

# Intenzivno liječenje bolesnika s Covid-19

---

Cindrić, Matej

Master's thesis / Diplomski rad

2022

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:231952>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-08-03**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**  
**MEDICINSKI FAKULTET**

**Matej Cindrić**

# **Intenzivno liječenje bolesnika s Covid-19**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2022.**

Ovaj diplomski rad izrađen je na Zavodu za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivnu medicinu kliničkih struka Kliničkog bolničkog centra Zagreb pod vodstvom izv.prof.dr.sc. Dinka Tonkovića i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2021./2022.

## POPIS I OBJAŠNJENJE KRATICA KORIŠTENIH U RADU

**ABS** - acidobazni status

**ACE-2** – angiotenzin konvertirajući enzim

**APACHE II** – acute physiology and chronic health evaluation

**APTV** – aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme

**ARDS** – akutni respiratorni distress sindrom

**COVID 19** – coronavirus disease 2019

**CO<sub>2</sub>** – ugljični monoksid

**CRP** – C-reaktivni protein

**CRRT** – continuous renal replacement therapy

**ECMO** – extracorporeal membrane oxygenation

**EEG** – elektroencefalogram

**eGFR** – estimated glomerular filtration rate

**FIO<sub>2</sub>** – fraction of inspired oxygen

**HACOR** – heart rate, acidosis, consciousness, oxygenation, respiratory rate

**HFNC** – high flow nasal cannula

**IL** - interleukin

**IV** – intravenski

**JAK** – Janus kinaza

**JIL** – jedinica intenzivnog liječenja

**LPVS** – lung protective ventilation strategy

**NHS** – national health service

**NIPPV** – non-invasive positive pressure ventilation

**NIRS** – non-invasive respiratory support

**NIV** – neinvazivna ventilacija

**NO** – dušični oksid

**O<sub>2</sub>** – kisik

**PaCO<sub>2</sub>** – parcijalni tlak ugljičnog monoksida u arterijskoj krvi

**PaO<sub>2</sub>** – parcijalni tlak kisika u arterijskoj krvi

**PEEP** – positive end expiratory pressure

**PO** – per os

**PPV** – pulse pressure variation

**P-SILI** – patient self-induced lung injury

**PSI** - pneumonia severity indeks

**RASS** – Richmond agitation and sedation scale

**ROX** – respiratory rate – oxygenation – omjer SpO<sub>2</sub>/FIO<sub>2</sub> i broja udisaja u minuti

**SaO<sub>2</sub>** – saturacija arterijske krvi kisikom dobivena plinskom analizom

**SARS-Cov-2** – severe acute respiratory syndrome – coronavirus-2

**SpO<sub>2</sub>** – parcijalni tlak kisika izmjeren pulsnom oskimetrijom

**SVV** – stroke volume variation

**VILI** – ventilator induced lung injury

**Vt** – tidal volume

## Sadržaj

1. SAŽETAK	
2. SUMMARY	
3. UVOD .....	1
4. PATOFIZIOLOGIJA UPALE PLUĆA I HIPOKSEMIJA UZROKOVANA COVID-19 ....	3
5. MONITORING COVID-19 PACIJENATA .....	4
6. KONCEPT TIHE HIPOKSEMIJE .....	6
7. ARDS I RESPIRATORNA PODRŠKA .....	7
7.1. <i>Titracija saturacije kisikom</i> .....	7
8. NEINVAZIVNA RESPIRATORNA PODRŠKA (NIRS).....	9
9. INVAZIVNA MEHANIČKA VENTILACIJA.....	11
9.1. <i>Održavanje dišnog puta u COVID-u</i> .....	11
9.2. <i>Proces intubacije</i> .....	13
9.3. <i>Ventiliranje plućno-protektivnim strategijama</i> .....	13
9.4. <i>Ventiliranje niskim respiracijskim volumenima</i> .....	14
9.5. <i>Ventiliranje ograničenim plato pritiskom</i> .....	15
9.6. <i>Driving pressure (stvarni tlak rastezanja alveola)</i> .....	15
9.7. <i>Titracija PEEP-a</i> .....	15
10. VENTILACIJA U PRONACIJI .....	17
11. REKRUTMENT MANEVRI .....	18
12. PLUĆNI VAZODILATATORI .....	19
13. ECMO.....	20
13.1. <i>Indikacije za ECMO</i> .....	20
