

COVID-19

PRIRUČNIK ZA LIJEČENJE INFEKCIJE IZAZVANE NOVIM VIRUSOM KORONA



Univerzitet
u Banjoj Luci



Medicinski fakultet
Banja Luka

Maj 2020.

SMJERNICE ZA LIJEČENJE PACIJENATA SA COVID-19 INFEKCIJOM

IZOLACIJA

Bolesnici bez komorbiditeta i sa blagim oblikom infekcije sa $pO_2 > 94\%$ i bez radioloških znakova pneumonije.

Simptomatska terapija
Vitamin C tbl. 500 mg 2x1; **Vitamin D3** tbl. ili kapi 1000 i/2x1
Cink (Zn++) tbl. 100 mg dnevno.



Kod svih bolesnika koji imaju i najmanje znake zapaljenja pluća, ODMAH započeti liječenje kako je naznačeno.

Hidroksihlorokin tbl. 2x400 mg p.o. prvi dan (2x600mg ukoliko pacijent ima nazogastričnu sondu), zatim 2x200 mg p.o. još 7 dana, u zavisnosti od kliničke slike. **Pedijatrijske doze: start 2x 6.5 mg/kg (max 400 mg) prvi dan, zatim 2x3.5 mg/kg na dan (max. 200 mg) 4 dana.*
Azitromicin tbl. 500 mg dnevno, tokom naredna tri dana.
Vitamin D3 tbl. ili kapi 1000 i.j. 2x1. **Vitamin C**, 3x1 gr i.v. (ako nema bubrežnih smetnji).

HOSPITALIZACIJA

ILI

Hlorokin tbl. 2x500mg p.o. 10 dana, u zavisnosti od kliničke slike.
**Kod TM<50kg, doza 2x500mg p.o. prva dva dana lečenja, zatim 1x500mg p.o. Do 7 dana.*
Azitromicin tbl. ili i.v. Infuzija, 500 mg dnevno tokom naredna tri dana.
Vitamin D3 tbl. ili 1000 i.j. 2x1. **Vitamin C**, 3x1 gr i.v. (ako nema bubrežnih smetnji).



Svi bolesnici sa komorbiditetima i/ili su stariji od 60 godina i/ili su sa teškim oblikom infekcije koja podrazumijeva obimniju pneumoniju (ili se prema kliničkoj slici procjenjuje teška forma bolesti) **uz prethodnu terapiju treba da dobijaju i terapiju sa antiroticima** (ukoliko su na raspolaganju).

Remdesivir 200 mg i.v. prvi dan, zatim 100 mg i.v./dan još 9 dana.

ILI

Favipiravir tbl. 1600 mg p.o. prvi dan, zatim 2x600mg p.o. još 5 dana.



U bolesnika sa teškim oblikom infekcije koja zahtijeva liječenje u JIM-u primijeniti sve dostupne mjere intenzivnog liječenja (kombinovano liječenje, imunomodulatore, mehaničku ventilaciju i sl.).

ARDS: razmotriti uvođenje kortikosteroida kod pacijenata koji imaju ARDS srednje i teške kategorije (PaO₂/FiO₂ 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). Ako dominiraju znaci septičnog šoka dati hidrokortizon 3x 100 mg i.v., do hemodinamske stabilizacije.
**Citokinska oluja (pogoršanje opšteg stanja, visok nivo IL-6, skok vrijednost fibrinogena, D-dimera i CRP-a: razmotriti terapiju Tocilizumab-om 8 mg/kg i.v. podijeljeno u dvije doze (maks. do 800 mg po dozi)).*



MEDICINSKI FAKULTET
BANJA LUKA

Impresum

| | |
|--------------------------|---|
| IZDAVAČ: | Medicinski fakultet, Univerzitet u Banjoj Luci |
| ZA IZDAVAČA: | Prof. dr Ranko Škrbić, dekan fakulteta |
| AUTORI: | Ranko Škrbić, Antonija Verhaz, Peđa Kovačević, Maja Travar, Tijana Kovačević, Mijomir Pelemiš, Ognjen Gajić, Saša Vujnović, Jela Aćimović |
| LEKTOR: | Tatjana Marić |
| TEHNIČKI UREDNIK: | Sretko Bojić |
| PRIPREMA: | Medici.com, Banja Luka |
| ŠTAMPA: | Grafomark d.o.o. Laktaši |
| ZA ŠTAMPARIJU: | Jelena Milinčić |
| TIRAŽ: | 500 kom. |

CIP - Каталогизација у публикацији
Народна и универзитетска библиотека
Републике Српске, Бања Лука

615.281.8:616]:578.834(035)

ПРИРУЧНИК за лијечење

Priručnik za liječenje infekcije izazvane novim virusom korona /
[Ranko Škrbić, ... et al.]. - Banja Luka : Medicinski fakultet, 2020
(Laktaši : Grafomark). - 52 стр. : илустр. ; 22 cm

Подаци о ауторима преузети из импресума. - Тираж 500. -
Библиографија: стр. 49-51.

ISBN 978-99976-26-45-5

COBISS.RS-ID 128017921

PRIRUČNIK ZA LIJEČENJE INFEKCIJE IZAZVANE NOVIM VIRUSOM KORONA



Medicinski fakultet
Banja Luka



Univerzitet
u Banjoj Luci

Maj 2020.



Sadržaj

| | |
|----|--|
| 5 | Predgovor |
| 6 | Organizacija bolničkih službi u toku epidemije |
| 6 | A. Formiranje COVID-infektivnog odjeljenja („COVID bolnice“) |
| 8 | B. Organizacija timova za rad u infektivnom odjeljenju - klinici (Covid bolnici) |
| 9 | C. Osnovni principi prevencije i kontrole infekcije prilikom pružanja zdravstvene zaštite osobama sa sumnjom na COVID-19 |
| 11 | D. Formiranje multidisciplinarnog stručnog tima za adekvatno zbrinjavanje oboljelih od COVID-19 infekcije |
| 13 | Etiologija |
| 13 | Karakteristike virusa SARS-CoV-2 |
| 13 | Načini transmisije virusa |
| 14 | Dijagnoza |
| 14 | A. Dijagnostika SARS-CoV-2 nukleinske kiseline |
| 15 | B. Serološke analize |
| 15 | C. Određivanje indikatora inflamatornog odgovora |
| 16 | D. Klinička slika i klasifikacija pacijenata sa Covid-19 infekcijom |
| 17 | E. Radiološke karakteristike promjena u plućima kod oboljelih od COVID-19 infekcije |
| 21 | Terapija Covid-19 infekcije |
| 21 | A. Nekoliko osnovnih napomena |
| 23 | B. Lijekovi u prevenciji i početnoj fazi bolesti |
| 23 | C. Lijekovi u terapiji COVID-19 infekcije |
| 32 | Algoritmi liječenja infekcije virusom korona |
| 32 | 1. Liječenje nekomplikovane infekcije virusom korona |
| 33 | 2. Liječenje pneumonije izazvane virusom korona |
| 34 | 3. Liječenje teške pneumonije sa akutnim respiratornim distres sindromom (ARDS) izazvane virusom korona |
| 35 | Liječenje akutnog respiratornog distres sindroma |
| 35 | A. Kliničke i morfološke karakteristike akutnog respiratornog distres sindroma |
| 36 | B. Postavljanje dijagnoze |
| 37 | C. Terapija ARDS-a |
| 37 | D. Osnovni principi mehaničke ventilacije |
| 41 | PRILOG 1. Osnovne postavke na respiratoru |
| 42 | PRILOG 2. Problemi na respiratoru |
| 43 | PRILOG 3. Skidanje sa respiratora |
| 44 | Otpuštanje bolesnika iz bolnice i daljnje praćenje |
| 44 | A. Kriterijumi otpuštanja |
| 44 | B. Farmakološka terapija nakon otpuštanja |
| 44 | C. Kućna izolacija |
| 45 | D. Praćenje stanja pacijenta |
| 45 | E. Tretman pacijenata koji su ponovo testirani pozitivno nakon otpuštanja iz bolnice |
| 46 | PRILOG 4. Način oblačenja i skidanja lične zaštitne opreme |
| 49 | Literatura |



Predgovor

Bolest COVID-19 izazvana novim virusom korona (SARS-CoV-2) predstavlja ozbiljan zdravstveni izazov za sve zemlje svijeta. Broj zaraženih i umrlih širom svijeta, na svim kontinentima, rapidno raste, pa je Svjetska zdravstvena organizacija proglasila stanje pandemije. Stoga nadležne institucije ulažu značajne napore da se bolest prevenira, uspori i na najadekvatniji način liječi. O prirodi virusa, kao i samom toku bolesti, još uvijek se nedovoljno zna, pa svjetska naučna javnost ubrzano i intenzivno razmjenjuje sve relevantne i dokazane informacije kako bi s kumuliranim znanjem i iskustvima unaprijedili mjere zaštite i liječenja pacijenata bez obzira gdje se liječe. Shodno tome, ministar zdravlja i socijalne zaštite u Vladi Republike Srpske je 26. marta 2020. godine imenovao Ekspertsku grupu za izradu terapijskih protokola i smjernica za liječenje bolničkih pacijenata sa COVID-19 infekcijom koju čine nastavnici i saradnici Medicinskog fakulteta Univerziteta u Banjoj Luci. Ekspertska grupa je iskustva i preporuke relevantnih evropskih i svjetskih institucija o načinima zbrinjavanja i liječenja COVID-19 pacijenata prilagodila i utkala u ovaj Priručnik sa smjernicama. Dijeljenje znanja i iskustava najvećih stručnjaka i naučnika su najbolji instrument u borbi protiv infekcije. Širom svijeta se provode brojne kliničke studije koje imaju za cilj da ispituju i provjere efikasnost različitih lijekova i terapijskih protokola u liječenju COVID-19 infekcije. Stoga je ovaj Priručnik i njegove smjernice podložan promjenama i usklađivaće se shodno novim iskustvima, saznanjima i naučnim dokazima.

Autori

I.

Organizacija bolničkih službi u toku epidemije

Cilj ovog Priručnika je da se prema do sada raspoloživim i relevantnim informacijama napravi jedinstven standardizovan pristup u liječenju bolesnika sa COVID-19 infekcijom u svim bolnicama Republike Srpske. Ove smjernice treba da pomognu rukovodstvima bolnica, ljekarima i ostalim zdravstvenim radnicima da organizuju bolničku službu u uslovima neposredne opasnosti od širenja epidemije, te mjere za njeno suzbijanje kao i neposredno liječenje pacijenata sa COVID-19 infekcijom.


A. **Formiranje COVID-infektivnog odjeljenja („COVID bolnice“)**

Rukovodstvo bolnice mora HITNO da načini potpunu reorganizaciju rada bolnice u uslovima epidemije. To podrazumijeva organizaciju paralelnog rada dviju odvojenih cjelina bolnice, i to:

- a. formiranje „COVID-19 bolnice“, odnosno Covid infektivnog odjeljenja (infektivne klinike) sa pripadajućim službama,
- b. reorganizaciju rada ostatka bolnice na način da bude u službi samo za hitne i životno ugrožene pacijente. Svi ostali rutinski, tzv. „hladni“ postupci (kontrolni pregledi, dijagnostičke procedure, hladni program operacija, hronične bolesti bez akutizacije stanja, itd.) se odlažu sve dok ne prestane vanredno stanje i neposredna opasnost od širenja epidemije.

Organizacije aktivnosti zahtijevaju da se ODMAH uradi sljedeće:

1. Oformiti COVID-19 infektivno odjeljenje sa dovoljnim brojem kreveta za pacijente sa različitim kliničkim stanjima i fazama bolesti. Iskustva iz drugih zemalja, kao i iskustvo Univerzitetsko-kliničkog centra Republike Srpske, pokazuju da je za takvo infektivno odjeljenje potrebno obezbijediti tri odvojene, a međusobno povezane cjeline, i to:
 - a. Odjeljenje za COVID-19 pozitivne pacijente sa blagom kliničkom slikom,
 - b. Odjeljenje za teže oblike pneumonije koji zahtijevaju kontinuiranu njegu i liječenje, i
 - c. Jedinicu intenzivne medicine (JIM) za životno ugrožene pacijente.
2. Infektivno odjeljenje je potrebno opremiti neophodnom dijagnostičkom opremom (EKG aparati, pulsni oksimetri, Rtg aparat-prenosni, priručna laboratorija za hematološke, biohemijske i gasne analize). Ovo odjeljenje, po mogućnosti, treba da bude u posebnoj zgradi, odvojeno od centralnog bolničkog bloka, ili da se na takav način odvoji od ostatka bolnice da ne postoji fizički kontakt između tih cjelina i da imaju posebne i odvojene ulaze. Odvojiti funkcionisanje ovih dviju cjelina!
3. U sklopu infektivnog odjeljenja potrebno je organizovati filter-prostor za presvlačenje sa mjerama zaštite osoblja. To podrazumijeva formiranje ulaznog i izlaznog koridora za osoblje.
 - a. Ulazni koridor treba da ima prostor za pripremu, presvlačenje i oblačenje specijalne zaštitne opreme i unos čistog materijala (hrana, lijekovi, oprema, instrumentarij).
 - b. Izlazni koridor podrazumijeva prostor za presvlačenje, skidanje i odlaganje zaštitne opreme i infektivnog materijala - pranje, sterilizaciju ili uništavanje. Ova dva koridora se ne smiju ukrštati, odnosno moraju biti fizički odvojeni.
 - c. Obezbijediti adekvatan sistem dezinfekcije prostora i sterilizacije opreme i materijala koji se unose u infektivno odjeljenje.
 - d. U nedostatku adekvatnog bolničkog prostora, za ovu namjenu se mogu koristiti priručni kontejnerski ili šatorski kapaciteti.
4. Za potrebe JIM-a, neophodno je obezbijediti električne i instalacije sa kiseonikom (centralni razvod ili boce) za dovoljan broj respiratora i monitoring sistema.

- 
5. U infektivnom odjeljenju treba osigurati prostor za boravak i odmor osoblja koje je u smjeni.
 6. Osigurati rad mikrobiološke laboratorije, ili ako je to iz bilo kog razloga neostvarivo (kadrovske, tehničke ili materijalne nemogućnosti), onda uspostaviti tijesnu saradnju sa najbližom laboratorijom te vrste.
 7. Osigurati logistički sistem za snabdijevanja materijalom, hranom i lijekovima.
 8. Obezbijediti dovoljan broj kompjutera sa instaliranim bolničkim informacionim sistemom kako bi se olakšao nadzor i sistem praćenja pacijenta.
 9. Obezbijediti prostor za mrtvačnicu i adekvatno zbrinjavanje i odvoz umrlih.
 10. Obezbijediti dovoljne količine lične zaštitne opreme koja uključuje hiruške i respiratorne maske, naočale ili vizire, rukavice te zaštitne ogrtače ili odijela, kao i dovoljne količine sredstava za dezinfekciju.
 11. Osigurati da je zdravstveno osoblje, na prvom mjestu ono koje se bavi liječenjem COVID-19 pacijenata, obučeno za pravilnu i konzistentnu upotrebu lične zaštitne opreme.

