolesti) dobijaju kombinovanu terapiju 1+2+3 *(Da li pacijent ima: Godine ≥ 60 ili $BMI \geq 30$ ili dijabetes	Antikoagulantna th: Niskomolekulni heparin Vitaminska th: alfa-kalcidol tbl. (Alpha D3) 1x2 mcg, vitamin C 1x1g Oksigenoterapija: nazalni kateter ili maska (O_2 10-15 L/min) Antivirusna th. (ako je prošlo manje od 5. dana od početka tegoba): Favipiravir (kao gore) ili Remdesivir (200mg <i>iv</i> prvi dan pa 100mg <i>iv</i> narednih 9 dana) Kortikosteroidna th ili biološka terapija Antibiotska th: prema vodiču za racionalnu primenu antibiotika. Plazma rekonvalescenata (unutar 2 nedelje od početka tegoba, premaskoru)	Promena položaja u krevetu na 2h (levi, desni bok, potbušni položaj) + Vežbe Spirobollom + O2 Ventura maska (boja konektora i protok prema željenoj inspiratornoj konc. O_2) ili NIV	Pratiti $SatO_2$ na 1h Rtg pulmo na 2 dana (ili ranije u pogoršanju) Lab.analize svaki dana (ili ranije u pogoršanju) GASNE ANALIZE Razmotriti CT pluća

Slika 2A. Protokol lečenja COVID-19 pacijenata u odnosu na težinu kliničke slike.

(HgbA1c ≥ 8.0) ILI Hronično oboljenje srca/hipertenziju ILI Hronično plućno oboljenje ILI Imunosuprimiran*)	Th 2. Lopinavir/ritonavir tbl, 2x 400/100 mg p.o. 10 dana ili Remdesivir tbl, 200 mg i.v. prvi dan, zatim 100 mg i.v./dan još 9 d. ili Favipiravir tbl, 1600 mg p.o. prvi dan, zatim 2x600mg p.o. još 5 d.		
Težak oblik infekcije U bolesnika sa teškim oblikom infekcije koja zahteva lečenje u JIL moguće je primeniti sve dostupne mere intenzivnog lečenja (kombinovano lečenje, imunomodulatore i sl.). SpO ₂ <88% ili 94%, RR>25 i pored 60% protoka kiseonika -15L/min SpO ₂ /FiO ₂ < 315 – ARDS PaO ₂ /FiO ₂ < 300 – ARDS	ARDS: razmotriti uvođenje kortikosteroida kod pacijenata koji imaju ARDS srednje i teške kategorije (PaO ₂ /FiO ₂ manji od 200) i kod pacijenata koji imaju ARDS i šok. Metilprednizolon 60 mg jedanput dnevno sa kasnijim taperingom (smanjivanjem doze) za 20 mg na drugi dan. Ukupno davanje kortikosteroida ne treba biti duže od 7 dana. (uz saglasnost intenziviste) ili Hydrocortison 50mg iv/6h , 1 dan, pa smanjenje na 50mg/iv na 8h II dan, pa 50 mg/12h III dan. *Citotoksika oluja (pogoršanje opšteg stanja, visok nivo IL-6, skok vrednost fibrinogena, D-dimera i CRP-a: razmotriti th Actemra (Tocilizumab 8 mg/kg i.v. podeljeno u dve doze (maks. do 800 mg po dozi)) Markeri citok oluje: Le<5000 10 ⁴ , PLT<110 10 ³ , Hgb <92g/L, NLR>3 ↑CRP, Ferritin, D-dimer 6x, ↑LDH → loša prognoza Kriterijumi za uvođenje Tocilizumaba: Covid 19 pozitivan PCR test, CRP>70, SatO ₂ <92% pri O ₂ 3l/min ili većem, MV pluća kraća od 24h, povišen ili izrazito snižen fibrinogen, porast D-dimera, ferritina, IL-6. Isključujući kriterijumi: Hipersenzitivnost na Tocilizumab, ranija primena imunomodulatora i imunosupresiva, aktivna infekcija koja je kontraindikacija za primenu Tocilizumaba, ALT/AST>5 x, Neutrofili<600/ml, Trombociti <50 000/ml, Divertikulitis ili perforacija	MV pluća PCV: PIP 25 cm H ₂ O PEEP 10 cmH ₂ O (Razmotriti i niži PEEP) Ti = 2 sec, f= 12/min Tramp = 0,2 sec DV = 4-6 ml/kg PEEP = 10, na početku, a posle po potrebi DeltaP (Pplate-PEEP) < 16 kod ARDSa FiO ₂ na početku 1.0, pa dalje po potrebi	Rtg pulmo na 5 dana (ili ranije u pogoršanju) Razmotriti CT pluća, ako ga već nema. Pri prijemu u JIL uzeti: KKS 5, Na, K, Cl, Ca, Mg, fosfat, bikarbonat, urea, kreatinin, glikemija, bilirubin, ALT, AST, GGT, holesterol, trigliceridi, CRP, ferritin, LDH, CK, Troponin (high sensitivity), Pro-BNP, INR, PTT, Fibrinogen, D-dimer GASNE ANALIZE Bakteriološki uzorci Lab.analize svaki dan (ili ranije u pogoršanju) Lab. analize potrebne za uvođenje Tocilizumaba: CRP, Fibrinogen, D-dimer, Ferritin, IL-6, ALT, AST, KKS 5 (Neutrofili, Trombociti)

TRIAŽA BOLESNIKA NA OSNOVU POTREBE ZA OKSIGENOTERAPIJOM

- A) Zeleno :SpO₂> 88 ili 94%, RR<20 udaha/min;
 B) Žuto :SpO₂< 88 ili 94%, RR>25 ali odgovara na kiseonik < 4 L/min ili 28%;
 C) Orange (SpO₂<94%, RR>25 ali odgovara na kiseonik ~ 10 L/min ili 40%
 D) Crveno (SpO₂<88% ili 94%, RR>25 i pored 60% ~15l/min protoka kiseonika. SpO₂/FiO₂< 315 - ARDS

Slika 2B. Protokol lečenja COVID-19 pacijenata u odnosu na težinu kliničke slike.

respiratornom potporom. Osnovni vid te potpore je kiseonična terapija (oksigenoterapija), koja se primenjuje na različite načine, u zavisnosti od procene gasne razmene pacijenta. Osnovni alati za tu procenu su pulsna oksimetrija i gasne analize arterijske krvi, uz kliničku sliku pacijenta.

Pulsna oksimetrija pruža podatke o saturaciji hemoglobina periferne krvi kiseonikom. Oksimetar se u vidu štikalke postavlja na jagodicu prsta (ili ušnu resicu), a rezultat se očitava na monitoru grafički (u vidu krivulje) i numerički (u procentima) (slika 3). Normalne vrednosti SpO₂ kod zdravih osoba su iznad 95%, dok su kod bolesnika sa hroničnim plućnim bolestima niže.

Gasne analize arterijske krvi daju informacije o adekvatnosti alveolarne oksigenacije (parcijalni pritisak kiseonika u arterijskoj krvi - PaO₂), ventilacije (parcijalni pritisak ugljen-dioksida u arterijskoj krvi, PaCO₂), kao i o acidobaznom statusu pacijenta. Iz gasnih analiza se dobijaju i druge korisne informacije, kao npr. vrednosti elektrolita, glikemije, laktata, hematokrit (tabela 1).

U nastavku je prikazan osnovni princip tumačenja gasnih analiza arterijske krvi, po koracima.

PRVI KORAK: Pogledaj pH i proceni da li je u pitanju acidoza ili alkalozia.

DRUGI KORAK: Pogledaj osnovne parametre:

a) PaCO₂ (respiratorna komponenta acidobazne ravnoteže) – da li su vrednosti iznad ili ispod normalnih?

b) bikarbonate i BE/BD (bazni ekscs/bazni deficit – metaboličke komponente acidobazne ravnoteže) – da li su vrednosti ispod ili iznad normalnih?

TREĆI KORAK: Kako se te komponente slažu sa pH?

Slika 3. Pulsni oksimetar (portabilni).

Tabela 1. Vrednosti parametara gasnih analiza arterijske krvi u acidobaznoj ravnoteži i njenim poremećajima – acidozi i alkalozii.

Parametar	Normalno	Kretanje u acidozi	Kretanje u alkalozii
pH	7,40	< 7,40	> 7,40
PaCO ₂	40 mmHg	> 40 mmHg	< 40 mmHg
PaO ₂	100 mmHg		
Bikarbonati	24 mEq/L	< 24 mEq/L	> 24 mEq/L
BE/BD	0 mEq/L	< 0 mEq/L	> 0 mEq/L

Legenda: PaCO₂ – parcijalni pritisak CO₂ u arterijskoj krvi; PaO₂ - parcijalni pritisak O₂ u arterijskoj krvi; BE/BD – bazni ekscs ili deficit.

Ono što se slaže sa pH (respiratorna ili metabolička komponenta) je **PRIMARNI POREMEĆAJ** acidobazne ravnoteže.

Ako se druga komponenta kreće u suprotnom pravcu, to je **SEKUNDARNI POREMEĆAJ** acidobazne ravnoteže.