13.2. <i>Ventilacija na ECMO</i> .....	20
13.3. <i>Ostala potporna terapija na ECMO</i> .....	21
13.4. <i>Zaključak ECMO</i> .....	21
14. NEUROMUSKULARNA BLOKADA .....	23
15. ANALGOSEDACIJA .....	24
15.1. <i>Kontrola boli</i> .....	24
15.2. <i>Sedacija</i> .....	24
16. ODVAJANJE OD RESPIRATORA .....	26
17. ANTIVIRALNA I IMUNOMODULATORNA TERAPIJA .....	27
17.1. <i>Razumijevanje primjene antiviralne i protuupalne terapije</i> .....	27
17.2. <i>Remdesivir</i> .....	27
17.3. <i>Deksametazon</i> .....	28
17.4. <i>JAK (Janus kinaza) inhibitori</i> .....	29

17.5.	<i>Antagonisti interleukin-6 receptora</i> .....	29
18.	<b>PREVENCIJA TROMBOEMBOLIJSKIH KOMPLIKACIJA</b> .....	30
19.	<b>OŠTEĆENJA DRUGIH ORGANA</b> .....	31
19.1.	<i>Kardiovaskularno oštećenje</i> .....	31
19.2.	<i>Održavanje hemodinamike</i> .....	31
19.3.	<i>Akutno oštećenje bubrega te bubrežna zamjenska terapija</i> .....	33
19.4.	<i>Ekstrakorporalna purifikacija krvi za odstranjivanje upalnih parametara</i> .....	34
20.	<b>ODRŽAVANJE METABOLIZMA</b> .....	35
20.1.	<i>Kontrola glikemije</i> .....	35
21.	<b>INFEKCIJSKE KOMPLIKACIJE</b> .....	36
22.	<b>ZAKLJUČAK</b> .....	37
23.	<b>ZAHVALE</b> .....	39
24.	<b>LITERATURA</b> .....	40
25.	<b>ŽIVOTOPIS</b> .....	50

# 1. SAŽETAK

## Intenzivno liječenje bolesnika s Covid-19

Matej Cindrić

Intenzivno liječenje COVID-19 pacijenata obuhvaća veliki spektar intenzivne medicine. Pregledom novijih znanstvenih radova i metaanaliza napisan je ovaj rad s najvažnijim podacima o modalitetima intenzivnog liječenja teško i kritično teško bolesnih COVID-19 pacijenata. Obuhvaća ponajprije patofiziologiju te oblike upale pluća COVID-a-19 radi boljeg razumijevanja primjene ventilacijskih strategija. Teška upala pluća s ARDS-om zahtijevat će neinvazivne respiratorne podrške (HFNC i NIV) ili vrlo vjerojatnije invazivnu mehaničku ventilaciju. Od neinvazivne respiratorne podrške više se pažnje pridodaje HFNC-u iako obje tehnike i HFNC i NIV imaju svoje prednosti i nedostatke. Invazivna mehanička ventilacija mora biti jasno prilagođena i titrirana pacijentima s obzirom na njihovo upalno stanje u plućima. Iako se u početku mislilo da je COVID-19 ARDS jednak kao i ARDS svake druge etiologije, nisu svi pacijenti jednaki te predstavljaju jednu vrlo heterogenu skupinu bolesnika s posebnim osvrtom na liječenje L i H tipa pneumonije. Odluka o intubaciji, iako se čini jednostavna, potrebno ju je donijeti proaktivno kako bi se spriječilo pacijentom samonaneseno oštećenje pluća (P-SILI). Pored ventiliranja plućno protektivnim strategijama, bitno je pacijente položiti u pronacijski položaj tijekom većine dana s obzirom da ono donosi vrlo značajna poboljšanja preživljenja. Primjena antiviralnih lijekova poput remdesivira u zadnjim metaanalizama ne donosi obećavajuće rezultate, ali primjena kortikosteroida zajedno s remdesivirom pokazuje značajno smanjenje mortaliteta. Isto tako nije isto primjenjuje li se deksametazon ili metilprednizolom s obzirom da posljednji bolje prodire u pluća te pokazuje još niži mortalitet od klasičnog deksametazona. Isto tako primjena JAK inhibitora i antagonista IL-6 receptora pokazuje značajno smanjenje mortaliteta i progresije na mehaničku ventilaciju. S obzirom da je COVID-19 protrombogena bolest preporuča se profilaktična primjena antikoagulantne terapije. Potrebno je praćenje srčane i renalne funkcije s obzirom da su to druga dva najpogođenija organa u COVID-u-19, pored upale pluća. Svaki pacijent mora biti pravilno analgosediran, dok je primjena neuromuskularne blokade ograničena. Za najteže, ali mlađe pacijente rezerviran je ECMO i „ultra protektivna“ ventilacija pluća.