B. Organizacija timova za rad u infektivnom odjeljenju - klinici (Covid bolnici)

Novu organizaciju bolničkih kapaciteta mora da prati i izmijenjena organizacija rada personala kroz formiranje timova za rad u infektivnom odjeljenju, odnosno klinici. Za potrebe infektivnog odjeljenja treba organizovati 3-4 nezavisna tima (zavisno od raspoloživog personala) koja čine određeni broj doktora, sestara, tehničara, pomoćnih radnika (prema raspoloživosti). Timovi treba da rade nezavisno i samostalno i nikako se ne smiju miješati između sebe, niti smiju biti u bilo kakvom fizičkom kontaktu. Svaki tim radi u ciklusima po 7 dana. Ako je neophodno, u cilju organizovanja timova potrebno je izvršiti preraspodjelu raspoloživog kadra bez obzira na specijalizaciju.

Rad timova u uslovima neposredne opasnosti od prenosa virusne infekcije je veoma iscrpljujući za sve članove tima, te je potrebno obezbijediti sve uslove adekvatnog rada u posebnim uslovima, što uključuje individualne potrebe za odmorom, ishranom, rehidracijom, komunikacijom s drugim članovima tima i izvan njega, te potpunu koordinaciju i razumijevanje od strane rukovodstva bolnice.


C. Osnovni principi prevencije i kontrole infekcije prilikom pružanja zdravstvene zaštite osobama sa sumnjom na COVID-19

Mjere prevencije i kontrole infekcije koje se preduzimaju u cilju prevencije ili ograničenja transmisije virusa SARS-CoV-2 u zdravstvenim ustanovama su od presudnog značaja za obezbjeđivanje funkcionisanja zdravstvenog sistema i za ublažavanje uticaja COVID-19 na najugroženiju populaciju, starije osobe i osobe sa hroničnim bolestima.

Epidemiozi imaju ključnu ulogu u sprovođenju mjera prevencije i kontrole bolesti u bolnici. Imperativno je da svaka bolnica ima epidemiološku službu koja sprovodi i nadzire ove mjere.

Mjere prevencije i suzbijanja uključuju sljedeće:

1. Osigurati trijažu, rano otkrivanje i kontrolu izvora infekcije (izolovanje pacijenata sa sumnjom na COVID-19):
 - formirati trijažne punktove sa obučanim zdravstvenim radnicima,
 - postaviti obavještenja za pacijente da upozore zdravstvenog radnika ako imaju respiratorne simptome,
 - zahtijevati od zdravstvenih radnika visok nivo sumnje na COVID-19,
 - voditi evidenciju o svim zaposlenim u COVID odjeljenju i aktivno pratiti njihovo zdravstveno stanje, u smislu eventualne pojave simptoma COVID-19, te ih periodično testirati,
 - zdravstvene radnike sa povišenom temperaturom ili respiratornim simptomima isključiti iz procesa rada i odmah ih testirati na COVID-19,
 - identifikovati zdravstvene radnike koji su bili u kontaktu sa slučajem COVID-19 bez nošenja lične zaštitne opreme, procijeniti stepen rizika kontakata, te one koji su bili u kontaktu visokog rizika odmah isključiti iz procesa rada i podvrgnuti ih zdravstvenom nadzoru; testiranje se provodi ukoliko dođe do pojave simptoma ili najmanje sedam dana od kontakta.
2. Primjenjivati standardne mjere predostrožnosti za sve pacijente i osobe koje ulaze u bolnicu:
 - obavezna higijena ruku,

- 
- mjere respiratorne higijene (dati hiruršku masku pacijentu sa sumnjom na COVID-19, ako nemaju masku, pacijenti treba da prekriju usta i nos maramicom ili nadlakticom u slučaju kihanja i kašljanja, poslije kontakta sa sekretima respiratornog trakta i/ili korišćenja maramice obaviti higijenu ruku),
 - korišćenje lične zaštitne opreme u zavisnosti od nivoa procijenjenog rizika,
 - prevencija uboda iglom ili oštrim predmetom,
 - pravilno upravljanje medicinskim otpadom,
 - čišćenje bolničke sredine i sterilizacija opreme, kao i tretiranje posteljine pacijenata.
3. Primjenjivati dodatne mjere predostrožnosti kad god je to moguće (za kapljični i kontaktni put prenošenja, te u određenim situacijama za prenošenje vazduhom):
- pacijenta sa sumnjom na COVID-19 smjestiti u jednokrevetnu sobu za izolaciju koja se može lako provjetriti, eventualno organizovati kohortnu izolaciju,
 - koristiti ličnu zaštitnu opremu pri svakom ulasku u sobu za izolaciju,
 - ograničiti broj zdravstvenih i drugih radnika koji su u kontaktu sa oboljelim od COVID-19,
 - koristiti opremu za jednokratnu upotrebu kad god je moguće,
 - ukoliko se primjenjuje namjenska medicinska oprema (stetoskopi, termometri itd.), nakon upotrebe kod jednog pacijenta, opremu mehanički očistiti i dezinfikovati primjenom 70% etil-alkohola prije upotrebe kod sljedećeg pacijenta,
 - izbjegavati kretanje i prevoz pacijenata sa sumnjom na COVID-19 izvan sobe za izolaciju,
 - organizovati upotrebu prenosne RTG i druge opreme za dijagnostiku do pacijenta u sobi za izolaciju,
 - rutinski čistiti i dezinfikovati sve površine sa kojima je pacijent u kontaktu,
 - voditi evidenciju o ulasku i izlasku iz sobe za izolaciju,
 - poštovati mjere fizičke distance od najmanje 1 metar i među zdravstvenim radnicima.

4. Administrativne mjere kontrole infekcije:

- uspostavljanje održive infrastrukture za prevenciju i kontrolu infekcije kao što su obezbjeđivanje adekvatne edukacije zdravstvenih radnika i drugog osoblja,
- postojanje uputstva za rano prepoznavanje COVID-19,
- dostupnost brzog laboratorijskog testiranja,
- prevencija povećane zauzetosti postelja u odnosu na optimalnu, posebno na urgentnim odjeljenjima,
- obezbjeđivanje posebnih čekaonica za pacijente sa simptomima,
- adekvatan smještaj hospitalizovanog pacijenta, uz nastojanje da se obezbijedi adekvatan broj osoblja na broj pacijenata,
- postojanje procedura i uputstava za prevenciju i kontrolu infekcije.


5. Mjere kontrole bolničke sredine i arhitektonske mjere:

- ove mjere uključuju osnovne infrastrukturne uslove u zdravstvenoj ustanovi,
- obezbjeđivanje adekvatne ventilacije, adekvatnog čišćenja prostorija, te udaljenosti od najmanje 1 metar između pacijenata.

D. Formiranje multidisciplinarnog stručnog tima za adekvatno zbrinjavanje oboljelih od COVID-19 infekcije

Od trenutka izbijanja epidemije, svaka bolnica mora da uspostavi multidisciplinarni ekspertski tim (MDT), sastavljen od ljekara različitih specijalnosti kao što su: epidemiolog, infektolog, pulmolog, intenzivista, anesteziolog, laboratorijski dijagnostičar, radiolog, farmaceut, psiholog, fizijatar, nutricionista, medicinska sestra, itd. Ovaj tim treba da uspostavi principe sveobuhvatne multidisciplinarne dijagnostike i mehanizme liječenja koji omogućavaju lekarima u odjeljenjima za izolaciju i izvan njih da svakodnevno razgovaraju o stanju pacijenata. Takođe, ovo omogućava lekarima da odrede strategije naučnog, integrisanog i prilagođenog liječenja za svakog teško illi kritično oboljelog pacijenta.

Dobro i pravovremeno donošenje odluka je ključno u diskusijama MDT timova. Tokom diskusije, stručnjaci iz raznih odjeljenja fokusiraju se na pitanja iz svojih stručnih obla-



sti, kao i kritičnih pitanja vezanih za dijagnozu i liječenje. Konačno rješenje za liječenje određuju iskusni stručnjaci kroz razne diskusije o različitim mišljenima i savjetima.

Potrebno je kontinuirano pratiti osnovnu bolest pacijenta, komplikacije i rezultate dnevnih pregleda treba sveobuhvatno analizirati da bi se vidjelo kako će se bolest razvijati. Neophodno je intervenirati unaprijed kako bi se spriječilo pogoršanje bolesti i preduzeti proaktivne mjere kao što su antivirusna, oksigena terapija i nutritivna podrška. Plan liječenja treba prilagoditi svakom pojedincu kada se uzmu u obzir razlike između pojedinaca, toka bolesti i tipova pacijenata.

II. Etiologija

Karakteristike virusa SARS-CoV-2

Virus SARS-CoV-2 pripada redu *Nidovirales*, porodici *Coronaviridae*, podporodici *Orthocoronavirinae*, red *Betacoronavirales*. SARS-CoV-2 je virus sa omotačem, koji posjeduje jednostruku RNK pozitivnog smjera. Što se tiče porijekla, filogenetska analiza sugerira da su šišmiši najvjerovatniji prirodni rezervoar. Na osnovu sekvenciranja genoma, SARS-CoV-2 pokazuje skoro 89% podudarnost sa SARS-like-CoVZXC21, a 82% sa humanim SARS korona virusom. Na površini virusa nalazi se S glikoprotein (S-spike), koji igra odlučujuću ulogu za vezivanje za receptor za angiotenzin-konvertujući enzim 2 (ACE2). To je identičan receptor preko kojeg virus SARS takođe invadira ćelije. Aminokiselinski poredak S glikoproteina SARS-CoV-2 ima podudarnost od 76,5% sa virusom SARS. Afinitet veze između S glikoproteina SARS-CoV-2 i ACE2 je veoma sličan, čak i jači od vezivanja SARS za taj enzim.

Načini transmisije virusa

Još uvijek nisu sasvim poznati svi načini prenosa, transmisije ovog virusa, ali je po izbijanju epidemije jasno da je najznačajniji put prenosa sa čovjeka na čovjeka, i to kao kapljična infekcija pri kašlju, kihanju, govoru, ili pak putem drugih načina prenosa sa različitih čvrstih površina kao što su plastika, metal, čak hartija i dr., odnosno preko obuće i odjeće ukoliko se dodirnom prenosi direktno na usta, nos i oči. Nažalost, ima i nekoliko slučajeva prelaska sa trudne majke na plod, pa je novorođenče pozitivno na COVID-19. Prilikom kašljanja, kihanja ili govora kapljice infektivne pljuvačke mogu da imaju domet i do 2m. Pacijenti se smatraju najviše zaraznim u fazi kada nemaju nikakve simptome, a potom kad se razbole. Inkubacioni period nije precizno poznat i iznosi 2-14 dana po izlaganju virusu, u nekim slučajevima i do 28 dana, ali sa najvećim brojem slučajeva unutar 5 dana nakon infekcije. Ovakav dug inkubacioni period je dobrim dijelom razlog za veliku prenosivost virusa sa inficirane osobe, koja to još ne zna, na njenu okolinu, jer to može da traje danima, što nije slučaj sa virusom gripa (influenza virus). Kako se povećava broj zaraženih, samim tim se povećava i broj onih odjednom oboljelih.

III.


Dijagnoza

Dijagnoza se postavlja na osnovu epidemiološke ankete, kliničke slike i potvrdnog testa na SARS-CoV-2, a u kasnijoj fazi mogu doći u obzir i potvrdni serološki testovi. U rano dijagnostikovanje potrebno je obavezno uključiti radiografiju pluća, kiseonični indeks (puls-okisimetrija), te po mogućnosti i nivoe citokina u krvi budući da se kod nekih pacijenata mogu razviti teži i kritični oblici bolesti.

A. Dijagnostika SARS-CoV-2 nukleinske kiseline

Bez obzira na metodu koja se upotrebljava, uzimanje pravog uzorka u optimalno vrijeme je od presudnog značaja za postavljanje dijagnoze SARS-CoV-2 infekcije. Virus može da se detektuje iz uzoraka gornjeg i donjeg respiratornog trakta, uključujući nazofaringealni bris, sputum, te bronholaveolarni lavat. Uzorak dobijen iz bronhoalveolarnog lavata je najsenzitivniji, ali uzimanje uzorka tokom bronhoskopije kreira aerosol koji predstavlja rizik za osoblje koje provodi proceduru. SARS-CoV-2 može da se detektuje i u stolici, urinu i krvi, ali sa manjom pouzdanošću od respiratornih uzoraka.

Za najveću senzitivnost, uzorak je najbolje uzeti tokom prvih dana nakon pojave simptoma. Dinamika rasijavanja virusa je različita, budući da se on različito dugo zadržava u respiratornom traktu (u rasponu od 2 do 29 dana). Kod hospitalizovanih pacijenata obično se nalazi u najvišem nivou tokom prve sedmice nakon izbijanja simptoma. Kod pacijenata



na mehaničkoj ventilaciji, RNK može da se detektuje tokom 2-3 sedmice nakon pojave simptoma. U slučaju negativnog prvog testa, ukoliko simptomi perzistiraju, preporučuje se ponovno uzimanje uzorka.

Obrada materijala, ekstrakcija RNK i amplifikacija preporučuje se da se radi pod nivoom biosigurnosti 3 (BSL-3). U dijagnostici najčešće se koristi molekularna dijagnostika virusa, koja se vrši se RT-PCR testovima, sa multiplim setom oligonukleotida. Najčešće korišteni algoritam počinje pretragom koja detektuje E i RdRp gene genusa *Sarbecovirus* (SARS-CoV, SARS-CoV-2 i betakoronavirus). Oba moraju da budu pozitivna za nastavak algoritma. Sljedeći korak je detekcija RdRp gena SARS-CoV-2. Ostali protokoli podrazumijevaju detekciju N gena, nakon čega slijedi potvrda Orf1b.

Brzi antigenski test ima prednost nad ostalim metodama zbog brzine izvođenja, a ne zahtijeva se posebna dodatna oprema, te je preopručen kao skrining kod masovnih testiranja. Kod novih testova, koji su validirani CE-IVD oznakom, sentitivnost može da bude približna PCR tehnici-70 do 80%.


B. Serološke analize

Serološke analize se ne koriste rutinski, zbog nedovoljne validacije testova, te još uvijek nedostatka informacija vezanih za imunološki odgovor kod osoba koje su prebolovale COVID-19 infekciju. U ranoj fazi bolesti, rutinski ne mogu da se upotrebljavaju testovi detekcije antitijela, budući da se antitijela klase IgM javljaju tek nakon 7 do 10 dana od početka infekcije, dok se IgG može detektovati od dvanaestog dana nakon početka simptoma. Ovi testovi mogu da se primjenjuju kao eventualna potvrda infekcije kod osoba kod kojih su ponavljani molekularni testovi bili negativni, a pacijent ispunjava kriterijum definicije slučaja.