Ako se vrednosti obe komponente kreću u istom pravcu, onda je to **KOMBINOVANI POREMEĆAJ** (slika 4).

Slika 4. Odnos pH i komponenti acidobazne ravnoteže.
Legenda: PaCO₂ – parcijalni pritisak CO₂ u arterijskoj krvi.

Procena oksigenacije

1. PaO₂/FiO₂. Najjednostavniji način za procenu oksigenacije iz gasnih analiza arterijske krvi jeste određivanje odnosa PaO₂ i frakcije O₂ koja se isporučuje pacijentu (FiO₂). Koristi se za određivanje težine akutnog plućnog oštećenja. PaO₂/FiO₂ bi trebalo da bude okvirno 500 (na sobnom vazduhu je FiO₂ = 0,21; PaO₂ normalno iznosi oko 100mmHg; 100/0,21 = 476,2).

Ukoliko je PaO₂/FiO₂:

200 - 300 = blago pogoršanje oksigenacije

100 - 200 = umereno pogoršanje oksigenacije

< 100 = teško pogoršanje oksigenacije.

Procena oksigenacije se jednostavno može uraditi i kroz modifikovani indeks oksigenacije (MIO).

Primer: SpO₂ 85%, FiO₂ 41% (0,41): modifikovani indeks oksigenacije = 85 : 0,41 = ~ 207, što ukazuje na ARDS. Ukoliko su vrednosti MIO nezadovoljavajuće, potvrdu loše gasne razmene dobijamo gasnom analizom arterijske krvi i određivanjem indeksa oksigenacije (IO = PaO₂/FiO₂), (P/F odnos – odnos parcijalnog pritiska kiseonika u arterijskoj krvi i inspiratorne frakcije kiseonika).

Postoje brojni algoritmi postupaka u proceni i terapiji hipoksije. Jedan od njih je prikazan na **slici 5** i **6**. Parametre oksigenacije treba uvek korelirati sa kliničkom slikom i odluku doneti na osnovu kliničke procene.

Nakon ovakve procene, odlučujemo se za određeni stepen respiratorne podrške, ali i za smeštaj bolesnika na odeljenje, u PIN (poluintenzivna nega) ili u JIL. Sa pogoršanjem kliničke slike i gasne razmene prelazi se na sledeći, obično invazivniji vid respiratorne podrške. Obično je sledeći vid, posle jednostavne oksigenoterapije sa nazalnom kanilom ili maskom, priključenje HFNC (engl. *High flow nasal cannula*), zatim je sledeći nivo podrške NIV – neinvazivna ventilacija pluća sa mašinom za disanje i na kraju je to IMV – invazivna mehanička ventilacija.

Slika 5. Procena i postupak konvencionalne kiseonične terapije usled hipoksije.

Redovno računati modifikovani indeks oksigenacije (MIO) SpO₂/FiO₂
FiO₂ proceniti na osnovu protoka na sledeći način:

Nazalna kanila		O ₂ Maska	
PROTOK KISEONIKA	PROCENJENI FIO ₂	PROTOK KISEONIKA	PROCENJENI FIO ₂
1l	0,25	6l	0,35
2l	0,29	7l	0,41
3l	0,33	8l	0,47
4l	0,37	9l	0,53
5l	0,41	10l	0,60
6l	0,45		

Maska sa rezervoarom (protok 10-15l/min)
FiO₂ 80-100% (0,8-1,0)

PRIMER :
SpO₂ = 85% FiO₂ = 0,41 MIO = 85/0,41 = 207
MIO u ovom primeru ukazuje na ARDS.
Uraditi arterijske gasne analize i konsultovati dežurnog anestezioloiga.

Slika 6. Procena hipoksije na osnovu MIO indeksa.

Indikacije za primenu neinvazivne i invazivne mehaničke ventilacije

Prelazak na HFNC za O₂ terapiju ili NIV indikovano je ukoliko su prisutni jedan ili više parametara:

- pogoršanje respiratornog drajva (način disanja): dispneja, tahipneja $\geq 30/\text{min}$;
- SaO₂ < 92% i pored primenjene oksigenoterapije od > 5l/min ili putem nazalne kanile ili oronazalne maske (venturi maska);
- PaO₂ < 80 mmHg
- $200 > P/F < 250$ mmHg.

Intubacija i primena invazivne mehaničke ventilacije je indikovana ukoliko su prisutni jedan ili više parametara:

- pogoršanje respiratornog drajva: dispneja, tahipneja > 35/min;
- SaO₂ < 88% i pored primenjene HFNC ili NIV u trajanju od 2 sata;
- PaO₂ < 60 mmHg i pored primenjene HFNC ili NIV u trajanju od 2 sata;
- P/F < 200 mmHg;
- ROX indeks = (SpO₂/FiO₂)/FD (količnik saturacije i FiO₂ podeljen frekvencijom disanja/min). ROX indeks ispod 5 uz D-dimer > 4000 uz glomerulsku filtraciju (GFR) < 60 ml/min visoko su prediktivni za intubaciju.

I pored svih napora koji se čine na odeljenju, jedan broj pacijenata završi kao kritično oboleli u jedinici intenzivnog lečenja (JIL). Lečenje najtežih, kritično bolesnih pacijenata je specijalizovano lečenje pacijenata čija su stanja opasna po život i kojima su potrebni sveobuhvatna nega i stalno praćenje.

Ovi pacijenti se leče u JIL sa iskusnim i obučanim osobljem. Upravo nedostatak takvog osoblja i prostora uslovio je, u celom svetu, veliki mortalitet COVID-19.

Neke bolnice imaju posebne jedinice za posebne populacije (npr. kardiološke, traumatske, hirurške, neurološke, pedijatrijske ili neonatalne pacijente). Odeljenja intenzivnog lečenja zahtevaju i veliki broj i angažovanje medicinskih sestara jer je pacijentu neophodan visok intenzitet nege, uključujući lečenje i kontinuirano praćenje fizioloških parametara.

Ključne karakteristike kritično bolesnog pacijenta su teški respiratorni, kardiovaskularni ili neurološki, renalni ili drugi poremećaji, često u kombinaciji usled zahvaćenosti više organa ili organskih sistema. Treba naglasiti da je lečenje kritično bolesnih COVID-19 pacijenata školski primer definicije kritično bolesnih. COVID-19 u najtežem obliku napada sve organske sisteme i dovodi do iscrpljivanja fiziološke rezerve, što zahteva različite vidove podrške. Takvi pacijenti najpre ispoljavaju (u najvećem broju slučajeva) respiratornu insuficijenciju u obliku akutnog plućnog oštećenja (engl. *Acute Lung Injury*, ALI), odnosno akutnog respiratornog distres sindroma (ARDS), ali se na to veoma često i brzo nadovezuje superinfekcija, koja progredira do sepse, septičnog šoka i završava sa multisistemskom organskom insuficijencijom. Takvi pacijenti se klasifikuju u IV grupu.

IV grupa – kritično oboleli pacijenti

Ovu grupu čine kritično oboleli pacijenti, tačnije pacijenti sa teškim oblikom kliničke slike. U kliničkoj slici dominiraju glad za vazduhom - dispneja, tahipneja (respiratorna frekvencija preko 35/min), hipotenzija, tahikardija, često stanje početnog šoka. Saturacija je manja od 88% na sobnom vazduhu ili manja od 94% uprkos kiseoničnoj potpori od 15l/min, odnosno FiO₂ od 0,6, a kod razvijenog ARDS-a je SpO₂/FiO₂ < 315 ili PaO₂/FiO₂ < 300. Na osnovu pomenutih parametara, ovakvi pacijenti se smeštaju u JIL, gde je moguće primeniti sve dostupne mere intenzivnog lečenja. Oni zahtevaju kompletan i detaljan monitoring (EKG, neinvazivno i invazivno merenje krvnog pritiska, saturacija, temperatura, diureza). Laboratorijske analize se ponavljaju svakodnevno, a u slučaju potrebe i češće. Mikrobiološke analize se takođe uzimaju u pravilnim intervalima, a uvek u slučaju povišenja parametara zapaljenja (CRP, prokalcitonin) ili na osnovu kliničkih simptoma koji mogu ukazivati na bakterijsku ili gljivičnu superinfekciju. Ovim pacijentima se plasira arterijska kanila, radi kontinuiranog merenja krvnog pritiska i redovnije kontrole gasnih analiza, centralni venski kateter, zbog potrebe za višednevnim primanjem terapije i primene parenteralne ishrane, kao i urinarni kateter radi preciznijeg merenja diureze i kontrole nadoknade tečnosti. U slučaju hemodinamske nestabilnosti ovih pacijenata koristi se invazivni hemodinamski monitoring u cilju hemodinamske optimizacije i ciljno usmerene nadoknade tečnosti, kao i primene adekvatnih vazopresora i inotropa, ali i adekvatne procene funkcije srčanog mišića. Zbog povećane količine citokina oslobođenih u krvotok, posledično se javljaju izrazita vazodilatacija i hipotenzija. Ovo stanje je dodatno potencirano nastankom sepse. Zato je u ovoj fazi često potrebna primena vazoaktivnih lekova, pre svega noradrenalina. Terapija obuhvata već navedenu terapiju, uz povećanje doze lekova. Primenjuje se pulsna doza metilprednizolona 250 do 500mg *iv.* dnevno. Prestanak primene kortikosteroidne terapije mora biti postepen, do 2 nedelje nakon prestanka kiseonične podrške. Važno je napomenuti da antivirusni lekovi nemaju značajan efekat u ovoj fazi bolesti. Ukoliko dođe do nastanka superinfekcija, primenjuju se antibiotici širokog spektra dejstva, a nakon pristizanja rezultata antibiograma vrši se deeskalacija antibiotske terapije. Nadoknada tečnosti je od izuzetnog značaja. Cilj je održati euvolemiju sa delimično restriktivnom strategijom nadoknade tečnosti.