Ključne riječi: COVID-19, intenzivno liječenje



## 2. SUMMARY

### Critical care treatment of patients with Covid-19

Matej Cindrić

Critical care treatment of COVID-19 patients comprises a broad spectrum of intensive care medicine. This paper was written after searching for newest research papers and meta-analyses containing most updated data about modalities of intensive care and care of critically ill COVID-19 patients. First of all it includes pathophysiology and types of COVID pneumonias for better understanding ventilation strategies. Severe pneumonia with ARDS will require non-invasive respiratory support (HFNC and NIV) or most likely invasive mechanical ventilation. While talking about non-invasive respiratory support more attention is added to HFNC although both techniques NIV and HFNC have their advantages and disadvantages. Invasive mechanical ventilation must be clearly tapered and titrated to patients considering their inflammatory condition in the lungs. Although at the beginning it was thought that COVID-19 ARDS was the same as ARDS of any other etiology, not all patients are equal and they present a very heterogeneous group of patients with a special consideration on treatment of L and H types of pneumonias. Intubation decision, although seemed simple, must be made proactively so to prevent patient self-inflicted lung injury (P-SILI). Except lung protective ventilation strategies, it is important to prone position the patients throughout most of the day considering it benefits a very significant survival improvement. In latest meta-analyses application of antiviral medication such as remdesivir does not bring promising results, but application of corticosteroids along with remdesivir shows a significant mortality reduction. Also it is not the same whether dexamethasone or methylprednisolone is applied since the last one penetrates the lungs more efficiently and hence has an even lower mortality rate than dexamethasone. Also application of JAK inhibitors and IL-6 receptor antagonists shows significant reduction in mortality and progression to mechanical ventilation.

Considering COVID-19 is a prothrombotic disease a prophylactic dose of anticoagulation medication is recommended. Cardiac and renal function monitoring is needed since they are the second two most affected organs in COVID-19, besides pneumonia. Every patient must be properly analgesedated, while application of neuromuscular blockade is limited. For the most severe, but younger patients ECMO with its „ultra lung-protective“ ventilation is reserved.

Keywords: COVID-19, critical care

### 3. UVOD

U pandemiji SARS-Cov-2 virusom zdravstveni sustavi bili su suočeni izazovima koji su testirali znanje i granice intenzivne medicine. Iako samo mali postotak pacijenata razvije teški oblik bolesti, problem nastaje što taj mali postotak od velikog broja zaraženih pacijenata dovodi do prevelikog broja teško bolesnih pacijenata. Tu se uglavnom misli da zdravstveni sustav nije pripremljen da primi toliko teško bolesnih pacijenata u kratkom vremenu. Iz tog razloga intenzivna medicina se suočila s time da mora adekvatno osigurati skrb svima onima koji to zatrebaju, odnosno mora razlučiti pacijente koji će uopće biti primljeni u jedinicu intenzivnog liječenja. Isto tako bitno je prepoznati trenutak i kada bi pacijent trebao biti otpušten iz jedinice intenzivnog liječenja, kako bi se oslobodilo mjesto sljedećem pacijentu (1).