C. Određivanje indikatora inflamatornog odgovora

Praćenje indikatora inflamatornog odgovora je od izuzetne važnosti u procjeni kliničkog stanja i toka bolesti. Preporučuje se analiza C-reaktivnog proteina, prokalcitonina, feritina, D-dimera, ukupne subpopulacije limfocita, IL-6, TNF- α , i drugih indikatora zapaljenja i imunološkog statusa koji mogu doprinijeti evaluaciji kliničkog napretka, ukazati na kritične tendencije, i dati osnov za određivanje strategije liječenja.

Većina pacijenata zaražena virusom COVID-19 imaju normalan nivo prokalcitonina, sa značajno povećanim nivoom C-reaktivnog proteina. Rapidan i značajno povećan nivo C-reaktivnog proteina ukazuje na mogućnost sekundarne infekcije. Nivo D-dimera značajno je povećan kod teških slučajeva oboljevanja, što predstavlja potencijalni faktor rizika za lošu prognozu. Pacijenti sa niskim ukupnim brojem limfocita na početku bolesti generalno



imaju lošu prognozu. Kod teških pacijenata javlja se progresivan pad limfocita u perifernoj krvi. Nivo ekspresije IL-6 i IL-10 kod teških pacijenata jako se povećava. Praćenje nivoa IL-6 i IL-10 korisno je za procjenu rizika od pogoršanja u teže stanje.

D. Klinička slika i klasifikacija pacijenata sa Covid-19 infekcijom

Prema raspoloživim podacima, inkubacija COVID-19 iznosi 2 do 14 dana, s medijanom 5-6 dana. Klinički simptomi se najčešće manifestuju kroz povišenu temperaturu i respiratorne simptome, ponekad opštom slabošću, glavoboljom, gubitkom čula ukusa i mirisa, a rjeđe i digestivnim simptomima. Teža klinička slika i potreba intenzivnog liječenja češća je u osoba starije životne dobe, kao i u onih osoba koje imaju komorbiditete.

Sve pacijente koji imaju pozitivnu anamnezu kontakta sa Coovid-19, bez obzira da li su na testove bili pozitivni ili ne, a imaju blage ili umjerene simptome respiratorne infekcije (kašalj, povišena tjelesna temperatura, kratkoća daha), potrebno je odmah izolovati, liječiti i tretirati ih kao COVID-19 pozitivne do konačne potvrde.

Treba imati na umu da ogromna većina zaraženih osoba uopšte nema simptome bolesti. Takve osobe su prenosioci bolesti, te je stoga neophdno da se upravo kontakti sa takvim osobama pronalaze i testiraju kako bi se spriječilo širenje infekcije.

Osobe kojima se RT PCR metodom potvrdi da su COVID-19 pozitivne, mogu da razviju različite oblike kliničke slike, i to kao: laka, srednje teška (pneumonija) i teška sa znakovima akutnog respiratornog distress sindroma (ARDS).

Lakši slučajevi

Klinički simptomi su blagi, a mogući simptomi su blaga febrilnost, glavobolja, zamućenost nosa, malaksalost, gubitak čula mirisa i okusa, nerijetko bolovi u mišićima.

Srednje teški slučajevi bolesti

Pacijenti pokazuju povišenu febrilnost, osjećaju slabost, imaju kratkoću daha, često praćenu kašljem, a snimak pluća ukazuje na početne znakove pneumonije. Otežano disanje sa javlja u proseku poslije pet dana od početka prvih simptoma bolesti. Stariji i imunokompromitovani mogu se prezentovati sa atipičnim simptomima. Ovi pacijenti nemaju znakove dehidracije, sepse ili plitkog disanja. Sveukupno, oko 80% potvrđenih slučajeva COVID-19 infekcije ima blagi do umjereno težak oblik bolesti.

Teški slučajevi bolesti

Gotovo 15% oboljelih pacijenata ima veoma težak oblik pneumonije kojeg karakteriše jako otežano disanje sa promjenama koje zahvataju više od polovine pluća unutar prva 2 dana od ispoljavanja, broj udisaja je >30 udaha/min, saturacija kiseonika u krvi $SpO_2 <90\%$ na sobnom vazduhu.

Akutni respiratorni distress sindrom (ARDS)

ARDS kao komplikacija pneumonije izazvane COVID-19 infekcijom je kritično stanje koje se javlja u oko 5% oboljelih. Radi se o difuznoj inflamaciji plućnog parenhima, koja je praćena sa vaskularnom propustljivošću, pojavom infiltrata i gubitkom plućne funkcije.


Snimak grudnog koša (radiografija, CT) pokazuje bilateralne opacifikacije, nepotpuno objašnjenje efuzija u lobusima ili plućima, znakove kolapsa ili nodularne promjene u plućima.

Postupanje sa pacijentom kod koga se razvio ARDS, kao i principi mehaničke ventilacije su detaljno opisani kasnije.

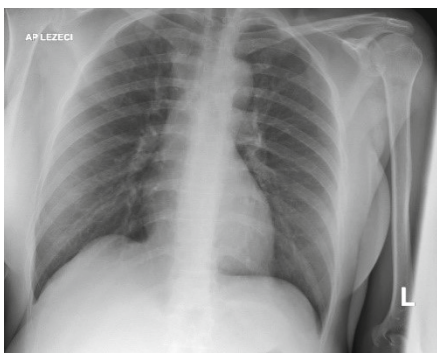
E. Radiološke karakteristike promjena u plućima kod oboljelih od COVID-19 infekcije

Radiografski snimak grudnog koša ima veliki značaj u postavljanju dijagnoze COVID-19 infekcije, praćenju progresije bolesti i uspješnosti terapije, te u konačnoj procjeni stanja pacijenta pri otpuštanju iz bolnice.

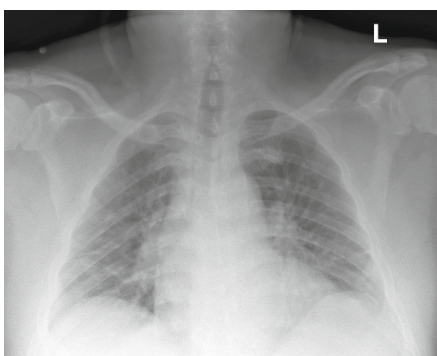
Za radiografsko praćenje oboljelih od Covid 19 se preporučuje upotreba prenosnog digitalnog rendgenskog uređaja, lociranog izvan radiološkog odjela, odnosno na lokaciji hospitalizacije pacijenata zaraženih virusom (na Covid odjelu ili u Covid bolnici). Na taj način se smanjuje mogućnost širenja infekcije unutar bolnice. CT dijagnostika se može koristiti za početnu evaluaciju pacijenata na dan prijema, kao i tokom daljnjeg praćenja toka bolesti, mada njena rutinska upotreba može biti povezana sa organizacionim teškoćama transporta inficiranog pacijenta u odjeljenje za radiografiju i epidemiološki nedopustivog ukrštanja puteva kretanja, kako inficiranih i zdravih pacijenata, tako i samog osoblja. Bitno je napomenuti da radiografija i CT grudnog koša nisu specifične dijagnostičke metode u dijagnostici Covid 19 pneumonije.

- 
- ▶ U ranoj fazi bolesti se na radiografskim snimkama grudnog koša često mogu uočiti solitarne ili multifokalne promjene tipa „mliječnog stakla“, najčešće locirane na periferiji plućnog krila, subpleuralno i bilateralno.
 - ▶ U nekim slučajevima promijene tipa mliječnog stakla mogu biti praćene zadebljanjem interlobularnih i /ili intralobularnih septi što se na snimku manifestuje kao naglašen retikularni crtež, najčešće subpleuralno lociran. Kod malog broja slučajeva mogu se prikazati solitarne zone konsolidacije ili pak multiple zone konsolidacije parenhima raspoređene duž bronhija.
 - ▶ Napredovanjem bolesti, 7-10 dana od njenog početka, na radiografijama se uočava povećanje gustine ranije uočenih lezija tipa mliječnog stakla, te dolazi do progresija zona konsolidacije plućnog parenhima, često sa prisutnim vazdušnim bronhogramom.
 - ▶ Kod kritičnih slučajeva na konsektivnim radiografijama se uočava daljnja progresija konsolidacije plućnog parenhima koja postupno zahvata sve veće zone pluća, pa čak i cijeli volumen plućnog krila, što se manifestuje kao „bijelo plućno krilo“.
 - ▶ U slučaju oporavka pacijenta, dolazi do postepene resorpcije zona konsolidacije plućnog parenhima i promjena po tipu mliječnog stakla, sve do njihovog potpunog nestanka. U nekim slučajevima, mogu preostati rezidualne ožiljne promjene koje se manifestuju fibroznim trakama i/ili subpleuralnim retikularnim crtežom.
 - ▶ Posebnu pažnju treba posvetiti pacijentima kod kojih je patološkim procesom zahvaćeno više režnjeva, te onima koji pokazuju nedvosmisleni radiografsku progresiju bolesti jer su ovakve radiografske manifestacije najčešće povezane sa teškim formama ovog oboljenja.

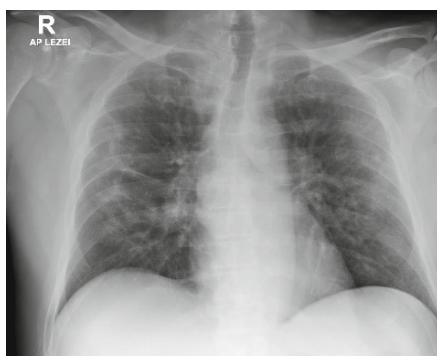
U nastavku su prikazani tipični radiografski snimci pluća pacijenata oboljelih od COVID-19 infekcije u UKC RS Banja Luka.



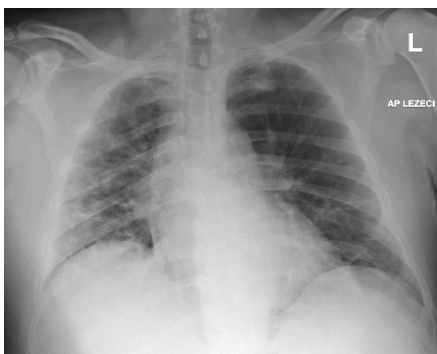
Pacijentkinja 46 godina, COVID-19+.
Izražen suvi kašalj, otežano disanje,
afebrilna, normalna radiografija pluća.



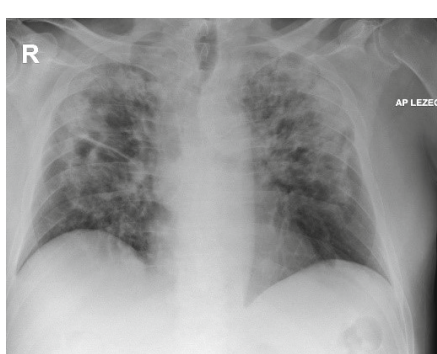
Pacijent 55 godina, 28.03. COVID-19+.
Diskretne retikularne promijene desno.



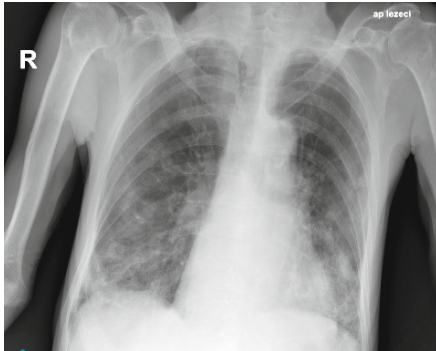
Pacijent 63, 25.03. COVID-19+.
Retikularne promjene obostrano.



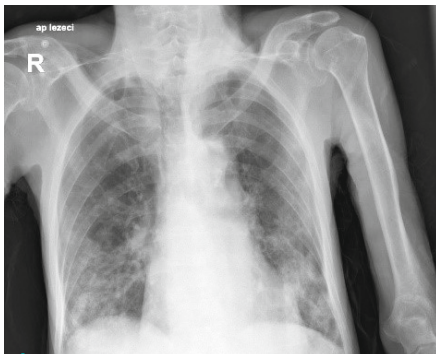
Isti pacijent, 05.04. Umjerena progresija
retikularnih promjena desno, praćena
nehomogenom konsolidacijom.



Isti pacijent, 05.04. Progresija retikularnih
promjene obostrano, te razvoj nehomogene
konsolidacije plućnog parenhima u oba
gornja i srednja plućna polja.



Pacijent 85 godina. Radiografija pri prijemu, manja konsolidacija plućnog parenhima, dominantno periferno distribuirana.



Isti pacijent. Nakon šest dana, vidljivo pogoršanje, sa progresijom konsolidacije u oba donja režnja.




Isti pacijent. Nakon 17 dana, bilateralne alveolarne konsolidacije sa izraženim panlobarnim promjenama, što odgovara radiološkim manifestacijama ARDS.



IV. Terapija Covid-19 infekcije

A. Nekoliko osnovnih napomena

- Virus korona je novi virus i postoji veoma malo naučnih dokaza za primjenu farmakoterapije u liječenju oboljelih, tako da ne postoji trenutno nijedan lijek za koji je dokazano da djeluje povoljno na infekciju, odnosno čija primjena je odobrena za liječenje oboljelih od COVID-19 infekcije.
- Preporuke u ovom dokumentu bazirane su na dokazima iz literature koji su dostupni do danas i podložne su promjeni sa generisanjem novih dokaza. U ovom trenutku moramo da koristimo sve raspoložive lijekove i intervencije koji djeluju sinergistički i čiji se biološki efekti preklapaju, a koji su bezbjedni, jeftini i raspoloživi.
- Askorbinska kiselina (vitamin C) ima važne biološke efekte (antiinflamatorno, antioksidativno, imunomodulišuće, antiviralno) koji mogu biti od koristi za pacijente sa COVID-19 infekcijom. Važno je napomenuti da askorbinska kiselina ima dokazane sinergističke efekte sa kortikosteroidima. Ipak, dejstvo askorbinske kiseline je ograničeno kod pacijenata sa respiratornom insuficijencijom.
- Cink (Zn^{++}) inhibiše RNK zavisnu RNK polimerazu (replikazu). Hlorokin i hidroksihlorokin su snažni Zn jonofori koji povećavaju intracelularnu koncentraciju cinka.
- Vitamin D ima značajne imunomodulirajuće efekte. Većina starije po-



pulacije ima suboptimalne koncentracije vitamina D u organizmu, posebno tokom zimskih mjeseci. Nizak nivo vitamina D je udružen sa povećanim rizikom razvoja virusne infekcije gornjeg respiratornog trakta. Stoga bi profilaktička primjena vitamina D bila značajna upravo kod starijih osoba.