Jedan od tretmana koji se često koristi u JIL-u kod kritično obolelih pacijenata je okretanje pacijenata na truh ili "prone" pozicija. "Prone" pozicija se godinama koristi u terapiji ARDS-a zbog toga što je dokazano poboljšanje oksigenacije primenom ovog manevra. Mehanizam poboljšanja oksigenacije zasniva se na smanjenju gradijenta pleuranog pritiska od nezavisnih na zavisne delova pluća, povećavanje end-ekspiratornog volumena, poboljšavanje ventilaciono-perfuzionog odnosa, olakšavanje izbacivanja sekreta, što sve zajedno dovodi do poboljšanja plućne ventilacije (26). Ova pozicija je takođe protektivan mehanizam za nastanak VILI-ja (engl. *ventilator induced lung injury*) i

povezana je sa smanjenim mortalitetom (27). Pacijenti se postavljaju u ovaj položaj 12 do 16 sati u kontinuitetu ili manje ukoliko dođe do hemodinamske ili kardiorespiratorne nestabilnosti. Pokazan je značajan benefit ovog manevra ukoliko se primeni u prvih 12 do 24h od priključivanja pacijenta na mehaničku ventilaciju (28). Prilikom ovog manevra je ključno da tim koji okreće pacijenta bude uigran jer kod neiskusnih timova može doći do ozbiljnih povreda vratne kičme, povrede lica, dekubitusa i akcidentalne ekstubacije.

Akutni respiratorni distress sindrom

Akutni respiratorni distress sindrom je kompleksan sindrom koji može biti infektivne i neinfektivne etiologije (trauma, pankreatitis). Za dijagnozu ARDS-a se koristi tzv. Berlinska definicija, koja se sastoji od nekoliko kriterijuma (**tabela 2**) (29). Kod infekcije SARS-CoV-2 virusom osnovu ARDS-a čini ozbiljno hiperinflamatorno, citokinima posredovano oštećenje pluća. Citokinska oluja narušava normalan adaptivan odgovor na hipoksičnu vazokonstrikciju (30). Oštećenje alveolarnog epitela i endotela dovodi do povećane permeabilnosti i izlaska vode bogate proteinima, te posledično nastanka nekardiogenog edema pluća. Na to se nadovezuju nastanak atelektaza, smanjenje plućne komplijanse, poremećaj ventilaciono-perfuzionog odnosa i razvoj desno-levog šanta. Svi ovi faktori potenciraju nastanak hipoksemije. Istraživanja su pokazala da je komplijansa pluća ne-COVID pacijenata sa ARDS-om varijabilna, a kasnije se to potvrdilo i sa pacijentima obolelim od COVID-19. Ovo nam govori da se terapija koja se koristila u tretmanu ARDS ne-COVID pacijenata može primeniti i kod COVID-19 pacijenata (31). Nakon postavljanja dijagnoze ARDS-a cilj je otkriti i rešiti uzrok nastanka, kao i sprečiti oštećenja pluća neadekvatnom ventilacijom. Tipovi VILI-ja prikazani su u **tabeli 3** (32).

Respiratorna podrška se primenjuje principom eskalacije. Počinje se neinvazivnim načinima kiseonične potpore.

Tabela 2. Berlinska definicija ARDS-a.

Parametar	Definicija
Vreme početka	Unutar 7 dana od poznatog kliničkog uzroka ili pogoršanja respiratornih simptoma
RTG ili CT grudnog koša	Bilateralna zasenčenja koja ne mogu da se objasne torakalnim izlivima, kolapsom ili plućnim nodusima
Poreklo plućnog edema	Respiratorna insuficijencija koja se ne pripisuje popuštanju srca ili višku tečnosti. Ukoliko nema faktora rizika, potrebna je objektivna procena (ehokardiografija)
Hipoksemija	
Blaga	$200 \text{ mmHg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300 \text{ mmHg}$ sa PEEP-om ili CPAP-om $> 5 \text{ cmH}_2\text{O}$
Srednja	$100 \text{ mmHg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200 \text{ mmHg}$ sa PEEP-om $> 5 \text{ cmH}_2\text{O}$
Teška	$100 \text{ mmHg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ sa PEEP-om $> 5 \text{ cmH}_2\text{O}$

Tabela 3. Tipovi VILI-ja.

Povreda	Mehanizam
Atelekt trauma	Ciklično otvaranje i zatvaranje (kolabiranje) alveola
Barotrauma	Visoki transpulmonarni pritisak oštećuje zidove alveola
Biotrauma	Oslobađanje citokina sa subsegmentnim plućnim i sistemskim inflamatornim odgovorom
Toksičnost kiseonika	Nastanak slobodnih kiseoničnih radikala
Samooštećenje pluća od strane pacijenta (engl. <i>Patient self-inflicted lung injury</i> , P-SILI)	Visok transpulmonarni pritisak izazvan intenzivnom inspiratornom snagom pacijenta
Povreda smicanja (cepanja)	Jake sile na spojevima kolabiranih i otvorenih alveola
Volutrauma	Veliki disajni volumen dovodi do prevelike distenzije alveola

(binazalni kateter, kiseonična maska, venturi maska, nazalna kanila sa visokim protokom, neinvazivna mehanička ventilacija) pa sve do intubacije i priključenja pacijenta na invazivnu mehaničku ventilaciju. U slučaju da nijedan vid respiratorne podrške ne daje željene rezultate, potrebno je razmotriti primenu ekstrakorporalne membranske oksigenacije.

Pacijentima kojima se saturacija otežano održava iznad 90% ili kod kojih je primećen povećan disajni rad, primenjuje se HFNC, a zatim i neinvazivna ventilacija pozitivnim pritiskom (NIV). Neinvazivna ventilacija pozitivnim pritiskom obezbeđuje PEEP (pozitivni pritisak na kraju ekspirijuma u obliku kontinuiranog pozitivnog pritiska (engl. *continuous positive airway pressure*, CPAP). Ovaj oblik mehaničke ventilacije možemo primeniti preko „CPAP“ maske, „Full Face“ maske ili helmeta. PEEP se podešava na 5 – 10 cmH_2O i postepeno povećava do 20 cmH_2O , uz FiO_2 od 0,4 do 1. Preporuka postavki NIV-a kod lečenja COVID-19 pacijenata je da se pokuša sa manjim FiO_2 , a većim PEEP-om, naravno sa ciljem pronalaska idealnog PEEP-a, tačnije, najbolje oksigenacije. Bilevel postavka NIV obezbeđuje dodatni i inspiratorni pritisak i može dovesti do nastanka VILI-ja, stoga treba biti izuzetno oprezan pri korišćenju ovog moda ventilacije (33). Procena respiratornog statusa pacijenata na HFNC i NIV vrši se nekoliko puta tokom dana. Pacijenti koji i pored svega ostanu tahidispnoični, uz povećan disajni rad i pored maksimalne podrške neinvazivnim načinima, priključivani su na invazivnu mehaničku ventilaciju. Donošenje odluke o intubaciji i priključivanju COVID-19 pacijenata na invazivnu mehaničku ventilaciju je pravi izazov. Dok su neki lekari zagovornici rane intubacije, drugi su zagovornici kasne (odložene) intubacije. Istina je verovatno na sredini, tj. rešenje je individualno za svakog pacijenta, na osnovu svih kliničkih parametara, opšteg stanja, CT skora, saturacije, gasnih analiza, broja respiracija i subjektivnog osećaja samog bolesnika.

Redovno se procenjuju gasne analize iz arterijske krvi, gde se pored ostalih parametara (pH, pCO₂, pO₂, SO₂, Lac, BE, HCO₃⁻) poseban osvrt stavlja na P/F indeks (Horowitz indeks) zbog njegove korelacije sa mortalitetom (tabela 4).

Tabela 4. Horowitz indeks i mortalitet kod ARDS-a.