Postoji 5 mogućih stadija COVID-19 bolesti. Asimptomatski stadij. Zatim blagi stadij, koji razvija kašalj i vrućicu, ali ne i dispneju. Umjereni oblik bolesti zahvaća donji respiratorni sustav, ali je SpO<sub>2</sub> >94%. I zadnje postoje teški i kritično teški oblici bolesti (2,3).

Teški oblik COVID-19 pneumonije razvije se u oko 14% zaraženih. Pogoršanje simptoma desi se otprilike 7 dana nakon početka bolesti. Najčešći simptom je dispneja koja obično bude praćena hipoksemijom (SpO<sub>2</sub> <94%). Također su tahipnoični >30 udisaja/minuti. Pacijenti s teškim oblikom zahtijevaju nadomjestni kisik i trebali bi biti pažljivo praćeni zbog rizika od pogoršanja respiratornog statusa jer neki pacijenti mogu progredirati u ARDS (2–5).

Zatim postoje kritično teški oblici COVID-a-19, a to su pacijenti s ARDS-om, šokom te multiorganskom disfunkcijom i zatajenjem (2,3). Može se prezentirati srčanom disfunkcijom, pretjeranim inflamatornim odgovorom i/ili egzacerbacijom podležećih komorbiditeta. Pored plućne bolesti, ovi pacijenti mogu doživjeti i hepatalnu, renalnu, CNS, ili trombotsku komplikaciju bolesti. Ovakvi pacijenti zahtijevaju mjesto u jedinici intenzivnog liječenja uz svu hemodinamsku i respiratornu potporu, imunomodulatornu terapiju, antimikrobnu terapiju i ostalu suportivnu terapiju (1,2,6–16).

Najveći rizik od teških oblika bolesti imaju stariji od 60 godina s komorbiditetima poput dijabetesa, pretilosti, kronične bubrežne bolesti, hipertenzije, srčane bolesti i kronične plućne bolesti (17,18).

U ovom radu raspravlja se o svim aspektima intenzivnog liječenja teško i kritično teško bolesnih pacijenata, suportivnoj i ostaloj terapiji te modalitetima liječenja u jedinicama intenzivnog liječenja.

#### **4. PATOFIZIOLOGIJA UPALE PLUĆA I HIPOKSEMIJA UZROKOVANA COVID-19**

Virusna pneumonija uzrokovana SARS-Cov-2 virusom uzrokuje intersticijsku pneumoniju koja na slikovnim pretragama daje nespecifična bilateralna zasjenjenja poput mljevenog stakla s ili bez konsolidacije (19). Posljedica takve plućne bolesti je ujedno i glavna karakteristika COVID-19, a to je hipoksemija (4). Postoje različiti mehanizmi hipoksemije no najvažniji od svih je ventilacijsko-perfuzijski nesklad koji je posljedica perfuzije onih regija pluća koja su lošije ventilirana. Dva su oblika COVID-19 pneumonije opisana: L tip (eng. Low elastance) te H tip (eng. High elastance) ovisno o popustljivosti pluća, odnosno njihovoj elastičnosti. Naime u klasičnom ARDS-u uzrokovanom ne-COVID-19 bolestima popustljivost pluća je niska, dok u COVID-19 pneumoniji ona može biti i visoka i niska. To je bitno prepoznati jer se ta dva oblika pneumonije različito liječe. Iz toga proizlazi da pored radioloških pretraga, sam odgovor na terapiju kisikom nam može razlučiti o kojem je fenotipu riječ. U L fenotipu gdje postoji visoka popustljivost pluća dodatak kisika povećanjem  $FIO_2$  može dovesti do zadovoljavajućih saturacija, dok pribjegavanje mehaničkoj ventilaciji, a pogotovo visokim vrijednostima PEEP-a povećava rizik od jatrogenog oštećenja pluća. Suprotno tome H fenotipu koji ima nisku popustljivost pluća, baš kao i u klasičnom obliku ARDS-a, često sama oksigenoterapija neće biti dovoljna te se u tim slučajevima pribjegava ranijoj mehaničkoj ventilaciji (1,4,20,21). Kasnije će ova saznanja biti bitna kod primjene neinvazivne te invazivne ventilacije. Kako upala pluća napreduje, smanjuje se količina zraka u plućima, odnosno povećava se količina intersticijskog i alveolarnog edema, pluća postaju teža te L tip pneumonije s visokom popustljivošću prelazi u H tip pneumonije s niskom popustljivošću, analogno klasičnom ARDS-u (21).