- Iskustvo drugih centara je pokazalo da je neophodno terapiju započeti u ranoj fazi bolesti; započinjanje terapije u kasnim fazama bolesti nije imalo pozitivan ishod.
- Osnovni kriterijum za početak terapije je prisutnost znakova zapaljenja pluća, uz potvrđeno prisustvo virusa COVID-19 PCR testom. Odsustvo pozitivnog testa kod jasne kliničke slike upale pluća ne odlaže primjenu terapije.
- Pacijenti sa povišenim rizikom su svi koji su stariji od 60 godina, kao i pacijenti sa komorbiditetima: dijabetes, gojaznost, kardiovaskularna oboljenja, arterijska hipertenzija, hronična bolest plućna, maligniteti i imunodeficijencija.
- Prije započinjanja terapije potrebno je provjeriti potencijalne interakcije između lijekova za liječenje COVID-19; za sve detalje pogledati na (<http://covid19-druginteractions.org/>).
- Preliminarni podaci ukazuju da hlorokin i hidroksihlorokin skraćuju trajanje viralne infekcije. Hlorokin ima izražena imunomodulirajuća dejstva, uključujući inhibiciju ekspresije PAI-1 (*Plasminogen activator inhibitor-1*). Ova grupa lijekova ublažava širenje virusa i može se primjenjivati i kod starijih pacijenata sa komorbiditetima.
- Kontraindikacije za primjenu hidroksihlorokina: dekompenzovana srčana bolest, miokarditis, aritmija, produženi QT interval (> 500 msec.).
- Kod pacijenata na terapiji hidroksihlorokinom/hlorokinom potrebno je kontrolisati EKG i pratiti serumski nivo Ca^{2+} .
- Zbog rizika od produženja QTc intervala, potrebno je davanje azitromicina u kombinaciji sa hidroksihlorokinom ili hlorokinom pratiti sa potrebnim oprezom i uz kontrolu EKG-a.
- Kontraindikacije za primjenu remdesivira: multiorganska disfunkcija, povišen nivo ALT-a više od 5x od gornje granice referentne vrijednosti, klirens kreatinina <30 mL/min, dijaliza, korišćenje druge antivirusne terapije.
- U toku je više kliničkih studija koje ispituju efikasnost favipiravira kao potentne antivirusne terapije za COVID-19.

- U slučaju kliničke sumnje ili dokazane bakterijske superinfekcije, u terapiju se dodaju i antibakterijski lijekovi, po principu racionalne primjene.
- Iako se teški oblici pneumonije javljaju u oko 5% oboljelih, taj tok bolesti je veoma predvidiv. Akutna respiratorna insuficijencija se dešava 6-8 dana bolesti i udružena je sa citokinskom olujom i hiperkoagulabilnim stanjem.
- Kod svih bolesnika koji zahtijevaju oksigenu suplementaciju, potrebna je agresivna terapija da bi se prevenirala progresija bolesti i mehanička ventilacija. Jednom kad se intubiraju, šanse za oporavak pacijenata su smanjene i mortalitet je veliki.

B. Lijekovi u prevenciji i početnoj fazi bolesti

Još uvijek ne postoje uvjerljivi dokazi da neki lijekovi ili suplementi djeluju preventivno u nastanku COVID-19 infekcije, ali primjena određenih vitamina može biti od koristi, posebno kod vulnerabilnih osoba kao što su stariji od 65 godina i/ili sa komorbiditetima.

- **Vitamin C** tbl. 500 mg dvaput dnevno,
- **Vitamin D₃** tbl. 1000 ij dvaput dnevno,
- **Cink** (Zn++) tbl. 100 mg dnevno.

C. Lijekovi u terapiji COVID-19 infekcije

Iskustva sa drugim virusnim infekcijama nedvosmisleno ukazuju da liječenje treba započeti što ranije nakon početka simptoma da bi se postigao optimalan terapijski efekat. Budući da na raspolaganju još uvijek nemamo antivirusne lijekove kao što su remdesivir, favipiravir, a u ograničenim količinama lopinavir/ritonavir, u terapiji se za sada treba osloniti na hidroksihlorokin ili hlorokin u preporučenim dozama, uz primjenu druge suportivne terapije.

1. Hlorokin i hidroksihlorokin

Hlorokin (*hlorokin fosfat*) je lijek koji je još 1949. godine uveden za terapiju malarije. Pokazao je dobru *in vitro* aktivnost protiv COVID-19. Ovo ne znači da će se ista aktivnost pokazati i u kliničkim uslovima, jer je mnogo primjera iz prošlosti koji su imali razočaravajuće rezultate. Trenutno se sprovodi određen broj kliničkih ispitivanja čiji se rezultati iščekuju. Hlorokin se već decenijama koristi za liječenje malarije u dozi od 25mg/kg unutar tri dana bez ikakvog monitoringa i neželjenih efekata, uključujući i primjenu kod trudnica. Međutim, s obzirom na usku terapijsku širinu, primjena ovog

| Doza | Modifikacija doze | Mehanizam dejstva | Neželjeni efekti |
|-------------------------------|--|--|---|
| 500 mg PO svakih 12h, 10 dana | <u>Renalna insuficijencija:</u> CrCl < 10mL/min ⇒ 50% doze. CAPD, HD, CAV/VVHD: ne dijalizira se, 50% doze. HDF/High flux: nije poznato da li se dijalizira, 50% doze. <u>Hepatička insuficijencija:</u> nema modifikacije, ali oprez (metaboliše se u jetri!). | 1. Direktna antivirusna aktivnost: - intraćelijska alkalinizacija inhibira pH zavisnu replikaciju; - poremećena glikolizacija virusnog receptora. 2. Imunomodulacija: - smanjuje produkciju citokina, naročito IL-1 i IL-6; - inhibira TLR signalizaciju. | Produženje QTc, GIT smetnje, Hipoglikemija, Ekstrapiramidalni simptomi, Oštećenje retine (visoke doze dugotrajno). |

lijeka zahtijeva oprez kod primjene većih kumulativnih doza (kardiotoksičnost, aritmije, neurotoksičnost, retinopatija). Usljed ovoga, primjena hlorokina treba biti ograničena isključivo na bolesnike koji su hospitalizovani. Preporučena doza hlorokina u liječenju COVID-19 infekcije je 500 mg, p.o. svakih 12h tokom 10 dana.

Hidroksihlorokin (*hidroksihlorokin sulfat*) je sintetski lijek u kontinuiranoj kliničkoj primjeni u svijetu od 1955. godine, i zajedno sa horokinom predstavnik je klase 4-ami-

| Doza | Modifikacija doze | Mehanizam dejstva | Neželjeni efekti |
|---|---|--|--|
| <u>Protokol A:</u> 400 mg PO svakih 12h, 1. dan, zatim 200 mg svakih 12h još 7 dana ILI <u>Protokol B:</u> 200 mg PO svakih 12h, 7-10 dana ILI <u>Protokol C:</u> 400 mg PO svakih 12h, 5 dana | <u>Renalna insuficijencija:</u> CrCl 30-50 mL/min ⇒ max 75% doze. CrCl 10-30 mL/min ⇒ 25-50% doze. CrCl < 10mL/min ⇒ 25-50% doze uz oprez. CAPD, HD: ne dijalizira se, 25-50% doze uz oprez. HDF/High flux, CAV/VVHD: nije poznato da li se dijalizira, 25-50% doze uz oprez. <u>Hepatička insuficijencija:</u> nema modifikacije, ali oprez (metaboliše se u jetri!). | 1. Direktna antivirusna aktivnost: - intraćelijska alkalinizacija inhibira pH zavisnu replikaciju; - poremećena glikolizacija virusnog receptora. 2. Imunomodulacija: - smanjuje produkciju citokina, naročito IL-1 i IL-6; - inhibira TLR signalizaciju. | Prolongira QTc, GIT smetnje, Hipoglikemija, Ekstrapiramidalni simptomi, Oštećenje retine (visoke doze dugotrajno). |

nohinolina, koje karakteriše i prisustvo baznog bočnog lanca. Ove hemijske karakteristike doprinose specifičnom farmakokinetičkom ponašanju hlorokina i hidroksihlorokina, koji se akumuliraju u lizozomima i endolizozomima. Ova karakteristika se smatra esencijalnom za njihovu biološku aktivnost i mogućnost stupanja u interakcije sa nukleinskim kiselinama. Indikovano je za liječenje ili prevenciju malarije, kao i za liječenje eritematoznog lupusa i reumatoidnog artritisa. Hidroksihlorokin se u nedavno objavljenim člancima i terapijskim smjernicama drugih zemalja pokazao kao potentniji lijek od hlorokina, tako da se mogu primjeniti manje terapijske doze. U terapiji infekcije sa COVID-19, u opticaju je nekoliko protokola sa različitim dozama: **Protokol A:** 400 mg p.o. svakih 12h, prvog dana, zatim 200 mg svakih 12h još 7 dana; **Protokol B:** 200 mg p.o. svakih 12h, tokom 7-10 dana; ili **Protokol C:** 400 mg p.o. svakih 12h, tokom 5 dana. U našim smjernicama opredjelili smo se za protokol A.

2. Antivirusni lijekovi

Remdesivir je antivirusni lijek iz grupe nukleotidnih analoga, tačnije analog je adenosina koji se inkorporira u virusnu RNK i sprečava njenu replikaciju. Iako je lijek razvijen prevashodno za liječenje ebole i infekcije izazvane Marburg virusom, pokazalo se da djeluje i protiv drugih RNK virusa kao što su respiratorni sincicijalni virus, Junin virus, Henda virus i koronavirusi (uključujući SARS i MERS viruse). Remdesivir je pokazao inicijalno obećavajuće rezultate u liječenju oboljelih od SARS-CoV-2, odnosno COVID-19 infekcije, ali njegova dostupnost je jako ograničena. Lijek je u fazi III kliničkih ispitivanja, ne nalazi se na našem tržištu, a može se dobiti kroz učesće u kliničkoj studiji ili isporukom od proizvođača. U toku je nekoliko kliničkih studija za daljnje ispitivanje efikasnosti ovog lijeka. U terapiji COVID-19 infekcije remdesivir se primjenjuje u dozi 200 mg, i.v. prvog dana, a zatim 100 mg, i.v./dan u trajanju 2-10 dana.

| Doza | Modifikacija doze | Mehanizam dejstva | Neželjeni efekti |
|---|-------------------|--|---|
| 200 mg IV 1. dan, zatim 100 mg IV/dan u trajanju od 2-10 dana | Nema podataka. | Antivirotik, ispitivan za liječenje ebole i MERS-a. Interferencija sa virusnom RNK zavisnom RNK polimerazom, prijevremena terminacija virusne RNK transkripcije. | Povišeni ALT/AST, Flebitis, Opstipacija, Dispepsija, Bol u ekstremitetima, Glavobolja, Mučnina. |

Favipiravir je antivirusni lijek razvijen u Japanu (*Toyama Chemical, Fujifilm group*) sa aktivnošću protiv mnogih RNK virusa. U eksperimentalnim uslovima favipiravir je pokazao izuzetnu aktivnost protiv influenza virusa, virusa Zapadnog Nila, virusa žute groznice, kao i protiv flavivirusa, arenavirusa, bunjavirusa i alfavirusa. Lijek postoji na tržištu Japana od 2014. godine sa odobrenom registracijom za terapiju pandemijske influence.

| Doza | Modifikacija doze | Mehanizam dejstva | Neželjeni efekti |
|--|-------------------|---|--|
| Tbl. 1600 mg p.o. prvi dan, zatim 2x600mg p.o. još 5 dana. | Nema podataka | Slektivna inhibicija RNK-zavisne RNK polimeraze | Povišena vrijednost mokraćne kiseline, dijareja, neutropenija, fulminantni hepatitis, akutna bubrežna insuficijancija. Neželjena dejstva su češća kod pacijenata starije životne dobi. |

Pokazuje specifičnu antivirusnu aktivnost protiv influence A, B i C. Klinička testiranja koja su provedena u Kini su pokazala značajnu djelotvornost favipiravira u terapiji COVID-19 infekcije. Iz Nacionalnog centra za razvoj biotehnologije Kine saopšteno je da su testiranja pokazala da favipiravir skraćuje liječenje blažih oblika bolesti sa 11 na 4 dana, te da je 91.43% pacijenata imalo poboljšanje na CT pluća u poređenju sa kontrolnom grupom. Lijek do sada nije pokazao nikakve kontraindikacije. Preporučena doza favipiravira je 1600 mg p.o. prvi dan, a zatim 2x600 mg p.o. još 5 dana.

Lopinavir/ritonavir predstavlja kombinaciju lijekova koja se je prevashodno koristila u terapiji HIV infekcije. Za antivirusnu aktivnost lopinavira/ritonavira odgovoran je lopinavir. Lopinavir je inhibitor HIV 1 i HIV 2 proteaza. Inhibicijom proteaze HIV-a sprječava se cijepanje poliproteina gag-pol, zbog čega se stvara nezreli, neinfektivni virus. Do sada nije ubjedljivo demonstrirana klinička efikasnost ovog lijeka u terapiji COVID-19 infekcije i zbog toga predstavlja sekundarnu opciju, u slučaju kada postoji kontraindikacija za primjenu hidroksihlorokina ili nedostatak drugih antivirotika. U nedavno publikovanoj kliničkoj studiji pokazano je da je oko 50% pacijenata koji su dobijali ovaj lijek imalo ozbiljne neželjene reakcije, a da je 14% pacijenata prekinulo terapiju zbog gastrointestinalnih smetnji, uglavnom oštećenje jetre sa povećanjem serumskih transaminaza. Lijek se daje u dozi 400/100 mg p.o. svakih 12h tokom 14 dana.

| Doza | Modifikacija doze | Mehanizam dejstva | Neželjeni efekti |
|--|--|---|--|
| 400/100 mg p.o. svakih 12h tokom 14 dana | <p><u>Renalna insuficijencija: nema modifikacije doze.</u></p> <p>CAPD, HD, HDF/<i>High flux</i>, CAV/VVHD:</p> <p>ne dijalizira se, nema modifikacije doze.</p> <p><u>Hepatička insuficijencija: nema modifikacije doze, ali oprez!</u></p> | <p>Antivirotik za liječenje HIV infekcije.</p> <p>Spada u grupu HIV-1 inhibitora proteaze. Potencijalno inhibira proteazu sličnu himotripsinu (3CLpro) u SARS CoV</p> | <p>Dijareja, Nauzeja, Astenija, Anemija, Hiperbilirubinemija, Transaminitis.</p> |

3. Ostali lijekovi

Kortikosteroidi se, prema preporukama SZO, ne preporučuju za liječenje oboljelih od COVID-19 infekcije. Primjena kortikosteroida ima svoje mjesto u terapiji teško oboljelih pacijenata sa ARDS-om, udruženog sa cirkulatornim šokom. Kod takvih pacijenata treba razmotriti kratkotrajnu upotrebu kortikosteroida radi sprečavanja citokinske kaskade i daljeg napredovanja bolesti. Ipak, visoke doze glukokortikoida treba izbjegavati zbog neželjenih dejstava i komplikacija.