Stepen ARDS-a	PaO ₂ /FiO ₂	Mortalitet
Blagi	200 - 300	27%
Umeren	100 - 200	32%
Težak	≤ 100	45%

Intubacija i priključivanje na mehaničku ventilaciju COVID-19 pacijenata nosi veliki rizik zaražavanja medicinskog osoblja. Zbog toga je potrebno poštovati poseban protokol za intubaciju ovih pacijenata. Po ovom protokolu, koriste se svi dostupni intravenski anestetici (propofol, nedonal, dormikum, hipnomidat, ketamin) veoma oprezno zbog hemodinamske nestabilnosti pacijenata. Kao relaksant se koristi rokuronijum i to u maksimalnoj dozi da bi se što brže stekli uslovi za bezbednu intubaciju. Da bi se povećala bezbednost medicinskog osoblja, prilikom intubacije se često koristi zaštita od pleksiglas providnih kutija i video-laringoskop. Nakon priključivanja na mehaničku ventilaciju pacijenti su kontinuirano sedirani, analgezirani i relaksirani. Dugodelujući i srednjedelujući relaksanti imaju veliku ulogu u mehaničkoj ventilaciji. Oni smanjuju asinhroniju između pacijenta i ventilatora, smanjuju disajni rad, poboljšavaju oksigenaciju, čak i smanjuju koncentraciju inflamatornih biomarkera (34,35,36). Relaksaciju treba održavati kontinuirano do 48 časova, a zatim po potrebi bolusno, da bi se sprečila atrofija respiratorne muskulature. Imajući u vidu da primena relaksanata nije pokazala značajan uticaj na smanjenje mortaliteta kritično obolelih COVID-19 pacijenata, treba razmotriti njihovu manju upotrebu (37). Pacijente treba umereno sedirati uz redovne, svakodnevne prozore sedacije (povremeno ukidanje sedacije) radi procene stanja. Blaga sedacija povezana je sa boljim ishodom lečenja (38). Ipak, u uslovima velike asinhronije pacijenta i ventilatora, kada je povećan rizik za nastanak VILI-ja, neophodna je bila duboka sedacija. Što se tiče primene samih modova ventilacije, koriste se svi raspoloživi oblici: VCV (volumenom kontrolisana ventilacija), PCV (pritiskom kontrolisana ventilacija), PRVC (pritiskom vođena - volumenom kontrolisana ventilacija), APRV (inverzna ventilacija kontrolisana pritiskom sa neograničenim spontanom disanjem) SIMV (sinhronizovana mandatorna ventilacija), BiLevel (ventilacija sa dva nivoa pritiska), sa ciljem da pronademo onaj koji će dovesti do najbolje oksigenacije pacijenta. Preporuke mehaničke ventilacije kod ARDS-a u COVID-19 zasnivaju se na primeni protektivne mehaničke ventilacije sa malim disajnim volumenom (4 - 8 ml/kg) i visokim PEEP-om (pozitivan pritisak na kraju ekspirijuma). Cilj mehaničke ventilacije u COVID-19 je održavanje adekvatne oksigenacije, uz sprečavanje nastanka VILI-ja. Osnovu ovakvog načina mehaničke ventilacije čine mali disajni volumen, adekvatan PEEP potreban da

održati pluća rekrutovanim uz male pritiske u disajnim putevima (tabela 5) (39,40). Pošto je ARDS heterogeni sindrom, potreban je individualan pristup jer se pacijenti međusobno značajno razlikuju. U suprotnom, primena uniformnog načina ventilacije kod svih COVID-19 pacijenata sa ARDS-om može dovesti do dodatnih značajnih oštećenja pluća. Određivanje idealnog PEEP-a za svakog pacijenta može biti ključan korak u ventilaciji ovih bolesnika jer je tanka granica između poboljšanja oksigenacije maksimalnim rekrutmentom alveola i nastanka VILI-ja (41). PEEP je koristan jer otvara i time omogućava ventilaciju kolabiranih alveola, poboljšava gasnu razmenu i smanjuje rizik od nastanka atelektotraume, dok, s druge strane, može biti i štetan zbog prekomernog širenja pluća, povećavajući plućnu vaskularnu rezistenciju, remeteći ventilaciono-perfuzione odnose i uzrokujući hemodinamsku nestabilnost smanjenjem "preloada" (tabela 5) (42). Iako još uvek nije definitivno dokazano, trenutne preporuke podržavaju primenu visokog PEEP-a kod bolesnika sa umerenim i teškim ARDS-om (PaO₂/FiO₂ < 200 mmHg) (43). Za primenu adekvatnog PEEP-a neophodna je dobra procena rekrutabilnosti pluća svakog pacijenta jer nizak PEEP kod dobro rekrutabilnih pluća neće pokazati značajan benefit, dok visok PEEP kod slabo rekrutabilnih pluća može dovesti do nastanka VILI-ja. Marini i Gattinoni sugerišu da postoje dva različita fenotipa ARDS-a kod COVID-19 pacijenata, H (engl. *high* - teška pluća) i L ((engl. *low* - laka, vazdušasta pluća) tipovi fenotipa, i da je potreban različit pristup u mehaničkoj ventilaciji. Razlika je bazirana na CT nalazu, komplijansi i rekrutabilnosti. Ipak, ovo još uvek nije definitivno dokazano i mehaničku ventilaciju treba sprovoditi prema gore navedenim preporukama (44).

Tabela 5. PEEP/FiO₂ – strategija titracije PEEP-a.

FiO ₂	0,3	0,4	0,4	0,5	0,5	0,6	0,7
PEEP	5	5	8	8	10	10	10

FiO ₂	0,7	0,7	0,8	0,9	0,9	0,9	1.0
PEEP	12	14	14	14	16	18	18 - 24

Tokom mehaničke ventilacije često je potrebno primenjivati rekrutment manevr. Tokom ovog manevra procenjuje se promena komplijanse pluća i šire zatvorene alveole kako bi se poboljšala gasna razmena. Rekrutment manevr je produžena inspiratorna pauza na visokom nivou CPAP, npr. 35 - 40 cmH₂O tokom 30 do 40 sekundi. Dokazano je da rekrutment manevr može značajno da poboljša oksigenaciju bez povišenog rizika od barotraume (45). Obavezno se procenjuje i "driving pressure", kroz razliku plato pritiska i PEEP-a. Ovaj pritisak reflektuje statičku komplijansu. Dokazano je da je "driving pressure" dobar pokazatelj mortaliteta kod ARDS-a, pri čemu visoki plato pritiska, samo uz visoki "driving pressure", povećava mortalitet kod pacijenata sa ARDS-om. S druge strane, PEEP deluje protektivno samo uz nizak "driving pressure" (46).

Mehaničku ventilaciju treba sprovoditi tako da "driving pressure", uvek bude manji od 1 5cmH₂O. To se postiže smanjenjem disajnog volumena na 4 do 6 ml/kg i traženjem idealnog PEEP-a. Idealan PEEP je onaj pritisak koji dovodi do najmanjeg "driving pressure". Ovaj pritisak nam može značajno pomoći u identifikovanju pacijenata koji će imati benefit od visokog PEEP-a.

U slučaju potrebe za produženom mehaničkom ventilacijom potrebno je razmotriti potrebu za traheotomijom. U početku epidemije ova procedura je proskribovana usled mogućeg zaražavanja medicinskog osoblja. Ipak, u KBC „Dr Dragiša Mišović-Dedinje“ veoma smo brzo (već posle 2 nedelje od početka epidemije) doneli odluku i počeli da radimo traheotomije (prva traheotomija je kod nas urađena 9. aprila 2020.). Traheotomija smanjuje tzv. mrtav prostor, olakšava toaletu usne duplje i traheobronhijalnog stabla, omogućava znatno manju primenu lekova sa analgesijom, čime olakšava i skraćuje proces odvajanja pacijenta od mehaničke ventilacije, i u celini doprinosi skraćenju lečenja u jedinici intenzivnog lečenja. Ukupno smo uradili 89 traheotomija od 497 pacijenata lečenih na invazivnoj mehaničkoj ventilaciji, što je jedna od većih serija urađenih u svetu tokom pandemije.

Odvajanje COVID-19 pacijenata od mehaničke ventilacije je izuzetno težak zadatak. Proces odvajanja od mehaničke ventilacije započinje nakon početka rezolucije bolesti, koja se utvrđuje kliničkim i dijagnostičkim parametrima. Spremnost pacijenta na odvajanje od mehaničke ventilacije procenjuje se na osnovu objektivnih kriterijuma:

- zadovoljavajuće oksigenacije (PaO₂/FiO₂ > 200 mmHg uz PEEP ≤ 5 cmH₂O),
- hemodinamske stabilnosti, bez primene vazopresora,
- pacijent je budan ili se lako budi na poziv,
- pacijent može da kašlje i izbacuje sekret,
- indeksa brzog plitkog disanja (engl. *Rapid shallow breathing index*, RSBI) manjeg od 100 nakon dva minuta sprovođenja testa spontanog disanja; RSBI predstavlja odnos disajnog volumena i respiratorne frekvencije.

Ukoliko se utvrdi spremnost pacijenta na odvajanje od mehaničke ventilacije, sprovodi se test spontanog disanja tako što pacijenta prebacujemo na T-nastavak ili koristimo ventilatore koji u sebi imaju integrisan ovaj test kao mod ventilacije. Trajanje ovog testa je minimum 30 minuta. Tokom izvođenja ovog testa pacijent se pažljivo prati i procenjuje kroz vitalne funkcije i gasne analize. Parametri uspešnog testa spontanog disanja su:

- respiratorna frekvencija manja od 35/min,
- održavanje hemodinamske stabilnosti pacijenta (sistolni pritisak između 80 i 180 mmHg ili promena sistolnog pritiska za manje od 20% u odnosu na početak testa),
- srčana frekvencija manja od 140/min,
- zadovoljavajuća oksigenacija (SatO₂ > 90% ili PaO₂ > 60 mmHg, uz FiO₂ < 0,4),
- dobro tolerisanje ovog testa, nepokazivanje znakova povećanog disajnog rada.