## 5. MONITORING COVID-19 PACIJENATA

Dva glavna načina mjerenja oksigenacije u arterijskoj krvi je putem pulsne oksimetrije kojom dobijemo  $SpO_2$  te acidobaznog statusa (ABS) kojim se dobije  $SaO_2$ . Treba imati na umu da pulsna oksimetrija daje samo procjenu saturacije arterijske krvi kisikom. Da bismo dobili stvarnu saturaciju arterijske krvi kisikom moramo napraviti analizu acidobaznog statusa iz arterijske krvi. Iz saturacije krvi putem pulsne oksimetrije ( $SpO_2$ ) možemo procijeniti vrijednost  $PaO_2$  poznavajući oksihemoglobin disocijacijsku krivulju. U slučajevima poput COVID-19 pneumonije kada je oštećenje pluća značajno,  $PaO_2$  može pasti na strme dijelove hemoglobin disocijacijske krivulje gdje male promjene u  $PaO_2$  dovode do velikih promjena u mjerenoj saturaciji, čineći pulsnu oksimetriju nepouzdanom, odnosno zahtijeva višeminutno praćenje (4).

Zabilježeno je također da pulsna oksimetrija u kritično bolesnih COVID-19 pacijenata daje niže vrijednosti nego analiza acidobaznog statusa. Više hipoteza pokušava objasniti ovaj fenomen. Pulsna oksimetrija, kao što i naziv govori, ovisi o pulsatilnosti arteriole jer time isključuje odnosno zanemaruje signal koji bilježi i iz kapilara, venula i drugih mekih tkiva. Stoga sva stanja koja dovode do smanjenja pulsatilnosti arteriole ili do povećanja pulsatilnosti venule dovesti će do lažno nižih saturacija izmjerenih pulsnom oksimetrijom. U COVID-19 kritično bolesnih pacijenata kod kojih postoji hipotenzija, kod kojih se koriste vazokonstriktori, pacijenti koji boluju od periferne vaskularne bolesti poput dijabetesa ili Raynaudovog fenomena imat će oslabljenu pulsaciju arteriola i time slabiju detekciju pulsom oksimetrom. S druge strane tkivna hipoksija, kao česta pojava u COVID-u-19, može dovesti do dilatacija arteriola i posljedičnih pulsacija venula što će pulsni oksimetar očitavati te time doprinosti lažno nižim vrijednostima  $SpO_2$  (4,22).

National health service (NHS) kaže: „Osim ako postoje razlozi za sumnjati na retenciju  $CO_2$ , arterijski putevi/analize plinova nisu potrebni te pacijenti mogu biti monitorirani putem pulsne oksimetrije s pouzdanošću“ (23).