Inicijalne rutinske doze metilprednizolona od 0.75-1.5mg/kg intravenski jednom dnevno (oko 40mg jednom ili dva puta dnevno) se preporučuje. Ipak, metilprednizolon u dozi od 40mg jednom dnevno se može razmatrati za pacijente kojima pada tjelesna temperatura ili za pacijente sa značajno povišenim citokinima pod rutinskim dozama steroida. Čak i metilprednizolon u dozama 40-80 mg dva puta dnevno se može razmatrati za kritične slučajeve. Pažljivo pratite tjelesnu temperaturu, saturaciju O₂, KKS, CRP, citokine, biohemijski profil i Rtg pluća svaka 2-3 dana. Doza metilprednizolona treba da bude prepolovljena svakih 3-5 dana ukoliko se zdravstveno stanje pacijenta poboljšava, temperatura normalizuje ili se plućne lezije značajno povlače. Oralni metilprednizolon, jednom dnevno se preporučuje kada se i.v. doza smanji na 20 mg dnevno.

4. Racionalna primjena antibiotika

COVID-19 je oboljenje virusne etiologije, pa stoga antibiotici nisu preporučljivi kod prevencije bakterijske infekcije kod pacijenata sa blagom ili uobičajenom kliničkom slikom; trebalo bi ih koristiti pažljivo kod ozbiljnih pacijenata, u zavisnosti od njihovog stanja.

Primjena antibiotika može biti opravdana kod pacijenata koji imaju sljedeća stanja: ekstenzivne lezije na plućima; pretjeranu bronhijalnu sekreciju; hronična oboljenja disajnih puteva sa istorijom kolonizacije patogena u donjem respiratornom traktu; uzimanje glukokortikoida sa dozom od $\geq 20 \text{ mg} \times 7\text{d}$ (u slučaju pronizona (prednisone)). Mogući odabir antibiotika uključuje hinolone, drugu ili treću generaciju cefalosporina, beta-laktami itd. Antibiotike bi trebalo koristiti za prevenciju bakterijske infekcije kod kritično ozbiljnih pacijenata, posebno kod onih sa invazivnom mehaničkom ventilacijom. Antibiotici kao što su karbapenemi, beta-laktami, linezolid i vankomicin mogu biti korišćeni kod kritično oboljelih pacijenata u skladu sa individualnim faktorima rizika.

Azitromicin je makrolidni antibiotik i koristi se kod bakterijske superinfekcije. U jednoj francuskoj studiji je na malom broju pacijenata primjenjivan zajedno sa hidrosihlorokinom u terapiji oboljelih sa COVID-19 infekcijom, pri čemu je azitromicin doprinio boljem antiviralnom odgovoru i skraćenju trajanja bolesti. Iako ova studija ima

značajne proceduralne manjkavosti, mnogi su se odlučili da uz terapiju hidroksihlorokinom obavezno dodaju i azitromicin. Doza azitromicina je 500 mg, u sporoj i.v. infuziji, ili 500 mg p.o. jednom dnevno tokom tri dana.


| Doza | Modifikacija doze | Mehanizam dejstva | Neželjeni efekti |
|---------------------------------------|---|---|--|
| 500 mg jedanput na dan tokom tri dana | Metaboliše se u jetri pa je potreban oprez kod bolesnika sa insuficijencijom jetre. | Vezuje se na 50 S podjedinicu ribosoma, čime se remeti sinteza bakterijskih bjelančevina i translokacija peptida. | Produženje QT intervala, posebno u interakcijama s drugim lijekovima. U visokim dozama moguć jatrogeni hepatitis. |

5. Imunomodulatorni lijekovi

Tocilizumab je humanizovano monoklonalno antitelo protiv interleukin-6 receptora (IL-6R). Interleukin 6 (IL-6) je citokin koji ima važnu ulogu u imunskom odgovoru i koji je impliciran u patogenezi mnogih bolesti, uključujući autoimune bolesti, multipli mijelom i rak prostate. Tocilizumab je imunosupresivni lijek koji se prvenstveno koristi za liječenje reumatoidnog artritisa i sistemskog juvenilnog idiopatskog artritisa, teške forme reumatoidnog artritisa kod djece, ali i za terapiju „citokinskog sindroma“. Citokinski sindrom je ozbiljno stanje koje se javlja kod COVID-19 pacijenata sa teškim oblikom pneumonije i ARDS-a. Iako je u nekoliko nezavisnih kliničkih studija tocilizumab primjenjivan u terapiji ARDS-a kod pacijenata sa COVID-19 pneumonijom s određenim uspjehom, ne postoji dovoljno publikovanih rezultata o efikasnosti i sigurnosti primjene ovog lijeka. Imajući to u vidu, FDA je nedavno odobrio dvostruko slijepu, randomizovanu kliničku studiju III faze sa primjenom tocilizumaba kod onkoloških pacijenata sa teškim oblikom COVID-19 pneumonije.

Preporučena doza za liječenje citokinskog sindroma, koja se primjenjuje u obliku 60-minutne intravenske infuzije, iznosi 8 mg/kg u bolesnika tjelesne težine 30 kg ili veće, odnosno 12 mg/kg u bolesnika tjelesne težine manje od 30 kg. Tocilizumab se može primjenjivati samostalno ili u kombinaciji s kortikosteroidima. Ako ne dođe do kliničkog poboljšanja znakova i simptoma CRS-a nakon prve doze, mogu se primijeniti do 3 dodatne doze lijeka RoActemra. Razmak između dvije uzastopne doze mora biti najmanje 8 sati. Za bolesnike s citokinskim sindromom ne preporučuju se doze veće od 800 mg po infuziji.

Interferon beta 1a. Interferoni spadaju u grupu proteina koji sintetišu ćelije sisara, ali se mogu sintetisati i uoprebom rekombinacije DNK tehnologije. Postoje najmanje 3 tipa interferona: alfa, beta i gama. Oni čine grupu lijekova koja utiče na rast ćelija, kao



i na regulaciju i modulaciju imunog odgovora. Interferon alfa i interferon beta su produkti B i T-limfocita, makrofaga i fibroblasta, nastali kao odgovor na prisustvo virusa i citokina. Interferoni ostvaruju svoje dejstvo tako što u ribozomima ćelije domaćina indukuju produkciju enzima koji inhibiraju translaciju virusne informacione RNK u virusne proteine i tako zaustavljaju umnožavanje virusa. In vitro, oni inhibiraju replikaciju velikog broja virusa. Interferon alfa i beta su ispitivano u infekcijama koronavirusa, dok je interferon beta pokazao aktivnost protiv MERS virusa. Većina publikovanih studija donosi rezultate kombinovane terapije sa ribavirinom ili sa lopinavir/ritonavir kombinacijom. Nedovoljno je kliničkih podataka o primjeni interferona beta 1a kod infekcije izazvane SARS-CoV-2 virusom. Važeći kineski protokol ističe interferone kao alternativu za kombinovanu antivirusnu terapiju. Interferon beta 1a se primjenjuje nebulizacijom i do sad je primjenjivan u kliničkim studijama kod pacijenata sa drugim oboljenjima pluća, kao što je astma, sa velikim uspjehom. U toku su istraživanja primjene interferona beta 1a kod najrizičnijih pacijenata sa COVID-19 pneumonijom.


6. Imunoglobulinska terapija

Druga potencijalno korisna terapija za COVID-19 pacijente je primjena konvalescentne plazme ili hiperimunih imunoglobulina. Opravdanost ovakve terapije je da antitijela pacijenata koji su preboljeli infekciju mogu pomoći kritično oboljelim pacijentima kroz jačanje pasivnog imuniteta kao što je to bio slučaj sa pacijentima koji su na ovakav način liječeni od SARS-a i MERS-a. Jedna prospektivna studija iz 2009 godine, provedena na pacijentima sa H1N1 influencom A, pokazala je smanjenje smrtnosti za 20% kod pacijenta koji su primili konvalescentnu plazmu u odnosu na one koji je nisu primili. Tokom globalnih pandemija, SZO takođe sugerije da je "konvalescentna terapija plazmom jedna od najčešće preporučenih potencijalnih terapija koja je korišćena i tokom nekih drugih ranijih pandemija". Pasivna antitijela mogu direktno i efektno da neutrališu patogene i tako smanje štetu na ciljanim organima i blokiraju naknadna imunopatološka oštećenja.

Prikupljanje krvne plazme konvalescenata se provodi u Zavodu za transfuzijsku medicinu. Kao dodatak standardnoj opremi za doniranje plazme, potrebno je obratiti pažnju i na sljedeće detalje:

Donori: potrebno je da prođe minimum 4 nedelje nakon oporavka i otpusta iz bolnice (DNK testiranje uzoraka iz donjeg respiratornog trakta mora biti negativno. Starost donora 18-55 godina; tjelesna težina veća od 50kg za muškarce i 45kg za žene) i minimum nedelju dana od posljednje doze kortikosteroida.

Metoda skupljanja: Plazmafereza, 200-400ml u svakom ciklusu.



Testiranje nakon sakupljanja: pored opšteg testiranja uzorka i testiranja na transmissivne bolesti, potrebna su i dodatna testiranja kao što je RT PCR testiranje na SARS-CoV-2, te kvalitativno testiranje specifičnih IgG i IgM na SARS-CoV-2.

Indikacije za primjenu konvalescentne plazme su:

1. Teški ili kritično oboljeli COVID-19 pacijenti sa pozitivnim PCR testom uzorka porjeka respiratornog trakta.
2. COVID-19 pacijenti koji nisu teško ili kritično oboljeli, ali su imunodeficientni ili imaju niske vrijednosti antitijela dobijene PCR testiranjem, a imaju tešku i brzu progresiju kliničkog nalaza na plućima.

Važno: u principu, terapija konvalescentnom plazmom se ne smije koristiti kod COVID-19 pacijenata kod kojih bolest traje duže od tri nedjelje. Međutim, kineski doktori su iskustva da je terapija konvalescentnom plazmom efikasna kod pacijenata kod kojih bolest traje duže od tri nedjelje i kod kojih je PCR test konstantno pozitivan u uzorcima iz respiratornog trakta. Terapija može ubrzati eliminaciju virusa, povećati broj limfocita i NK ćelija, smanjiti nivo laktata u serumu i poboljšati bubrežnu funkciju.

Kontraindikacije za primjenu konvalescentne plazme su: alergija na plazmu, natrijum citrate i metilen-plavo, te sistemska autoimuna bolest ili selektivni nedostatak IgA.

7. Neželjena dejstva antivirusnih lijekova

Glavna neželjena dejstva antivirusne terapije su:

1. **Hlorokin/hidroksihlorokin:** vrtoglavica, glavobolja, mučnina, povraćanje, dijareja, kožni osip svrab kože, fotosenzitivnost, pojačano opadanje kose, zujanje u ušima, zamagljen vid ili druge smetnje sa vidom. Najteža komplikacija primjene ovog lijeka može biti srčani zastoj! Savjetuju se redovne kontrole EKG. Lijek ne treba davati osobama kod kojih postoji podatak o aritmijama (naročito blokovima u sprovođenju), oboljenjima retine i osobama sa oštećenim sluhom.
2. **Lopinavir/ritonavir:** mučnina, dijareja, povraćanje, hepatotoksičnost, povišene vrijednosti transaminaza, žutica, dislipidemija, povišene vrijednosti laktata. Simptomi se povlače nakon obustave primjene ovih lijekova.
3. **Remdesivir:** muka, povraćanje, povećanje jetrenih enzima.
4. **Favipiravir:** za sada ne postoje podaci o neželjenim dejstvima ovog lijeka. Prema



tvrdnjama proizvođača (Fudjifilm) neželjena dejstva se ne razlikuju od neželjenih dejstava placeba.

8. Najčešće interakcije antivirusnih lijekova sa drugim lijekovima

1. **Hlorokin/hidroksihlorokin:** Moguće interakcije sa lijekovima koji produžuju QT interval (makrolidni antibiotici, fluorohinoloni, antihistaminici), te sa hipoglikemicima jer dolazi do aditivnog hipoglikemijskog efekta.
2. **Lopinavir/ritonavir:** Kombinovanje ovih lijekova sa lijekovima koji se metabolišu putem CYP3A4 (statini, imunosupresivi kao što je tacrolimus, voriconazole...) može dovesto do povećanje koncentracije lijeka u plazmi čak do 153%, odnosno čak do 13 puta veće koncentracije rivaroxabana, atorvastatina, midazolama.
3. **Remdesivir:** nisu zabilježene značajnije interakcije sa drugim lijekovima.
4. **Favipiravir:** Teofilin povećava bioraspoloživost favipiravira i paracetamola. Kombinacija sa pirazinamidom povećava serumsku koncentraciju mokraćne kiseline. Kombinacija sa repaglinidom povećava koncentraciju repaglinida u plazmi. Izbjegavati istovremenu primjenu sa sulindakom i famciklovirom.

V.

Algoritmi liječenja infekcije virusom korona

I. Liječenje nekomplikovane infekcije virusom korona


| Klinička prezentacija | Suportivna terapija | Antivirusna terapija | Ograničenja |
|---|---|----------------------|-------------|
| Sumnja na COVID-19 - Blagi do umjereni simptomi (bez dispneje) - Bez faktora rizika | Simptomatsko liječenje Vitamin C tbl 500 mg 2x1 Vitamin D3 tbl ili kapi 1000 ij 2x1 Cink tbl 100 mg 1x1 Primjena anlagetika i antipiretika po potrebi: paracetamol ibuprofen | Ne | |
| Sumnja na COVID-19 - Blagi do umjereni simptomi (bez dispneje) - Sa faktorima rizika | Simptomatsko liječenje Vitamin C tbl 500 mg 2x1 Vitamin D3 tbl ili kapi 1000 ij 2x1 Cink tbl 100 mg 1x1 Razmotriti započinjanje empirijske antivirusne terapije (prema protokolu za potvrđen COVID-19) dok se čekaju rezultati testiranja s obzirom da je veća efikasnost terapije ukoliko se ista započne ranije. | | |
| Potvrđena COVID-19 - Blagi do umjereni simptomi (bez znakova pneumonije) | Simptomatsko liječenje Vitamin C tbl 500 mg 2x1 Vitamin D3 tbl ili kapi 1000 ij 2x1 Cink tbl 100 mg 1x1 | | |

2. Liječenje pneumonije izazvane virusom korona

| Klinička prezentacija | Suportivna terapija | Antivirusna terapija | Ograničenja |
|---|--|--|--|
| Potvrđena CO-VID-19 - Teški simptomi, uz prisustvo \geq od 1 navedenog: - RR \geq 30/min (odrasli) i RR \geq 40/min (djeca < 5 god.) - Saturacija O ₂ < 93% - Odnos PaO ₂ /FiO ₂ < 300 - Infiltracija prisutna u > 50% pluća unutar 24-48h | 1. Optimalna suportivna terapija: Vitamin C 1g i.v. 3x dnevno Vitamini B kompleksa i.v. 1 dnevno Vitamin D3 tbl ili kapi 1000 iJ 2x1 Terapija O ₂ Razmotriti primjenu antibiotika: azitromicin 500 mg jednom dnevno tokom 3 dana | Razmotriti primjenu: hidroksihlorokin - 2x400 mg p.o. prvog dana (na 12 h) - 2x200 mg narednih 7 dana ILI hlorokin 500 mg p.o. svakih 12 h u trajanju od 10 dana ILI remdesivir 200 mg i.v. prvi dan, zatim 100 mg i.v./dan još 9 dana ILI favipiravir 1600 mg tbl. p.o. prvi dan, zatim 2x600mg p.o. još 5 dana. | Kontraindikacije: - QT > 500msec - interakcije sa drugim lijekovima - mijastenija gravis - porfirija - oboljenje retine - epilepsija EKG kontrolisati svakodnevno ukoliko je inicijalna vrijednost QT 450-500msec. |