Ukoliko su ovi parametri ispunjeni, pacijent se ekstubira i kiseonička potpora se nastavlja nekim od modova NIV-a ili HFNC.

Parametri neuspešnog testa spontanog disanja su pojačano znojenje, tahikardije, srčane aritmije, povećan disajni rad, hipotenzije, apneje, neadekvatne oksigenacije i ventilacije (povećanje pCO₂ za više od 10mmHg, smanjenje pH na manje od 7,32 ili smanjenje pH za više od 0,07, PaO₂ < 60 mmHg uz FiO₂ > 0,40, PaO₂/FiO₂ < 150, pad saturacije za više od 5%). Ukoliko se pojavi makar jedan od ovih parametara prekida se test spontanog disanja i nastavlja se sa mehaničkom ventilacijom.

Mikrobiološke analize se kod COVID-19 kritično bolesnih pacijenata rade na svaki treći dan, a po potrebi i češće. U uslovima bakterijske superinfekcije primenjuju se antibiotici širokog spektra delovanja, a zatim se terapija deeskalira na osnovu antibiograma. Pacijentima sa akutnom bubrežnom insuficijencijom u JIL-u izvodi se hemodijafiltracija, sa ili bez korišćenja citosorba, radi uklanjanja citokina iz cirkulacije i prevazilaženja citokinske oluje. Svakodnevno se procenjuju kalorijske potrebe pacijenata i na osnovu toga sprovodi enteralna ili parenteralna ishrana.

Primer medikamentne i infuzione terapije za pacijente na IMV u JIL dat je na slici 7A, B, C.

Antivirusni lekovi

Kao što smo već rekli, postoje 2 mehanizma delovanja ovih lekova. Prvi je sprečavanje virusa da uđe u ćeliju domaćina, dok je drugi supresija nekog od koraka virusne replikacije. Imajući u vidu mehanizam delovanja ovih lekova, ključan je trenutak njihove primene. Najvažnije je primeniti ih u fazi bolesti kada je virusna replikacija na visokom nivou. Remdesivir je lek koji je pokazao efikasnost protiv infekcije Ebola i Marburg virusa (47), ali i protiv različitih RNK virusa (koronavirusa MERS i SARS-CoV) (48). On inhibira virusnu RNK polimerazu. Remdesivir je u dozi od 200 mg *iv*/dan, prvog dana, a zatim 100 mg *iv*/dan narednih 9 dana pokazao kliničko poboljšanje u 68% pacijenata (49). U nešto većem istraživanju, *Spinner* je sa svojim kolegama pokazao bolju efikasnost primene ovog leka u trajanju od samo 5 dana u poređenju sa 10-dnevnom primenom (50). Zbog intravenske primene ovog leka, on se ordinira hospitalizovanim pacijentima. Favipiravir deluje tako što inhibira funkciju RNK zavisne RNK polimeraze, enzima koji učestvuje u transkripciji i replikaciji virusnog genoma (51). Primenuje se u dozi od 1600 mg *p.o.* prvi dan, zatim 2 x 600 mg *p.o.* još 4 dana. Hlorokin je lek koji se koristi u lečenju malarije, HIV-a i reumatoidnog artritisa. Ovaj lek ima širok spektar antivirusnog delovanja sprečavanjem ulaska virusa u ćeliju i sprečavanjem replikacije virusnog genoma (52). Lopinavir je inhibitor antiretrovirusne proteaze i koristi se u kombinaciji sa ritonavirom u terapiji HIV-a. Ova kombinacija je pokazala pozitivne rezultate u borbi protiv SARS virusa (53). Ipak, sve je više istraživanja koja pokazuju da kombinacija ova dva leka nema efikasnost u lečenju COVID-19 (54). Iako se i dalje vode polemike o upotrebi i koristi koja se može očekivati od ivermektina, taj lek iz ne tako jasnih razloga ne nalazi zvanično mesto u protokolima lečenja COVID-19. Smatra se da je sve više dokaza u prilog upotrebi ivermektina i ne treba ga tek tako jednostavno odbacivati (55).

MEDIKAMENTI			NAPOMENA
Antibiotici (po savetu infektologa ili prema bakteriološkom nalazu ili deskalaciono)	Npr: Hemomycin (azitromicin) 500mg /24h u 100ml 0.9%NaCl ili 5% glukoze Način davanja: Infuzija u trajanju od 2h		
Antipiretik	Paracetamol 1gr/100ml /6-8h Način davanja: Infuzija u trajanju 15min.	EmCools ploče za hlađenje	
Inhibitori protonske pumpe	Controloc 40mg /12 ili 24h Način davanja: iv Kod krvarenja iz GIT 80mg iv a dalje kont . infuzija 8mg/h (80mg/50ml fiz rastv→ 5ml/h do isteka 72h)		
Niskomolekularni heparin (doziranje prema telesnoj masi)	Npr: Enoksaparin (Clexane) Način davanja: SC 0,4ml 1-2 x/24h	Čarape za vene na obe noge ili SCD (intermitentne kompresivne manžetne na obe noge)	Kod terapijskog doziranja kontrola anti-Xa 4h nakon date poslednje doze
Duretik	Furosemid 20mg Način davanja: iv pp ili Kont . infuzija: 120mg/50ml fiz.rastvora (2-5ml/h prema diuretskom odgovoru)	Kod ABI: Posle prve doze na 2h duplirati dozu do ukupne doze od 2400mg ili Sol manitol 100+80mg furosemda	
Mukolitik	Fluimucil (acetilcistein) 300mg/3ml Način davanja: 1 amp razblažiti sa 3ml fiz. rastvora ili 5%gluk. dati iv ili u infuziji 1-2 x/24h. 2h posle antibiotika.	Ili umesto iv: 3ml nerazblaženog rastvora dati endotrahealno preko zatvorenog sistema za aspiraciju. 1-2 x/24h 5-10 dana. (izdrobiti)	
Inhibitor karboanhidraze	Acetazolamid 250mg 2x1 tbl preko gastrične sonde		
Prokinetici	Klometol (metoklopramid) 10mg/2ml Način davanja: IV duže od 3min. 2-3x/24h	Kada se pacijent hrani preko gastrične sonde	Max.30mg/24h, odnosno 0,5 mg/kg
INFUZIONA TERAPIJA			Restrikcija tečnosti
	Npr: Sol Hartmani 500ml ili Sol Ringer 500ml Sol 5 ili 10% Glukoza 500ml Sol 8% Hepasol 500ml ili 10% Aminoven 500ml ili 15% Aminoven 500ml Smof lipid 20% 100ml +Vitalipid N		Ukupan unos tečnosti uključujući i enteralni unos ne bi trebalo da bude veći od 2-2,5L + Gubitke usled proлива ili povraćanja Voditi računa o količini tečnosti koja se koristi za rastvaranje lekova koji se daju u kontinuiranim infuzijama
Insulin	Novorapid IJ u rastvor glukoze prema glikemiji ili Kont . infuzija: 50 IJ/50ml fiz.rastvora –brzina prema glikemiji		Kontrola glikemije na 1-3h ako se daje kontinuirano
7,4% KCL	20ml 7,4% KCL u infuziji od 500ml na perifernu venu Ili 30-40ml 7,4% KCL u infuziji od 500ml na centralnu venu	KCL pulvis a 1gr Preko gastrične sonde prema nivou K u serumu	Prema serumskom nivou K Dnevne potrebe bez gubitaka su 60mmol (60ml 7,4% KCl)
Vitamins (hidrosolubilni-dnevne potrebe)	Soluvit Nu infuziji rastvora glukoze 1amp/24h + Cvit 2ampule		
Vitamins	Vitalipid N (liposolubilni-dnevne potrebe) Način davanja: u infuziji lipda 1amp/24h		Sadrži ulje soje, fosfolipide jajeta

Slika 7A. Medikamentozna i infuzionna terapija za pacijente na IMV u JIL.