U istraživanju na teško bolesnim COVID-19 pacijentima  $SpO_2$  je u prosjeku bila nižih vrijednosti od  $SaO_2$ , ali unutar prihvatljivih granica. Doduše upozoravaju da je manji problem prepoznati pacijenta s lažno nižim  $SpO_2$  te ga primiti u bolnicu/jedinicu intenzivnog liječenja, nego otpustiti pacijenta iz jedinice intenzivnog liječenja temeljem samo nalaza pulsne oksimetrije. Također smatraju da pulsna oksimetrija ima svoje prednosti kontinuiranog monitoringa, ali ju treba koristiti s oprezom u teško bolesnih COVID-19 pacijenata. U ovom

istraživanju sva SpO<sub>2</sub> i SaO<sub>2</sub> mjerenja su bila  $\geq 91\%$ , a s obzirom da je opće poznato da se pouzdanost pulsne oksimetrije smanjuje što su niže izmjerene SpO<sub>2</sub> vrijednosti, osobito  $< 80\%$ , iz toga slijedi da je u takvih pacijenata potrebno izmjeriti SaO<sub>2</sub> (24,25).

## 6. KONCEPT TIHE HIPOKSEMIJE

Uvideno je da mnogi pacijenti s niskim saturacijama nisu doživljavali simptome dispneje, a neki ni prikladnu respiratornu reakciju. Da bi se javio odgovor respiracijskog centra za disanje  $\text{PaO}_2$  mora pasti na vrijednosti  $<60\text{mmHg}$ . Međutim odgovor respiracije i osjećaj dispneje jako je ovisan o  $\text{PaCO}_2$  te bi on trebao iznositi  $>39\text{mmHg}$  da bi izazvao respiracijski odgovor. Postojali su mnogi pacijenti koji su imali  $\text{PaO}_2 <60\text{mmHg}$  i  $\text{PaCO}_2 >39\text{mmHg}$ , bez simptoma dispneje: takve pacijente bi klasificirali kao tzv. „tiha hipoksemija“ (25,26). Razlozi takvog odgovora respiratornog centra su mnogi, neki i dalje nerazjašnjeni. Odgovor ventilacije pluća na hipoksiju lošiji je u starijih i u dijabetičara. S obzirom da je velik broj pacijenata u intenzivnoj zapravo stariji od 60 godina te s obzirom da je dijabetes jedan od glavnih komorbiditeta to objašnjava velike brojeve slučajeva tzv. „tihe hipoksemije“ (4,18,25).

Isto tako, pacijenti koji hiperventiliraju razviju pad  $\text{PaCO}_2$  čime smanjuju respiracijski odgovor na hipoksiju. Iz svega navedenog možemo zaključiti da nam sami podatak o  $\text{SaO}_2$  nije dovoljan, već nam je uz to potreban i  $\text{PaCO}_2$  kako bi se mogle donositi procjene respiratornog zatajenja (4).

## 7. ARDS I RESPIRATORNA PODRŠKA

Berlinska definicija ARDS-a je akutni nastanak hipoksemije s  $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2 \leq 300$  mmHg u ventiliranog pacijenta s PEEP-om od najmanje 5 cmH<sub>2</sub>O i bilateralnim plućnim infiltratima koji nisu objašnjeni srčanim zatajenjem ili volumnim preopterećenjem. Berlinska definicija ARDS-a klasificira na blagi ( $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2 \leq 300, >200$ ), umjereni ( $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2 \leq 200, >100$ ) i teški ( $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2 \leq 100$ ) (27).

Većina COVID-19 pacijenata je zadovoljavala kriterije klasičnog ARDS-a, no postoje iznimke. Glavna razlika između tipičnog ARDS-a koji je imao nisku plućnu popustljivost je to što su neki pacijenti imali relativno visoku plućnu popustljivost (4,21).

ARDS u COVID-u-19 posljedica je ventilacijsko perfuzijskog nesklada ili šanta te uglavnom zahtijeva mehaničku ventilaciju (5).

Pacijenti s pneumonijom se prezentiraju s različitim stupnjevima hipoksemije i respiratornog zatajenja koji zahtijevaju respiratornu podršku. Ona može biti invazivna ili neinvazivna.