3. Liječenje teške pneumonije sa akutnim respiratornim distres sindromom (ARDS) izazvane virusom korona

| Klinička prezentacija | Suportivna terapija | Antiviralna terapija | Ograničenja |
|---|---|--|--|
| Potvrđen COVID-19 - kritično oboljeli, uz prisustvo \geq od 1 navedenog: - ARDS - Sepsa - Poremećaj svijesti - Multiorganska disfunkcija | 1. Optimalna suportivna terapija na odjelu intenzivne njege: Vitamin C 1g i.v. 3x dnevno Vitaminski B kompleks i.v. 1 dnevno 2. Niskomolekularni ili nefrakcionisani heparin : Terapija O ₂ Prevencija i liječenje ARDS-a Mehanička ventilacija | remdesivir 200 mg i.v. 1. dan, a zatim 100 mg/dan i.v. u trajanju od 2-10 dana ILI favipiravir 1600 mg tbl. p.o. prvi dan, zatim 2x600mg p.o. još 5 dana. ILI (ukoliko remdesivir ili favipiravir nisu dostupni) hidroksihlorokin - 2x400 mg p.o. prvog dana (na 12 h) - 2x200 mg narednih 7 dana PO POTREBI tocilizumab 400mg i.v. (kod značajnih promjena na plućima i visoke vrijednosti IL-6). Doza se može ponoviti nakon 12h ukoliko se nakon prve doze ne dobije adekvatan terapijski odgovor. | Isključujući kriterijumi: - multiorganska disfunkcija - potreba za inotropima - CrCl < 30mL/min, dijaliza ili hemodijafiltracija - transaminaze > 5x gornja vrijednost referentnog intervala - istovremena primjena lijeka lopinavir/ritonavir - QT > 500msec - interakcije sa drugim lijekovima - mijastenija gravis - porfirija - oboljenje retine - epilepsija |



VI. Liječenje akutnog respiratornog distres sindroma

Bolesnici koji obole od COVID-19 u jednoj od faza svoje bolesti razvijaju i pneumoniju koja se može komplikovati akutnim respiratornim distres sindromom (ARDS). Kritično oboljeli koji razviju ARDS često imaju znakove i sepse i septičnog šoka, uz multi organsku disfunkciju (MODS), što dodatno otežava liječenje ovih bolesnika.

A. **Kliničke i morfološke karakteristike akutnog respiratornog distres sindroma**

Po posljednjoj, Berlinskoj definiciji, ARDS predstavlja akutno, difuzno inflamatorno oštećenje pluća, koje dovodi do povećane plućne vaskularne propustljivosti, povećanja težine pluća i gubitka ventiliranih dijelova plućnog parenhima. Glavna klinička obilježja su hipoksemija i prisustvo bilateralnih plućnih infiltrata, udruženih sa miješanjem venske krvi, povećanim mrtvim prostorom i smanjenom plućnom komplijansom (što najčešće nije slučaj kod oboljelih od COVID-19). Morfološka karakteristika akutne faze je difuzno oštećenje alveola (edem, inflamacija, hemoragija i prisustvo hijalinih membrana).

Prema Berlinskoj definiciji opisane su tri međusobno isključive kategorije hipoksemije u ARDS-u:

- 1) Blaga ($\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2$ odnos, ili P/F odnos između 200 i 300 mmHg),
- 2) Umjerena (P/F odnos između 100 i 200 mmHg) i
- 3) Teška hipoksemija (P/F odnos ispod 100 mmHg).

B. Postavljanje dijagnoze

Za postavljanje dijagnoze ARDS-a prema posljednjoj definiciji, potrebno je da se klinička slika ovog sindroma razvije unutar 7 dana od ispoljavanja predisponiranog faktora. Pored toga, dijagnoza prema novoj definiciji, podrazumijeva kategorizaciju hipoksemije, uz primjenu minimalnog pozitivnog pritiska na kraju ekspirijuma (PEEP-*Positive End-Expiratory Pressure*) od 5 cm H_2O . Na ovaj način se najvjerojatnije smanjuje mogućnost da se bolesnici kod kojih je hipoksemija uglavnom rezultat atelektaze pogrešno svrstaju u bolesnike sa ARDS-om.

Tabela 1. Berlinska definicija akutnog respiratornog distres sindroma

| Akutni respiratorni distres sindrom | |
|---------------------------------------|---|
| Vrijeme početka | Unutar 7 dana od poznatog kliničkog uzroka ili pogoršanja respiratornih simptoma |
| Dijagnostička RTG srca i pluća | Bilateralni infiltrati, koji ne mogu da se objasne torakalnim izlivima, kolapsom ili plućnim nodusima* |
| Porijeklo plućnog edema | Respiratorna insuficijencija koja nije uzrokovana popuštanjem srca ili viškom tečnosti. Ehokardiografija! |
| Gradacija hipoksemije | |
| Blaga | $200 \text{ mm Hg} < \text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 < 300 \text{ mm Hg}$ sa PEEP-om ili CPAP-om $> 5 \text{ cm H}_2\text{O}$ |
| Srednja | $100 \text{ mm Hg} < \text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 < 200 \text{ mm Hg}$ sa PEEP-om $> 5 \text{ cm H}_2\text{O}$ |
| Teška | $100 \text{ mm Hg} < \text{PaO}_2 / \text{FiO}_2$ sa PEEP-om $> 5 \text{ cm H}_2\text{O}$ |

*Radiografija srca i pluća ili kompjuterizovana tomografija grudnog koša (CT)

PEEP= pozitivni pritisak na kraju ekspirijuma, CPAP = kontinuirani pozitivni pritisak

Novom definicijom korigovani su kriterijumi za isključivanje kardiogenog plućnog edema i radiografski kriterijumi. Pošto se plućni arterijski kateter sve rjeđe koristi u hemodinamskom monitoringu kritično oboljelih, preporuka je da se hemodinamski status bolesnika procjenjuje ehokardiografijom.

C. Terapija ARDS-a

Kod bolesnika koji razviju najtežu formu pneumonije koja se komplikuje sa ARDS-om, te MODS-om, kamen temeljac liječenja predstavlja mehanička ventilacija. Ne treba zanemariti ni druge principe liječenja bolesnika koji su razvili virusne pneumonije i posljedični ARDS. Antivirusna, antibakterijska, kao i suportivna terapija ARDS-a je opisana u smjernicama za liječenje teške pneumonije izazvane COVID-19 infekcije.

D. Osnovni principi mehaničke ventilacije

1. Obezbijediti prohodnost disajnog puta (*Airway management*) i osnovne karakteristike neinvazivnih metoda ventilacije i visokoprotocnog kiseonika

Biti jako oprezan kod intubacije, koristiti nivo zaštite TRI, a primjena laringealne maske ili I-gel pomagala za održavanje prohodnosti disajnog puta izuzetno rijetko, uz velike mjere predostrožnosti!

Endotrachealna intubacija:

Bolesnika obavezno preoksigenisati:

- preoksigenacija 100% kiseonikom na masku (u protocima do 4L/min kako bi se smanjila mogućnost generisanja aerosola),
- adekvatna sedacija i neuromišićna relaksacija.

Oprez: plitka sedacija ili neadekvatna neuromišićna relaksacija mogu rezultirati napinjanjem ili kašljanjem bolesnika tokom laringoskopije ili intubacije te povećanim rizikom za širenje infektivnog aerosola.

Kod bolesnika koji su razvili tešku pneumoniju i zahtijevaju neki oblik respiratorne podrške, potrebno je biti veoma obazriv, pogotovo kod održavanja disajnog puta i oksigenacije putem neinvazivne ventilacije (NIV) ili visokoprotocnim kiseonikom (*High Flow Oxygen Therapy*). Navedene forme respiratorne podrške mogu izazvati veliku koncentraciju virusa u prostoru gdje se liječi ovakav bolesnik. Ukoliko se odlučite za liječenjem jednim od navedena dva modela (NIV ili *High Flow*) potrebna je dodatna opreznost zdravstvenih radnika, tj. nivo TRI zaštitne opreme, te stavljanje zaštitne maske na usta bolesnika.

2. Postavke na respiratoru (ventilatoru):

2.1. Udio kiseonika u inspiratornoj smjesi (FiO_2)

Preporuka je da se mehanička ventilacija započne uz FiO_2 od 1.0 (100%) do najniže moguće vrijednosti, pri kojoj je periferna saturacija izmjerena pulsnom oksimetrijom (spO_2) > 90%.

2.2. Modovi ventilacije

U početku mehanička ventilacija treba da bude kontrolisana, tj. da se koriste modovi kontrolisane mehaničke ventilacije, uz adekvatnu sedaciju, analgeziju i paralizu.

Odluku o tome da li da se koristi volumenom ili pritiskom definisana mehanička ventilacija treba da bude donesena od strane doktora koji liječi bolesnika. Preporuka je da se koristi onaj modalitet za koji je osoblje obučeno, a sa osnovnim ciljem da se obezbijedi konstantan i zadan respiratorni (Tidal) volumen (V_t).

Što ranije započeti sa probama spontanog disanja u cilju izbjegavanja atrofije respiratorne muskulature.

2.3. Respiratorni volumen (V_t)

Osnova mehaničke ventilacije bolesnika koji su sa ARDS-om zasniva se na protektivnoj ventilaciji čiji je cilj da se izbjegne dodatno oštećenje pluća. Potrebno je isporučiti disajni volumen u vrijednosti od 6 ml/kg idealne tjelesne težine, a to bi okvirno bilo:

muškarci: oko 450 ml (V_t),
žene: oko 350 ml (V_t).

2.4. Pozitivni pritisak na kraju ekspirijuma (PEEP)

PEEP je jedan od najznačajnijih faktora koji poboljšavaju oksigenaciju i smanjuju vjerovatnost nastanka respiratorom uzrokovane povrijeđe pluća (*Ventilator Induced Lung Injury* - VILI).

Vrijednost PEEP-a kojoj treba težiti u mehaničkim ventiliranih bolesnika definisana je kao najniža vrijednost pri kojoj alveole ostaju otvorene tokom ekspirijuma, čime se poboljšava oksigenacija te izbjegava cikličko otvaranje i zatvaranje alveola (atelektotrauma), uz zadržanu hemodinamsku stabilnost bolesnika.

Minimalna vrijednost PEEP-a iznosi **5 mbar**, a više je načina određivanja optimalnih vrijednosti PEEP-a.

Preporuka je da se koriste vrijednosti PEEP-a date u ARDSNet PEEP/FiO₂ tablici.

Napomena: vrijednosti PEEP-a treba da se individualno razmatraju (od pacijenta do pacijenta, a na osnovu ARDSNet preporuka).

2.5. Saturacija hemoglobina kiseonikom (SpO₂)

Ciljana SpO₂ prema ARDSNet protokolu je između 88-92%, te se navedene vrijednosti podešavaju prema tablici do najnižih vrijednosti kojima se ostvaruju zadovoljavajuće vrijednosti.

2.6. Minutna ventilacija, frekvencija ventilacije i odnos inspirijum - ekspirijum (I:E)

Minutnu ventilaciju kod ARDS pacijenata treba postići povećanjem frekvence disanja, jer se radi o prevashodno restriktivnom tipu poremećaja ventilacije:


- Inicijalna frekvencija ventilacije prilagođava se sa ciljem ostvarivanja minutnog volumena ventilacije od **100 ml/kgTT/min**.
- Preporučuje se startni omjer **I:E = 1:2**. Ukoliko dolazi do pojave dinamičke hiperinflacije (kao posljedice prisustva intrinzičkog PEEP-a u bolesnika sa opstruktivnim smetnjama ventilacije) može se produžiti vrijeme ekspirijuma na račun inspirijuma
- Preporuka je da se podešavanjem respiratorne frekvence obezbijede vrijednosti u gasnim analizama arterijske krvi od oko **pH 7.3-7.45** te **paCO₂ < 7 kPa**.
- Preporučena frekvencija disanja se treba držati u granicama od **< 35/min**.

Ukoliko perzistira **respiratorna acidoza** (pH<7.15 uz hiperkapniju), može se povećavati inspiratorni volumen u koracima od 1 ml/kg/idealne tjelesne težine.

2.7. Plato pritisak i ΔP (driving pressure)

Dva parametra od velike važnosti u mehaničkoj ventilaciji bolesnika sa ARDS-om su pritisak platoa (Pplat) i ΔP (driving pressure) definisan kao Pplat – PEEP.

Pplat je pritisak koji ventilator vrši nad alveolama i malim disajnim putevima, a mjeri se na kraju inspirijuma uz korištenje manevra „*inspiratory hold*“. Mogućnost izvođenja



ovog manevra imaju skoro svi ventilatori novijeg datuma proizvodnje. **Vrijednosti Pplat < 30 mbar povezane su sa poboljšanim ishodom liječenja**, te je preporuka da se bolesnik ventilira poštujući navedena ograničenja.

Driving pressure (ΔP) je drugi nezavisni prognostički faktor preživljenja bolesnika, kod kojeg povećane vrijednosti negativno utiču na ishod liječenja te se preporučuje vrijednosti **$\Delta P < 15$ mbar**.

2.8. Rekrutment manevri

Rekrutment manevri se periodično provode sa ciljem otvaranja (rekrutiranja) kolabiranih alveola. Najčešće korišteni rekrutment manevar je konstantni pritisak u disajnim putevima koji se postepeno (stepenasto) povećava do 35 - 40 mbar u trajanju od 30-40 sekundi, nakon čega se pritisak postepeno (stepenasto) spušta do željene vrijednosti PEEP-a.

Izvođenje rekrutment manevra je odluka koju donosi ljekar koji mehanički ventilira bolesnika.

2.9. Proniranje bolesnika koji imaju ARDS

Primjena mehaničke ventilacije kod ARDS bolesnika koji je u pron položaju ima pozitivan efekat na preživljavanje. Kod bolesnika koji su oboljeli od COVID-19, proniranje zahtijeva veliki broj zdravstvenih radnika koji će izvesti ovaj manevar. Samim tim se povećava mogućnost inficiranja zdravstvenih radnika, te se sama procedura dosta rijetko primjenjuje kod ovih bolesnika.