Preparat kalcijuma	Ca glukonat 10% amp a 10ml Način davanja: u infuziji 1-2amp/24h		
Preparat magnezijuma	MgSO ₄ 20% Način davanja: u infuziji 5-10ml/24h		Ne mešati sa kalcijumom
Preparat fosfata	Glycophos (1 mMol fosfata/ml) Način davanja: 5-10ml/24h (u infuziji glukoze ili aminokiselina u trajanju od 8h)		
Preparat gvožđa	Ferrovit amp 1 amp u 100ml fiz. rastvora -infuzija u trajanju od 30min. /24h		
ENTERALNA ISHRANA PREKO GASTRIČNE SONDE	Npr: kod renalne insuficijencije Renilon 7,5 125ml (249kcal, 9,1gr proteina) Preko sonde: početi sa 50ml/4h +50ml vode Postepeno povećavati do sedmog dan na 100ml/4h +50ml vode + Probiotik 1x/24h Npr: kod dijabetičara Diason ili Diben (103kcal/100ml, 4,3gr proteina /100ml) Preko sonde: početi sa 50ml/4h +50ml vode Postepeno povećavati do sedmog dan na 100ml/4h +50ml vode+ Probiotik 1x/24h Npr: kod insuficijencije jetre Fresubin hepa (1.3 kcal/ml) Preko sonde: početi sa 50ml/4h +50ml vode Postepeno povećavati do sedmog dan na 100ml/4h +50ml vode+ Probiotik 1x/24h Npr: kod ostalih Fresubin ili Nutrison ili Nutridrink (1 kcal/ml) ili Nutrison energy (1.5 kcal/ml) Preko sonde: početi sa 50ml/4h +50ml vode Postepeno povećavati do sedmog dan na 100ml/4h +50ml vode+ Probiotik 1x/24h	EN ima prednost u odnosu na PN ali se mogu i kombinovati u zavisnosti od opšteg stanja pacijenta.	- NG sonda 10-12 Fr - provera aspiracijom gastričnog sadržaja ili Rtg - uzglavlje kreveta podignuto do 30° - 45° - EN započeti unutar 24-36h od prijema u JIL. Ili 12h posle intubacije. - početi sa 25% kalorijskog cilja - prvih 72h -15-20 kcal/ kg stvame telesne mase, (ABV) što je 70-80% kalorijskih potreba - proteina od 1,2-2,0 gr/kg ABV/dan. - bolje kontinuirano hranjenje preko gravitacionog sistema ili pumpe - može i bolusno na 3-4h - formula bez vlakana a sa ribljim uljem se bolje podnose - EN treba prekinuti kod pacijenta sa hemodinamskom nestabilnošću koji zahteva podršku vazopresorima - EN se može nastaviti nakon što je pacijent adekvatno reanimiran i / ili je bio na stabilnoj dozi vazopresor sa održanim MAP > 65 mmHg. - minimalna EN dozvoljena i u toku ECMO, čak i kada je pacijent u pron poziciji
PARENTERALNA ISHRANA	Npr: Olicinamol N-7 1000ml (ukupne kcal 1200, neproteinske kcal 1040, 160gr šećera, 24mmol K) Način davanja: u infuziji preko centralne vene 45-50ml/h ili Npr: SmofKabiven peripheral 1206ml (ukupne kcal 800, neproteinske kcal 700, 85gr šećera, 23mmol K) Način davanja: u infuziji preko periferne vene 50-60ml/h	Za 70kg→15kcalx70=1050kcal - U trosegmentnu kesu se dodaju svi vitamini, elektroliti, minerali, insulin prema glikemiji, ali se ne sme dodati zajedno Ca i Mg - ne sme se dodavati preparat gvožđa	- preko CVK ili periferne vene - što pre započeti kod pacijenta visokog rizika kod kojih nije izvodljivo rano plasiranje gastrične sonde - početi sa 25% kalorijskog cilja - prvih 72h -15-20 kcal/ kg stvame telesne mase, (ABV) što je 70-80% kalorijskih potreba - proteina od 1,2-2,0 gr/kg ABV/dan.

Slika 7B. Medikamentozna i infuzionna terapija za pacijente na IMV u JIL.

- **Antibiotska terapija nije opravdana kod bolesnika koji imaju oblike 1 i 2 bolesti. Preventivna primena antibiotika, kao i započinjanje terapije rezervnim antibioticima je u suprotnosti sa Nacionalnim vodičem racionalne primene antibiotika (izdanje Ministarstva zdravlja RS 2018) i svetskim preporukama.**
- U slučaju kliničke sumnje ili dokazane bakterijske/gljivične superinfekcije u terapiji se daju i antibakterijski/antigljivični lekovi po principu racionalne primene.
- Kod oblika 3, 4 i 5 antibiotska terapija se primenjuje po Nacionalnom vodiču (vanbolnička pneumonija). U slučaju dokazane bolničke ili ventilatorne pneumonije antimikrobne lekove primeniti shodno Nacionalnom vodiču (strana 42)
- Primena fluorohinolona je ograničena upozorenjima na neželjene efekte i kontraindikovana je kod pojedinih rizičnih grupa (videti upozorenje proizvođača i ALIMIS)
- **Za vanbolničke bakterijske pneumonije** (kod pacijenata novoprimljenih u COVID bolnicu odeljenja i poluintenzivne nege) **jedan** od sledećih antibiotika: amoksicilin (1 g 3 x dnevno PO), doksiciklin (100 mg 2 x dnevno PO), Azitromicin (500 mg 1 dnevno 3 dana ili 500 mg prvog dana, potom 250 mg do petog dana PO), Klaritromicin (500 mg 2 x dnevno PO)
- **U slučaju prisutnih komorbiditeta** (hroničnih bolesti srca, pluća, jetre, bubrega, šećerne bolesti, alkoholizma, maligniteta, asplenije, imunosupresivnih stanja): Monoterapija respiratornim fluorohinolonom (Moksifloksacin 400 mg jednom dnevno PO, Levofloksacin 750 mg jednom dnevno PO) ili kombinacija **jednog** beta-laktama sa **jednim** makrolidom ili doksiciklinom: Amoksicilin – klavulanat 500 mg/125 mg 3 x dnevno ili 875 mg/125 mg 2 x dnevno PO ili Cefuroksim 500 mg 2 x dnevno PO (za teže oblike 750 mg 3 x dnevno IV), Cefpodoksime 200 mg 2x1 dnevno PO ili Cefprozil 500 mg 2 x dnevno PO + makrolidi (azitromicin, klaritromicin) ili doksiciklin u preporučenim dozama, PO
- **U jedinicama intenzivne nege i lečenja:** Kombinacija **jednog** beta-laktama sa **jednim** makrolidom ili respiratornim fluorohinolonom: Ceftriakson 2 g dnevno IV, Cefotaksim 2 g 3 x dnevno IV, Amicilin-sulbaktam 1,5 do 3 g 4 x dnevno IV + Azitromicin ili respiratorni hinoloni (Moksifloksacin, Levofloksacin) u već preporučenim dozama, preferencijalno IV
- **U intrahospitalnim i ventilaciono – asociranim pneumonijama (nastalim 48 do 72h nakon prijema ili započete arteficialne ventilacije):** U uslovima gde kao izazivač dominira *Acinetobacter*: Monoterapija karbapenemom (Imipenem/cilastatin 500 mg (imipenema) 4 x dnevno IV, Meropenem 1 g 3 x dnevno IV) ili Ampicilin – sulbaktam 1,5-3g 4x dnevno
U uslovima gde kao izazivač dominira *Pseudomonas* spp: Anti pseudomonasni beta-laktam sa makrolidom ili respiratornim fluorohinolonom: Piperacilin-tazobaktam 4,5 g 3x dnevno IV, Cefepim 2 g 3 x dnevno IV, Ceftazidim 2 g 3 x dnevno IV, Imipenem/cilastatin 500 mg (imipenema) 4 x dnevno IV, Meropenem 1 g 3 x dnevno IV + Azitromicin ili respiratorni hinoloni (Moksifloksacin, Levofloksacin) u već preporučenim dozama, preferencijalno IV + Opciono, aminoglikozid do 5 dana, u standardnim dozama
- **Kod sumnjive meticilin-rezistencije *Staphylococcus aureus* (MRSA) ili epidermidisa (MRSE), kao i infekcije multi-rezistentnim *Streptococcus pneumoniae* (MRSP) dodaje se:** Vankomicin 15 mg/kg 2 ili 3 x dnevno IV, Teikoplanin 400 mg jednom dnevno, Linezolid 600 mg 2 x dnevno IV
- **Terapija u slučajevima izolacije karbapenem-rezistentnog *Acinetobacter* spp:** Kolistin bolus 9 000 000 ij (ako je bubrežna funkcija očuvana), a nakon 12 sati ordinirati 4 500 000 ij na 12 sati + dodati kolistin inhalatno 2 000 000 ij 3x dnevno +/- Meropenem u standardnoj dozi (kliničko iskustvo iz više naših centara govori u prilog kombinacije kolistin+meropenem, kao i in vitro podaci, dok američki vodiči ovu kombinaciju ne preporučuju, a daju preporuke protiv kombinacije kolistina sa tigeciklinom ili rifampicinom).
- U slučaju izostanka terapijskog odgovora i/ili multi-rezistentnih agensa, dodatni značaj bi moglo imati mikrobiološka dijagnostika iz BAL –a.

Slika 7C. Antibiotička terapija u COVID-19 infekciji (preuzeto iz nacionalnog protokola za lečenje kovida - verzija 12.)

Kortikosteroidna terapija

Kortikosteroidi, kao antiinflamatorni lekovi, smanjuju progresiju oštećenja pluća i mortalitet kod COVID-19 pacijenata. Primenjuju se u plućnoj fazi bolesti, dok njihova primena u simptomatskoj fazi bolesti može da pogorša klinički tok bolesti zbog supresije imenskog sistema i smanjenja klirensa virusa. Koristi se deksametazon 6 mg *p.o.* ili *iv.* ili metilprednizolon 40 mg/12h *iv.* do 125 mg/12h *iv.* kod teških oblika infekcije. U brojnim istraživanjima je pokazana smanjena smrtnost pacijenata kojima je ordinirana kortikosteroidna terapija u plućnoj fazi bolesti (56).