### *7.1. Titracija saturacije kisikom*

Idealna saturacija kisikom u COVID-19 pacijenata još uvijek nije poznata. Ona se deducirala između krajnosti konzervativne i liberalne terapije kisikom. Istraživanja na ne-COVID pacijentima u ARDS-u koja su su primjenjivala konzervativnu terapiju kisikom (ciljne saturacije 88-92%,  $\text{PaO}_2$  55-70mmHg, 7,3-9.3kPa) pokazale su povećani mortalitet za razliku od manje konzervativnih terapija (28). S druge strane istraživanja na kritično bolesnim ne-COVID-19 pacijentima koja su primjenjivala liberalnu terapiju kisikom ( $\text{SpO}_2 > 96\%$ ,  $\text{PaO}_2$  90-105mmHg, 12-14kPa) također su pokazala povećani mortalitet u usporedbi s više konzervativnijim terapijama kisikom (29).

Stoga su iz takvih istraživanja napisane preporuke za titraciju kisika u COVID-19 pacijenata s ARDS-om. Smjernice preporučaju ciljne saturacije 92-96% (1,30). Iz takvih istraživanja su pokrenute studije koje su željele potvrditi prethodne hipoteze specifično na COVID-19 pacijentima. Pa su tako trenutni rezultati da nema statističke značajne razlike u mortalitetu između liberalne i konzervativne grupe. Jedino rezultati pokazuju značajno viši postotak živih dana bez potrebne životne potpore u grupi liječenoj konzervativnim terapijama kisikom (31). Doduše takva činjenica je ograničena istraživanjem koje je pokazalo veći rizik od



mezenterijalne ishemije, ali i mortaliteta u grupi liječenoj konzervativnim terapijama kisika. Treba napomenuti da rezultati tog istraživanja nisu statistički značajni (28). Iz svega navedenog sva istraživanja i smjernice slažu se u jednome, a to je titriranje saturacija 92-96% (1,31,32).

## 8. NEINVAZIVNA RESPIRATORNA PODRŠKA (NIRS)

Neinvazivne respiratorne podrške koje se preporučaju u COVID-19 pacijenata s akutnim hipoksemičnim respiratornim zatajenjem unatoč konvencionalnoj terapiji kisikom su HFNC (high flow nasal cannula) te NIV (NIPPV) (5). Terapija neinvazivnom ventilacijom se može pokušati u respiratornom zatajenju maksimalno do blagog oblika ARDS-a ( $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2 > 200$  mmHg), dok će svaki teži oblik respiratornog distresa zahtijevati mehaničku ventilaciju (33).

Jedna od prvih metaanaliza koje su uspoređivale HFNC i NIV specifično u COVID-19 pacijenata došli su do sljedećih rezultata: „HFNC je značajno bolji od NIV-a što se tiče smrtnosti 28. dana, dugotrajnosti bolničkog liječenja i oksigenacijskom indeksu ( $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$  omjer) nakon 24h. Doduše usporedba HFNC-a i NIV-a nije pokazala statistički značajne rezultate u incidenciji potreba za mehaničkom ventilacijom, broju smrtnih slučajeva (bez vremenskog ograničenja) i duljini liječenja u JIL-u. NIV je bio superiorniji jedino u danima potrebnim bez respiratora. Oboje HFNC i NIV su značajno smanjili smrtnost i poboljšali prognozu pacijenata“ (34).