PRILOG I. Osnovne postavke na respiratoru

KAKO PODESITI RESPIRATOR

Korak 1: Kontrola volumena (VC/AC ili CMV)

Podesi **volumen**, bolesnik određuje pritisak



Korak 2: Tidalni volumen (Vt): 4 – 6 mL/kg idealne težine

(~ 450 cc muškarci i 350 cc žene; vidi Vt tablu)

Frekvencija (RR): 20 udisaja/minutu (10-35 zavisno od pH i auto-PEEP)

Kiseonik (FiO₂): Počni 80-100%, ciljaj SpO₂ 90-95% (FiO₂ ≤ 50%)

PEEP: Počni 8-10 cm H₂O

Protok: 60 L/min



Korak 3: ABG nakon 30 minuta

Cilj pH 7.30 – 7.40 (pH 7.20, permisivna hiperkapnija OK ARDS)

To ↑PaO₂ → ↑FiO₂, PEEP (razmotriti efekte PEEP-a na plućnu i kardiovaskularnu funkciju)

To ↓PaCO₂ → ↑Vt, RR (osim kad auto-PEEP – i.e. astma kad treba ↓RR +/- paraliza)

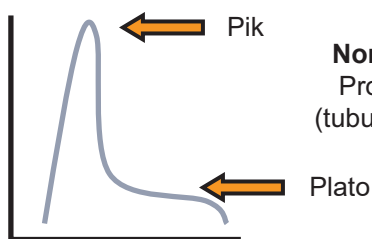
PRILOG 2. Problemi na respiratoru

PROBLEMI NA RESPIRATORU

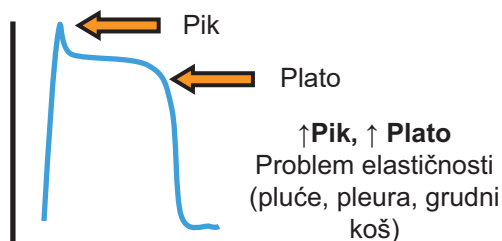
Pogoršanje stanja

Endotrahealni tubus začepljen ili pomjeren
Pneumotoraks, izljev, hemotoraks
Malfunicija respiratora/cijevi
Pritisak na diafragmu (pozicija, distenzija trbuha)
Asinhronija (dupli udisaji, auto PEEP)

Mjeriti plato (uz sedaciju, dodatak inspiratorne pauze +/- paraliza)



↑Pik,
Normalan Plato
Problem otpora
(tubus, disni putevi)



↑Pik, ↑ **Plato**
Problem elastičnosti
(pluće, pleura, grudni
koš)

Korak 1: Odvoji respirator i upotrebi Ambu balon

Korak 2a: Ako lako sa balonom → problem cijevi

ILI

Korak 2b: Ako teško sa balonom → problem bolesnika (sukcija, bronhodilatator, grize tubus, razmotri sedaciju +/- intermitentnu paralizu)

Edem, ARDS, pneumonia → drži plato ≤ 30 (↓Vt, sedacija +/- paraliza)

Pneumotoraks, izljev → razmotri drenažu

Auto-PEEP → ↓RR, ↓Vt or ↑flow, +/- paraliza

Grudni koš: gojaznost (*abdominal compartment syndrome*), trudnica

PRILOG 3. Skidanje sa respiratora

SKIDANJE SA RESPIRATORA

Korak 1: Svaki dan proba spontanog disanja (SBT)

$SpO_2 > 90\%$ on $FiO_2 \leq 50\%$, $PEEP < 8$ cm H₂O

Spontano disanje, $RR < 30$ /min

Bez aktivne ishemije miokarda + ne ili male doze vazopresora + poboljšanje od početka bolesti

Minimalna ili isključena sedacija, bez skorašnje paralize

Odgovara na proste upite, dobar kašalj, pomjera ruke, noge, glavu



Korak 2: *Pressure Support Mode* (za SBT)

Pressure support ≤ 8 cm H₂O

$PEEP \sim 5$ cm H₂O

$FiO_2 \leq 50\%$

Pratiti promjene BP, RR, Vt, stanja svijesti, upotrebe akcesorne muskulature



Korak 3: Ako komforno diše 30 minuta

Provjeriti *Cuff leak*

Ekstubirati na O₂ (razmotriti ekstubaciju direktno na CPAP/BIPAP masku ili visok protok O₂)

VII.

Otpuštanje bolesnika iz bolnice i daljnje praćenje

A. Kriterijumi otpuštanja

1. Tjelesna temperatura u granicama normale tokom tri uzastopna dana (niža od 37,5 °C);
2. Respiratorni simptomi su u značajnom poboljšanju;
3. PCR je negativan za patogene respiratornog trakta u dva uzastopna testiranja tokom dva dana;
4. RTG snimci pluća pokazuju očigledno poboljšanje;
5. Nema komorbiditeta ili komplikacija koje bi zahtevale daljnju hospitalizaciju;
6. SpO₂ > 93% bez upotrebe za medicinskim kiseonikom;
7. Otpuštanje iz bolnice treba da odobri multidisciplinarni tim.

B. Farmakološka terapija nakon otpuštanja

Uobičajeno, antivirusna terapija nije potrebna nakon otpuštanja iz bolnice. Simptomatska terapija se može ordinirati ako postoji blag kašalj, loš apetit, obložen jezik i sl. Antivirusni lijekovi se mogu ordinirati nakon otpuštanja pacijentima sa multiplim lezijama u plućima u prva tri dana nakon što je PCR bio negativan.

C. Kućna izolacija

Pacijenti moraju ostati u kućnoj izolaciji još dvije nedelje nakon otpuštanja iz bol-

nice. Preporučeni uslovi u kućnoj izolaciji su:

1. Nezavisni životni prostor sa učestalim provjetravanjem i dezinfekcijom;
2. Izbjegavati kontakt sa malom djecom, starijim osobama i imunokompromitovanim osobama kod kuće;
3. Pacijenti i članovi njihovih porodica moraju nositi maske i često prati ruke;
4. Tjelesnu temperaturu mjeriti dva puta dnevno (ujutro i uveče), obratiti pažnju na bilo kakvu promjenu zdravstvenog stanja pacijenta.

D. Praćenje stanja pacijenta

Mora se odrediti lekar koji će pratiti pacijenta. Prva telefonska kontrola se mora obaviti 48 sati nakon otpuštanja, a zatim nakon 7 i 14 dana, a nakon mjesec dana kontrola u bolnici. Pregled podrazumijeva ispitivanje funkcije jetre i bubrega, KKS, PCR uzorka sputuma i stolice, dok se plućni funkcionalni test ili Rtg pluća trebaju praviti u zavisnosti od zdravstvenog stanja pacijenta. Telefonske kontrole treba dalje ponoviti nakon 3 mjeseca i 6 mjeseci od otpuštanja.

E. Tretman pacijenata koji su ponovo testirani pozitivno nakon otpuštanja iz bolnice

Postoje izvještaji da su neki pacijenti ponovo testirani pozitivno, nakon što su bili otpušteni na osnovu standardnih nacionalnih vodiča, a da su imali negativne rezultate iz barem dva konsekutivna brisa grla uzetih u roku od 24h; da su imali normalnu tjelesnu temperaturu 3 uzastopna dana; sa značajno poboljšanim simptomima i očigledno povlačenje inflamatornih promjena u plućima na RTG pluća. Razlog ovom leži uglavnom u nepravilnom uzimanju uzoraka i lažno negativnim rezultatima testova.

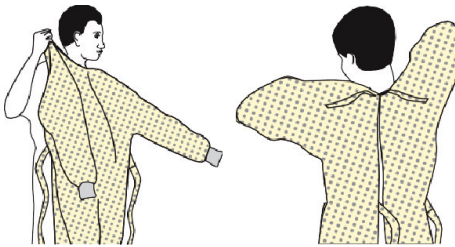


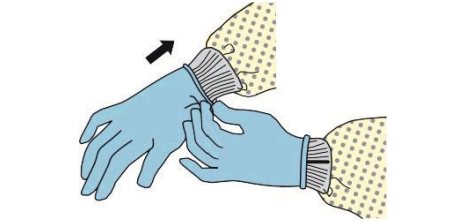
Za ove pacijente preporučuje se sljedeća strategija:

1. Ukoliko pacijent nema simptome, nastaviti sa praćenjem i testiranjem;
2. Ako se pojave simptomi COVID-19 infekcije, liječiti prema smjernicama;
3. Otpustiti pacijenta tek kada se poboljšanje jasno uoči na rendgenu pluća i PCR uzorka sputuma bude negativan u tri uzastopna testiranja;
4. Kućna izolacija i praćenje nakon otpuštanja iz bolnice.

PRILOG 4. Način oblačenja i skidanja lične zaštitne opreme

REDOSLIJED OBLAČENJA LIČNE ZAŠTITNE OPREME (LZO)

Koji će se tip LZO koristiti zavisi prevashodno od stepena predostrožnosti kojeg treba sprovesti, a one mogu biti standardne mjere, kontaktne mjere, mjere predostrožnosti od infekcija koje se prenose kapljičnim putem ili putem vazduha. Postupak oblačenja i svlačenja LZO mora biti prilagođen specifičnom tipu LZO.

| | | |
|--|----------|--|
| MANTIL <ul style="list-style-type: none">• Pokrijte tijelo od vrata do koljena, ruke do ručnih zglobova i omotajte mantil oko leđa.• Pričvrstite ga trakama iza vrata i struka. | 1 |  |
| MASKA <ul style="list-style-type: none">• Vežite trake ili stavite elastične trake na sredini glave i vrata (kao na slici).• Prilagodite fleksibilni dio maske na korjenu nosa.• Prilagodite masku licu i predjelu ispod brade.• Provjerite da li maska adekvatno naliježe na lice (fit test). | 2 |  |
| NAOČARE ILI VIZIR <ul style="list-style-type: none">• Stavite preko lica i očiju i prilagodite odgovarajućem položaju. | 3 |  |
| RUKAVICE <ul style="list-style-type: none">• Stavite ih tako da pokriju ručni zglob i ivice mantila. | 4 |  |

KORISTITE MJERE U NASTAVKU KAKO BI ZAŠTITILI SEBE I OGRANIČILI ŠIRENJE INFEKCIJE

- Držite ruke podalje od lica.
- Ne dodirujte potencijalno kontaminirane površine.
- Dezinfikujte pa promijenite rukavice ako su oštećene ili vidno kontaminirane.
- Održavajte higijenu ruku.

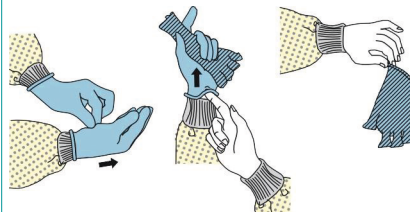
CS250672-E

BEZBJEDNO I PRAVILNO SKIDANJE LIČNE ZAŠTITNE OPREME (LZO) - I

Postoje različiti načini za bezbjedno uklanjanje LZO bez kontaminacije odjeće, kože ili sluzokože potencijalno zaraznim materijalom. Ovo je jedan način. Uklonite svu LZO prije nego napustite bolesničku sobu, osim respiratorne maske. Respiratornu masku uklonite nakon što napustite bolesničku sobu i zatvorite vrata. Uklonite LZO sljedećim redoslijedom:

1. Rukavice

- Spoljna strana rukavica je kontaminirana!
- Ukoliko ste kontaminirali ruke prilikom skidanja, odmah ih operite ili dezinfikujte sredstvom na bazi alkohola.
- Rukavice skidajte kao na slici.
- Skinute rukavice spustite u kontejner (kesu) za infektivni otpad.



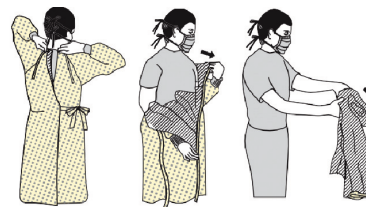
2. Naočare ili vizir

- Spoljna strana naočara i vizira je kontaminirana!
- Ukoliko ste kontaminirali ruke prilikom skidanja naočara ili vizira odmah ih operite ili dezinfikujte sredstvom na bazi alkohola.
- Uklonite naočare povlačeći trake ili vizir, od pozadi preko glave i ušiju.
- Ukoliko su naočare/ vizir za višekratnu upotrebu, stavite ih u posebnu kesu za otpad kako bi se kasnije dezinfikovale. U suprotnom ih odložite u kontejner (kesu) za infektivni otpad.



3. Mantil

- Prednji dio mantila i rukavi su kontaminirani!
- Ukoliko ste kontaminirali ruke prilikom skidanja naočara ili vizira odmah ih operite ili dezinfikujte sredstvom na bazi alkohola.
- Povlačeći za vezice mantila odvezite mantil.
- Povucite vezice mantila i odvojite ga od vrata i ramena.
- Dodirujte mantil samo sa unutrašnje strane.
- Prilikom uklanjanja mantila savijte ga tako da spoljašnja strana bude okrenuta unutra.

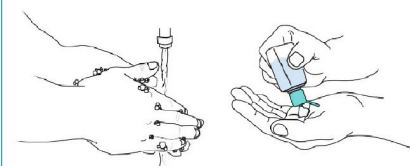


4. Maska

- Prednja strana maske i respiratora su kontaminirani! NE DODIRUJTE JE!
- Ukoliko ste kontaminirali ruke prilikom skidanja maske odmah ih operite ili dezinfikujte sredstvom na bazi alkohola.
- Uklonite masku povlačeći elastične trake od pozadi preko glave.
- Odložite ih u kontejner (kesu) sa infektivnim otpadom.



5. OPERITE RUKE ILI KORISTITE SREDSTVO NA BAZI ALKOHOLA NAKON UKLANJANJA KOMPLETNE LZO



**OPERITE / DEZINFIKUJTE RUKE IZMEĐU SVAKOG KORAKA
KAO I ODMAH NAKON SVLAČENJA LZO**

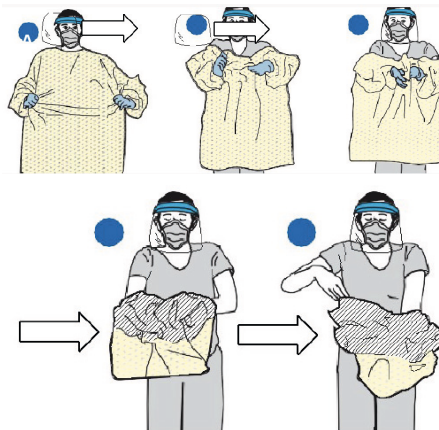
CS250672-E

BEZBJEDNO I PRAVILNO SKIDANJE LIČNE ZAŠTITNE OPREME (LZO) - 2

Evo još jednog načina da bezbjedno uklonite LZO bez kontaminacije odjeće, kože ili sluzokože potencijalno zaraznim patogenom. Uklonite sve dijelove LZO prije nego što izađete iz bolesničke sobe, osim respiratorne maske, ako je nosite. Skinite masku nakon što napustite bolesničku sobu i zatvorite vrata. Uklonite LZO sljedećim redoslijedom:

1. Mantil i rukavice

- Prednja strana mantila, i spoljašnja strana rukavica su kontaminirani!
- Ukoliko ste prilikom skidanja mantila i rukavica kontaminirali ruke, odmah ih operite ili dezinfikujte sredstvom na bazi alkohola.
- Uhvatite mantil sa prednje strane i povucite ga od tijela tako da se vezice pokidaju.
- Prilikom uklanjanja mantila savijte ga tako da spoljašnja strana bude okrenuta unutra.
- Dok uklanjate mantil, istovremeno skinite i rukavice, dodirujući golim rukama samo unutrašnju stranu rukavica i mantila. Spustite ih u kontejner (kesu) za infektivni otpad.