Terapija rekonvalescentnom plazmom

Terapija rekonvalescentnom plazmom predstavlja transfuziju plazme osoba koje su se izlečile od COVID-19. Ova plazma sadrži neutrališuća antitela (IgM i IgG) na SARS-CoV-2. Mehanizam delovanja se zasniva na povećanju snage imenskog sistema ili poboljšanju imenskog odgovora odmah nakon infekcije. Zato je ovu terapiju najbolje primeniti u početnim stadijumima bolesti (57,58). Ova terapija se i ranije koristila u borbi protiv MERS, SARS i H1N1 virusa (57). Brojna istraživanja ukazuju na bezbednost i kliničku efikasnost terapije rekonvalescentnom plazmom, kao i na smanjenje mortaliteta nakon primene ove terapije (59).

Potrebno je ipak više istraživanja ili meta-analiza da bi se definitivno potvrdila efikasnost ove terapije u borbi protiv COVID-19.

Tocilizumab

Tocilizumab je imunosupresivni lek, prevashodno korišćen u lečenju reumatoidnog artritisa. Predstavlja humanizovano monoklonsko antitelo protiv IL-6. Primenjuje se 8mg/kg u dve podeljene doze u sporu intravenskoj infuziji. Maksimalna pojedinačna doza iznosi 800 mg. Kriterijumi za primenu tocilizumaba su: pozitivan PCR test na SARS-CoV-2, CRP > 70, SpO₂ < 92% pri O₂ 3 l/min ili većem, MV pluća kraća od 24h, povišen ili izrazito snižen fibrinogen, porast D-dimera, feritina, IL-6 više od 5x od referentnih vrednosti. Tocilizumab se ne primenjuje kod pacijenata alergičnih na ovaj lek, prethodne primene imunomodulatora i imunosupresiva, prisustva aktivne infekcije, ALT/AST > 5x, neutrofila < 500/ml i trombocita < 50 000/ml.

Baricitinib

Baricitinib je selektivni i reverzibilni inhibitor *Janus* kinaze (JAK1 i JAK2) indikovani za lečenje reumatoidnog artritisa. U nekim studijama je pokazao smanjenje trajanja invazivne mehaničke ventilacije i vremena provedenog u JIL. Za konačne efekte ovog leka treba sakupiti još relevantnih dokaza.

Prevenција

Bilo koja zdrava osoba koja je došla u kontakt sa zaraženom osobom ili sa predmetima kontaminiranim od strane zaražene osobe kihanjem ili kašljanjem ima rizik da se zarazi ovim virusom. Ukoliko zaražene osobe nisu izolovane, tj. u karantinu, postoji velika opasnost da dođe do zaražavanja cele zajednice. Da bi se ovo sprečilo postoje određene mere prevencije, kao što su održavanje socijalne i fizičke distance, sprečavanje okupljanja većeg broja ljudi, sprečavanje putovanja, izolacija zaraženih osoba, korišćenje zaštitnih maski, redovna higijena ruku, primena skrining testova, pravilan način kašljanja, izbegavanje dodirivanja nosa, usta i oči, kao i adekvatna ventilacija prostorija. Pored svih terapijskih modaliteta i razvoja vakcina, poštovanje navedenih mera prevencije i dalje predstavlja najefikasniji način zaštite od ove bolesti (60). Podizanje javne svesti o prevenciji je takođe jedan od ključnih koraka u sprečavanju širenja COVID-19. U ovome možda i najveću ulogu imaju mediji, pomoću kojih se širokoj populaciji pružaju informacije o ovoj bolesti.

Zaključak

Novonastala virusna bolest COVID-19 izazvana SARS-Cov-2 virusom je stvorila ne samo ozbiljnu paniku među ljudima nego je i stavila na veliki ispit socijalnu kulturu i zdravstvenu infrastrukturu u celom svetu. Kao nikada do sada u istoriji čovečanstva, do izražaja su došle negativne strane društvenih medija, kao i brzina širenja informacija. Pored potrebe da se brzo i efikasno učine dostupnim značajne informacije vezane za COVID-19, javlja se more neproverenih, pa čak i lažnih informacija, koje često prave veliku zabunu i štetu. To je posebna dimenzija ove pandemije o kojoj se tek mora razgovarati da bi se doneli adekvatni zaključci za budućnost. Dostupnost brojnih informacija je uzrokovala lažni utisak da svako može lečiti ovu bolest, pa makar i ne bio zdravstvene struke. To jednostavno nije tačno. Lečenje COVID-19 treba prepustiti profesionalcima, a lečenje najtežih oblika bolesti – kritično obolelih COVID-19 pacijenata, ostaje veliki izazov.

Pandemija je ukazala na posebno mesto intenzivne medicine u zdravstvenom sistemu i ono se mora redefinisati u budućnosti. Neophodno je školovati više kadrova (kako lekara, tako i medicinskih tehničara) koji mogu da rade sa kritično obolelim pacijentima, a potrebno je i redefinisati standarde postelja intenzivne medicine u planu mreža zdravstvenih ustanova.

Identifikacija asimptomatskih bolesnika ostaje glavni problem u sprečavanju širenja COVID-19. Iako postoje lekovi koji su pokazali pozitivne rezultate u lečenju ove bolesti, još uvek ne postoji jedinstven lek koji će biti efikasan kod svih obolelih pacijenata. Rana dijagnostika, testiranje asimptomatskih i simptomatskih pacijenata i njihovih kontakata, izolacija i rana suportivna terapija ostaju ključni u prevenciji širenja i kontroli ove bolesti.

Ovaj rad je zasnovan na rezultatima rada brojnih medicinskih stručnjaka raznih specijalnosti širom sveta, tokom sada već višegodišnje pandemije COVID-19, ali i na našim iskustvima stečenim tokom lečenja naših bolesnika. Lekari i medicinski tehničari, nemedicinsko osoblje, kao i zdravstveni radnici iz drugih centara koji su nam pritekli u pomoć u najtežim danima borbe sa COVID-19 tokom epidemije u Srbiji 2020-21- dali su svoj maksimum, i niko se nije povukao. Iskreno sam ponosan na sve što smo učinili tokom tog perioda.

Literatura

1. Abate MS, Checkol AY, Mantadafro B, Basu B. Prevalence and risk factors of mortality among hospitalized patients with COVID-19: A systematic review and Meta-analysis. Bulletin of the World Health Organization. E-pub: 24. April 2020.
2. Lu CW, Liu XF, Jia ZF. 2019-nCoV transmission through the ocular surface must not be ignored. Lancet. 2020; 395(10224):e39.
3. Petrosillo N, Viceconte G, Ergonul O, Ippolito G, Petersen E. COVID-19, SARS and MERS: are they closely related? Clin Microbiol Infect. 2020; 26(6):729–34.
4. Khan I, Ahmed Z, Sarwar A, Jamil A, Anwer F. The potential vaccine component for COVID-19: a comprehensive review of global vaccine development efforts. Cureus. 2020; 12(6):e8871.
5. Wu A, Peng Y, Huang B, Ding X, Wang X, Niu P, et al. Genome composition and divergence of the novel coronavirus (2019-nCoV) originating in China. Cell host & microbe. 2020 Mar; 27(3):325–8.
6. Luan J, Lu Y, Jin X, Zhang L. Spike protein recognition of mammalian ACE2 predicts the host range and an optimized ACE2 for SARS-CoV-2 infection. Biochem Biophys Res Commun. 2020; 526(1):165–9.
7. BioRender. Coronavirus replication cycle (template). Goldman-Israelow B. 2020. Available from: <https://app.biorender.com/biorender-templates/figures/5e99f5395fd61e0028682c01/t-5e56d97d-1b689000850f8f93-coronavirus-replication-cycle>.
8. Mason RJ. Pathogenesis of COVID-19 from a cell biology perspective. Eur Respir J. 2020; 55(4):2000607.
9. Gupta N, Zhao YY, Evans C.E. The stimulation of thrombosis by hypoxia. Thromb Res. 2019; 181:77–83.
10. Teuwen LA, Geldhof V, Pasut A, Carmeliet P. Author correction: COVID-19: the vasculature unleashed. Nat Rev Immunol. 2020; 20:1.
11. Zaim S, Chong JH, Sankaranarayanan V, Harky A. COVID-19 and multiorgan response. Curr Probl Cardiol. 2020; 45(8):100618.
12. Leisman DE, Deutschman CS, Legrand M. Facing COVID-19 in the ICU: vascular dysfunction, thrombosis, and dysregulated inflammation. Intensive Care Med. 2020; 46:1–4.
13. Ackermann M, Verleden S, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger F. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in Covid-19. N Engl J Med. 2020; 383:120–8.
14. Yang Y, Shen C, Li J, Yuan J, Yang M, Wang F, et al. Exuberant elevation of IP-10, MCP-3 and IL-1ra during SARS-CoV-2 infection is associated with disease severity and fatal outcome. medRxiv. 2020;
15. Diao B, Wang C, Tan Y, Chen X, Liu Y, Ning L, et al. Reduction and functional exhaustion of T cells in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). Frontiers in immunology. 2020; 11:827.
16. Connors JM, Levy JH. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. Blood. 2020; 135(23):2033–40.
17. Lu X, Zhang L, Du H, Zhang J, Li YY, Qu J, et al. SARS-CoV-2 infection in children. N Engl J Med. 2020;382:1663–5.
18. Du Y, Tu L, Zhu P, Mu M, Wang R, Yang P, et al. Clinical Features of 85 Fatal Cases of COVID 19 from Wuhan. A Retrospective Observational Study. Am J Respir Crit Care Med. 2020; 201(11):1372–9.
19. Xia J, Tong J, Liu M, Shen Y, Guo D. Evaluation of coronavirus in tears and conjunctival secretions of patients with SARS-CoV-2 infection. J Med Virol. 2020; 92(6):589–4.