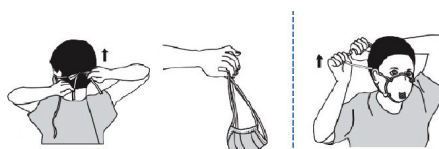
2. Zaštitne naočare i vizir

- Spoljašnja strana zaštitnih naočara/ vizira je kontaminirana!
- Ukoliko ste prilikom uklanjanja naočara/ vizira kontaminirali ruke, odmah ih operite ili dezinfikujte sredstvom na bazi alkohola.
- Ukloniti zaštitne naočari/ vizir odpozadi podizanjem trake bez dodirivanja zaštitnih naočara/ vizira.
- Ukoliko su za višekratnu upotrebu, stavite ih u posebnu kesu za otpad kako bi se kasnije dezinfikovale. U suprotnom ih odložite u kontejner (kesu) za infektivni otpad.

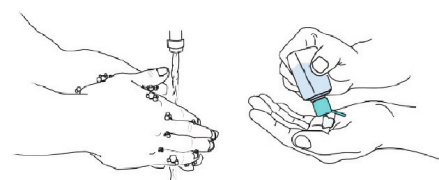


3. Maska

- Prednja strana maske je kontaminirana! NE DODIRUJTE JE!
- Ukoliko ste kontaminirali ruke prilikom skidanja maske, odmah ih operite ili dezinfikujte sredstvom na bazi alkohola.
- Uhvatite elastičnu traku od pozadi i uklonite masku bez dodirivanja prednje strane.
- Odložite masku u kontejner (kesu) za infektivni otpad.



4. OPERITE ILI DEZINFIKUJTE RUKE SREDSTVOM NA BAZI ALKOHOLA ODMAH NAKON SVLAČENJA LZO



**OPERITE / DEZINFIKUJTE RUKE IZMEĐU SVAKOG KORAKA
KAO I ODMAH NAKON SVLAČENJA LZO**

Literatura

1. World Health Organization. Infection prevention and control during health care when COVID-19 is suspected: interim guidance. 19. March 2020. Available from: [https://www.who.int/publications-detail/infection-prevention-and-control-during-health-care-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected-20200125](https://www.who.int/publications-detail/infection-prevention-and-control-during-health-care-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected-20200125)
2. World Health Organization. Infection prevention and control of epidemic- and pandemic-prone acute respiratory infections in health care: WHO guidelines. Geneva; 2014. Available from: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/112656/9789241507134_eng.pdf?sequence=1
3. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Infection prevention and control for COVID-19 in healthcare settings. Second update, 31. March 2020. Available from: https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Infection-prevention-control-for-the-care-of-patients-with-2019-nCoV-healthcare-settings_update-31-March-2020.pdf
4. Chen Y, Liu Q, Guo D. Emerging coronaviruses: Genome structure, replication, and pathogenesis. *J. Med. Virol.* 2020 Apr; 92(4): 418-423.
5. Chan JF, Kok KH, Zhu Z, Chu H, To KK, Yuan S, Yuen KY. Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan. *Emerg Microbes Infect.* 2020; 9(1): 221-236.
6. Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020; 382: 727-733.
7. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell.* 2020; 181:1-10.
8. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA.* 2020 Feb 24.
9. Centers for Disease Control and Prevention. Interim Guidelines for Collecting, Handling, and Testing Clinical Specimens from Persons for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Accessed at www.cdc.gov/coronavirus/2019-nCoV/lab/guidelines-clinical-specimens.html on 27 March 2020.
10. Bai Y, Yao L, Wei T, et al. Presumed asymptomatic carrier transmission of COVID-19. *JAMA.* 2020. doi:10.1001/jama.2020.2565
11. Corman VM, Landt O, Kaiser M, et al. Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. *Euro Surveill.* 2020; 25. doi:10.2807/1560-7917.ES.2020.25.3.2000045
12. Zou L, Ruan F, Huang M, et al. SARS-CoV-2 viral load in upper respiratory specimens of infected patients [Letter]. *N Engl J Med.* 2020; 382: 1177-1179. doi:10.1056/NEJMc200173
13. Wang W, Xu Y, Gao R, et al. Detection of SARS-CoV-2 in different types of clinical specimens. *JAMA.* 2020. doi:10.1001/jama.2020.3786
14. Liang T (Ed). Handbook of COVID-19 Prevention and Treatment. Zhejiang University School of Medicine, March 2020. <http://www.zju.edu.cn/english/2020/0323/c19573a1987520/page.htm>
15. Vinetz JM. Chemotherapy of malaria. In: Brunton LL, Hilal-Dandan R, Knollmann BC, editors. Goodman & Gilman's the Pharmacological Basis of Therapeutics. 13rd ed. Amsterdam: McGraw Hill Education; 2018, 969-986.
16. Schrezenmeier E, Dörner T. Mechanisms of action of hydroxychloroquine and chloroquine: implications for rheumatology. *Nat Rev Rheumatol.* 2020; 16(3):155-166.
17. Lim KH, Staudt LM. Toll-like receptor signaling. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2013; 5(1):a011247.

- Published 2013 Jan 1. doi:10.1101/cshperspect.a011247.
18. <https://www.fda.gov/media/136534/download>
 19. <https://www.fda.gov/media/136537/download>
 20. Chen Z, Hu J, Zhang Z, et al. Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial. medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.22.20040758>, dostupno na: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.22.20040758v2.full.pdf>
 21. Chen J, Liu D, Liu L, Liu, P. et al. A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with common coronavirus disease-19 (COVID-19). *Journal of Zhejiang University (Medical Science)* 2020; 49.
 22. Gautret P, Lagier JC, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, Doudier B, Courjon J, Giordanengo V, Vieira VE, Dupont HT, Honoré S, Colson P, Chabrière E, La Scola B, Rolain JM, Brouqui P, Raoult D. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID19: results of an open-label non-randomized clinical trial [published online ahead of print, 2020 Mar 20]. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;105949. doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.105949
 23. Molina JM, Delaugerre C, Le Goff J et al. No Evidence of Rapid Antiviral Clearance or Clinical Benefit with the Combination of Hydroxychloroquine and Azithromycin in Patients with Severe COVID-19 Infection. *Médecine et Maladies Infectieuses*; 2020.
 24. Tisdale JE, Jayes HA, Kingery JR, et al. Development and validation of a risk score to predict QT interval prolongation in hospitalized patients. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2013;6:479-487.
 25. Dong L, Hu S, Gao J. Discovering drugs to treat coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Drug Discov Ther*. 2020;14(1):58-60.
 26. Sanders JM, Monogue ML, Jodlowski TZ, et al. Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA*. Published online April 13, 2020. doi:10.1001/jama.2020.6019
 27. Chu CM, Cheng VC, Hung IF, et al; HKU/UCH SARS Study Group. Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings. *Thorax*. 2004; 59(3):252-256.
 28. de Wilde AH, Jochmans D, Posthuma CC, et al. 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*. 2014;58(8):4875-4884.
 29. Al-Tawfiq JA, Al-Homoud AH, Memish ZA. Remdesivir as a possible therapeutic option for the COVID-19. *Travel Med Infect Dis*. Published online March 5, 2020. doi:10.1016/j.tmaid.2020.101615
 30. Wang M, Cao R, Zhang L, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res*. 2020;30(3):269-271.
 31. Furuta Y, Komeno T, Nakamura T. Favipiravir (T-705), a broad spectrum inhibitor of viral RNA polymerase. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci*. 2017;93(7):449-463.
 32. Mentré F, Taburet AM, Guedj J, et al. Dose regimen of favipiravir for Ebola virus disease. *Lancet Infect Dis*. 2015;15(2):150-151.
 33. Arabi YM, Mandourah Y, Al-Hameed F, et al. Saudi Critical Care Trial Group. Corticosteroid therapy for critically ill patients with Middle East respiratory syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;197(6):757-767.
 34. Ni YN, Chen G, Sun J, Liang BM, Liang ZA. The effect of corticosteroids on mortality of patients with influenza pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2019;23(1):99.
 35. Xu X, Han M, Li T, et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. chinaXiv. Preprint posted March 5, 2020. doi:10.12074/202003.00026
 36. Chen L, Xiong J, Bao L, Shi Y. Convalescent plasma as a potential therapy for COVID-19. *Lancet Infect Dis*. 2020;20(4):398-400.

37. Soo YO, Cheng Y, Wong R, et al. Retrospective comparison of convalescent plasma with continuing high-dose methylprednisolone treatment in SARS patients. *Clin Microbiol Infect*. 2004;10(7):676-678.
38. Arabi Y, Balkhy H, Hajeer AH, et al. Feasibility, safety, clinical, and laboratory effects of convalescent plasma therapy for patients with Middle East respiratory syndrome coronavirus infection: a study protocol. *Springerplus*. 2015;4:709.
39. Cao W, Liu X, Bai T, et al. High-dose intravenous immunoglobulin as a therapeutic option for deteriorating patients with coronavirus disease 2019. *Open Forum Infect Dis*. Published online March 21, 2020. doi:10.1093/ofid/ofaa102
40. <http://covid19-druginteractions.org/>
41. https://www.evms.edu/covid-19/medical_information_resources/
42. Walkey AJ, Goligher EC, Del Sorbo L, et al. 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* 2017; 14:S271. Aoyama H, Uchida K, Aoyama K, et al. Assessment of Therapeutic Interventions and Lung Protective Ventilation in Patients With Moderate to Severe Acute Respiratory Distress Syndrome: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *JAMA Netw Open* 2019; 2:e198116.
43. Patel BK, Wolfe KS, Pohlman AS, et al. Effect of Noninvasive Ventilation Delivered by Helmet vs Face Mask on the Rate of Endotracheal Intubation in Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016; 315:2435.
44. Bellani G, Laffey JG, Pham T, et al. Epidemiology, Patterns of Care, and Mortality for Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome in Intensive Care Units in 50 Countries. *JAMA* 2016; 315:788.
45. Umoh NJ, Fan E, Mendez-Tellez PA, et al. Patient and intensive care unit organizational factors associated with low tidal volume ventilation in acute lung injury. *Crit Care Med* 2008; 36:1463.
46. Acute Respiratory Distress Syndrome Network, Brower RG, Matthay MA, et al. 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.
47. de Durante G, del Turco M, Rustichini L, et al. ARDSNet lower tidal volume ventilatory strategy may generate intrinsic positive end-expiratory pressure in patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165:1271.
48. Hough CL, Kallet RH, Ranieri VM, et al. Intrinsic positive end-expiratory pressure in Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Network subjects. *Crit Care Med* 2005; 33:527.
49. de Wit M, Miller KB, Green DA, et al. Ineffective triggering predicts increased duration of mechanical ventilation. *Crit Care Med* 2009; 37:2740.
50. Marcy TW, Marini JJ. Inverse ratio ventilation in ARDS. Rationale and implementation. *Chest* 1991; 100:494
51. Marcy TW. Inverse ratio ventilation. In: *Principles and Practice of Mechanical Ventilation*, Tobin MJ (Ed), McGraw-Hill Inc, New York 1994. p.319.
52. Armstrong BW Jr, MacIntyre NR. Pressure-controlled, inverse ratio ventilation that avoids air trapping in the adult respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 1995; 23:279.
53. Meade MO, Cook DJ, Guyatt GH, et al. 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* 2008; 299:637.
54. Walkey AJ, Del Sorbo L, Hodgson CL, et al. Higher PEEP versus Lower PEEP Strategies for Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome. A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Am Thorac Soc* 201; 14:S297.

SREDSTVA ZA DEZINFEKCIJU RUKU

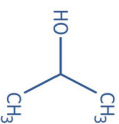
AKTIVNI SASTOJCI SREDSTAVA ZA DEZINFEKCIJU



ETANOL

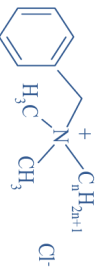


PROPANOL



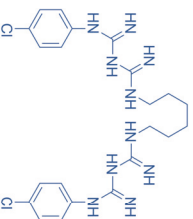
IZOPROPANOL

Sredstva za dezinfekciju na bazi alkohola sadrže **etanol**, **n-propanol** ili **izopropil alkohol** u koncentracijama 60-95%. Smatra se da navedeni alkoholi efikasni protiv virusa korona u koncentracijama 62-71%.



$n=8,10,12,14,16,18$

BENZALKONIUM-CHLORID

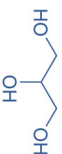


KLORHEKSIDIN

Benzalkonijum-hlorid i **hlorheksidin** veoma su česti sastojci sredstava za dezinfekciju ruku – bezalkoholni dezinficijensi.



VODONIK-PEROKSID



GLICEROL

Vodonik-peroksid (hidrogen) u koncentraciji od 0,5%, djeluje protiv korona virusa. Može se koristiti za dezinfekciju raznih površina, uređaja, rukavica,... Preporuka SZO je da se za dezinfekciju ruku koristi u kombinaciji sa alkoholom, čija je minimalna koncentracija 60%.

Glicerol ima ulogu humektansa – sprečava isušivanje kože.

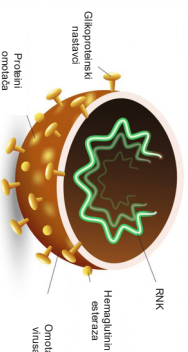


Univerzitet u Banjoj Luci
Medicinski fakultet
Studijski program farmacija



MEHANIZAM DJELOVANJA DEZINFICIJENASA

CORONAVIRUS



GRADJA KORONA VIRUSA:

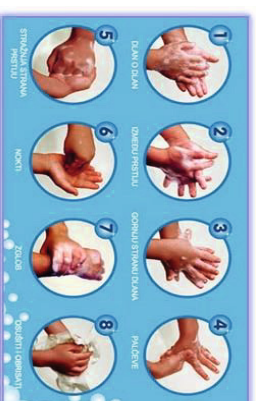
- Nukleokapsid (kapsid + RNK)
- Omotač (dvoslojni lipidni omotač sa proteinima)
- Glikoproteinski nastavci

Antimikrobno dejstvo alkohola zasniva se na denaturaciji proteina, što doводи do razaranja ćelijske membrane bakterija i omotača virusa. Optimalna koncentracija etanola protiv virusa korona jeste 62-71%.

Vodonik-peroksid, produkujući slobodne radikale (aktivni kiseonik), djeluje razarajuće na lipide, genetski materijal, kao i ostale esencijalne komponente koje ulaze u sastav virusa i bakterija.

Benzalkonijum-hlorid i hlorheksidin pokazuju manju efikasnost protiv virusa korona.

PRAVILNO PRANJE RUKU



Pravilno pranje ruku sapunom i toplom vodom u trajanju od minimalno 20 sekundi, predstavlja veoma efikasnu mjeru pri uklanjanju virusa, bakterija i ostalih nečistoća koje se nalaze na rukama.

Budimo odgovorni prema sebi i drugima – dezinfikujmo ruke!