20. Vashist SK. In vitro diagnostic assays for COVID-19: recent advances and emerging trends. *Diagnostics* (Basel). 2020; 10(4): E202.
21. Tan W, Lu Y, Zhang J, Wang J, Dan Y, Tan Z, et al. Viral kinetics and antibody responses in patients with COVID-19. *MedRxiv*. 2020;
22. Ai T, Yang Z, Hou H, Zhan C, Chen C, Lv W, et al. Correlation of chest CT and RT-PCR test-ing in coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: a report of 1014 cases. *Radiology*. 2020; 296(2):E32–40.
23. Kanne J.P, Little B.P, Chung J.H, Elicker B.M, Ketani L.H. Essentials for radiologists on COVID-19: an update-radiology scientific expert panel. *Radiology*. 2020; 296(2):E113–4.
24. Wong HYE, Lam HYS, Fong AH, Leung ST, Chin TW, Lo CSY. Frequency and distribution of chest radiographic findings in COVID-19 positive patients. *Radiology*. 2020; 296(2):72–8.
25. Fadel R, Morrison AR, Vahia A, Smith ZR, Chaudhry Z, Bhargava P, Miller J, Kenney RM, Alangaden G, Ramesh MS. Early short-course corticosteroids in hospitalized patients with COVID-19. *Clinical Infectious Diseases*. 2020 Oct 15;71(16):2114–20.
26. Gattinoni L, Tognoni G, Pesenti A, Taccone P, Mascheroni D, Labarta V. Effect of prone position on the survival of patients with acute respiratory failure. *N Engl J Med*. 2001; 345:568–73.
27. Mentzelopoulos S.D. Prone position reduces lung stress and strain in severe acute respiratory distress syndrome. *Eur Respir J*. 2005; 25:534–44.
28. Guérin C, Reignier J, Richard JC, Beuret P, Gacouin A, Boulain T. Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2013; 368:2159–68.
29. Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E. ARDS Definition Task Force: Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA*. 2012; 307:2526–33.
30. Fox SE, Akmatbekov A, Harbert JL, Li G, Brown JQ, Vander Heide RS. Pulmonary and cardiac pathology in Covid-19: the first autopsy series from New Orleans. *The Lancet Respir Med*. 2020; 8(7):681–6.
31. Ziehr DR, Alladina J, Petri CR, Maley JH, Moskowitz A, Medoff BD, et al. Respiratory pathophysiology of mechanically ventilated patients with COVID-19: a cohort study. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2020; 201(12):1560–4.
32. Slutsky A.S, Ranieri V.M. Ventilator-induced lung injury. *N Engl J Med*. 2013; 369:2126–36.
33. Frat J.P, Thille A.W, Mercat A, Girault C, Ragot S, Perbet S. High-flow oxygen through nasal cannula in acute hypoxemic respiratory failure. *N Engl J Med*. 2015; 372:2185–96.
34. Alhazzani W, Alshahrani M, Jaeschke R, Forel J, Papazian L, Sevransky J. Neuromuscular blocking agents in acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Care*. 2013; 17(2):1–0.
35. Gainnier M, Roch A, Forel J.M, Thirion X, Arnal J.M, Donati S. Effect of neuromuscular blocking agents on gas exchange in patients presenting with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med*. 2004; 32:113–9.
36. Forel JM, Roch A, Marin V, Michelet P, Demory D, Blache JL. Neuromuscular blocking agents decrease inflammatory response in patients presenting with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med*. 2006; 34:2749–57.
37. The National Heart, Lung, and Blood Institute. PETAL Clinical Trials Network: Early neuro-muscular blockade in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2019; 380:1997–2008.
38. Fuller BM, Roberts BW, Mohr NM, Knight WA, Adeoye O, Pappal RD. The ED-SED Study: a multicenter, prospective cohort study of practice patterns and clinical outcomes associated with emergency department sedation for mechanically ventilated patients. *Crit Care Med*. 2019; 47:1539–48.
39. Griffiths MJD, McAuley DF, Perkins GD, Barrett N, Blackwood B, Boyle A. Guidelines on the management of acute respiratory distress syndrome. *BMJ Open Respir Res*. 2019; 6:e000420.
40. Fan E, Del Sorbo L, Goligher EC, Hodgson CL, Munshi L, Walkey AJ. 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*. 2017; 195:1253–63.
41. Del Sorbo L, Tonetti T, Ranieri VM. Alveolar recruitment in acute respiratory distress syndrome: should we open the lung (no matter what) or may accept (part of) the lung closed? *Intensive Care Med*. 2019; 45:1436–9.
42. Brower RG, Matthay MA, Morris A, Schoenfeld D, Thompson BT. Acute Respiratory Distress Syndrome Network, Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2000; 342:1301–8.
43. Poston JT, Patel BK, Davis AM. Management of critically ill adults with COVID-19. *JAMA*. 2020; 323(18):1839–41.
44. Marini JJ, Gattinoni L. Management of COVID-19 respiratory distress. *JAMA*. 2020; 323(22):2329–30.
45. Goligher EC, Hodgson CL, Adhikari NKJ, Meade MO, Wunsch H, Ulerik E. Lung recruitment maneuvers for adult patients with acute respiratory distress syndrome. A systematic review and meta-analysis. *Ann Am Thorac Soc*. 2017; 14:S304–11.
46. Amato MBP, Meade MO, Slutsky AS, Brochard L, Costa ELV, Schoenfeld DA. Driving pressure and survival in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2015; 372:747–55.
47. Warren TK, Jordan R, Lo MK, Ray AS, Mackman RL, Soloveva V, et al. Therapeutic efficacy of the small molecule GS-5734 against Ebola virus in rhesus monkeys. *Nature*. 2016; 531(7594):381–5.
48. Agostini ML, Andres EL, Sims AC, Graham RL, Sheahan TP, Lu X, et al. Coronavirus susceptibility to the antiviral remdesivir (GS-5734) is mediated by the viral polymerase and the proofreading exonuclease. *mBio*. 2018; 9(2):e00221–18.
49. Grein J, Ohmagari N, Shin D, Diaz G, Asperges E, Castagna A, et al. Compassionate use of remdesivir for patients with severe COVID-19. *N Engl J Med*. 2020; 382(24):2327–36.
50. Spinner CD, Gottlieb RL, Criner GJ, Arribas Lopez JR, Cattelan AM, Soriano Viladomiu A, et al. Effect of remdesivir vs standard care on clinical status at 11 days in patients with moderate COVID-19: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2020; 324(11):1048–57.
51. Shu B, Gong P. Structural basis of viral RNA-dependent RNA polymerase catalysis and translocation. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2016; 113(28):E4005–14.
52. Devaux CA, Rolain JM, Colson P, Raoult D. New insights on the antiviral effects of chloroquine against coronavirus: what to expect for COVID-19? *Int J Antimicrob Agents*. 2020; 55(5):105938.
53. Vastag B. Old drugs for a new bug: influenza, HIV drugs enlisted to fight SARS. *JAMA*. 2003; 290:1695–1696.
54. Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G. A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19. *N Engl J Med*. 2020; 382:1787–99.
55. Bryant A, Lawrie AT, Dowswell T, Fordham JE, Mitchell S, Hill RS, et al. Ivermectin for Prevention and Treatment of COVID-19 Infection: A Systematic Review, Meta-analysis, and Trial Sequential Analysis to Inform Clinical Guidelines. *Am J Ther*. 2021; 28(4):e434–60.
56. Villar J, Ferrando C, Martínez D, Ambrós A, Muñoz T, Soler JA. Dexamethasone treatment for the acute respiratory distress syndrome: a multi-centre, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2020; 8:267–76.
57. Duan K, Liu B, Li C, Zhang H, Yu T, Qu J, et al. Effectiveness of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2020; 117(17):9490–6.
58. Shen C, Wang Z, Zhao F, Yang Y, Li J, Yuan J, et al. Treatment of 5 critically ill patients with COVID-19 with convalescent plasma. *JAMA*. 2020;323(16):1582–9.
59. Rajendran K, Krishnasamy N, Rangarajan J, Rathinam J, Natarajan M, Ramachandran A. Convalescent plasma transfusion for the treatment of COVID-19: systematic review. *J Med Virol*. 2020; 1–9.
60. Adhikari SP, Meng S, Wu YJ, Mao YP, Ye RX, Wang QZ et al. Epidemiology, causes, clinical manifestation and diagnosis, prevention and control of coronavirus disease (COVID-19) during the early outbreak period: a scoping review. *Infectious diseases of poverty*. 2020; 9(1):1–2.