Nedostaci NIV-a bili su brzo otkriveni: protok kisika sa standardnom opremom nije veći od 15L/min, a  $\text{FIO}_2$  je često nestabilan (35). U suprotnosti HFNC može isporučiti ovlaženi zrak protocima do 70L/min (36), može bolje „isprati“ mrtvi prostor gornjeg dijela respiratornog sustava nego NIV, može reducirati napor disanja, a i pacijenti bolje toleriraju HFNC što omogućava njegovo kontinuirano korištenje tijekom dužeg vremena (5,37,38). Iako NIPPV (NIV) omogućava isporuku visokih tlakova te time održavanje PEEP-a putem čvrsto prijanjajućih maski, njegov nedostatak je u tome što je otežano čišćenje sekrecije. Suprotno NIPPV-u, HFNC uspijeva održavati čišćenje sekrecije (32). Unatoč svim prednostima HFNC-a, preveliko oslanjanje na tu tehniku može odgoditi intubaciju i povećati smrtnost (39). Također WHO je upozorila da tehnika HFNC-a omogućava stvaranje aerosola i širenje kapljica te olakšava prijenos infekcije na zdravstvene radnike, ali u ovoj metaanalizi raspravljaju kako je taj rizik zanemariv te da može samo natjerati zdravstvene radnike da pripaze više kada koriste HFNC (34). U jednom istraživanju se slažu s činjenicom da je rizik zaraze mali prilikom korištenja HFNC-a, međutim on se drastično povećava u slučajevima kada dolazi do diskonekcije HFNC uređaja (40). S obzirom da (5) smatraju da se u realnom svijetu diskonekcija dešava često, zdravstveni radnici mogu biti značajno izloženi zarazi. Nazalne kanile moraju biti pravilno plasirane (kompletno umetnute u nosnice), sigurno

učvršćene elastičnom vrpcom oko glave pacijenta te preko HFNC-a treba staviti kiruršku masku (41).

Za pacijente s perzistentnom hipoksemijom koji zahtijevaju kisik na HFNC, a u kojih endotrahealna intubacija nije indicirana preporuča se pokušaj perioda položaja pacijenta u pronaciji u budnom stanju. Pronacija od minimalno 6h/dnevno smanjila je rizik od intubacije za 64%. Također, što je duže trajanje pronacije to se više smanjio rizik, pa tako pronacija od  $\geq 16$ h/dnevno smanjuje rizik od intubacije za 92%. Pronacija u budnom stanju smanjila je smrtnost tek pri trajanju od minimalno 8h/dnevno, a ona se smanjivala i do 92% za pronaciju  $\geq 16$ h/dnevno (42).

HFNC oblik respiratorne podrške ima zadovoljavajuće učinke u L tipu pneumonije, no bitno je praćenje oscilacija inspiratornog ezofagealnog tlaka ili oscilacija centralnog venskog pritiska ili kliničkog pogoršanja respiratornog napora. U slučaju da te oscilacije tlakova postanu prevelike ( $>15\text{cmH}_2\text{O}$ ) što upućuje na normalnu respiratornu reakciju na hipoksemiju kada se povećavaju respiracijski volumeni, postoji povećani rizik od pacijentom-samonanesenog oštećenja pluća (P-SILI). Tada treba razmatrati o započinjanju invazivne mehaničke ventilacije (20,21,43).

Isto može biti prihvatljivo i za trudnice, mogu se pokušati lijevi lateralni dekubitalni položaj ili položaj u potpunoj pronaciji. Mnogi pacijenti ne toleriraju pronaciju u budnom stanju te se neuspjeh penje sve do 63%. Ne preporuča se pronacija u budnom stanju kao pokušaj spasonosne terapije za refrakternu hipoksemiju kako bi se odgodila intubacija u pacijenata koji inače zadovoljavaju kriterije intubacije i mehaničke ventilacije. Pronacija u budnom stanju može biti nepraktična u pacijenata sa spinalnom nestabilnosti, facijalnim ili pelvičnim frakturama te nestabilnim zidom prsnog koša. Pronacija u budnom stanju bi se trebala provoditi s oprezom u pacijenata s konfuzijom, delirijem, hemodinamskim nestabilnostima, recentnom abdominalnom operacijom, mučninom te povraćanjem (1).

## 9. INVAZIVNA MEHANIČKA VENTILACIJA

### 9.1. Održavanje dišnog puta u COVID-u

Prosudivanje trenutka započinjanja mehaničke ventilacije isto je bitno. Naravno ako hipoksemija i hiperkapnija perzistiraju unatoč HFNC-u/NIV-u treba započeti mehaničku ventilaciju. Isto tako svaki pacijent s mučninom, povraćanjem ili letargijom odnosno stanjem u kojem sam sebi ne može zaštititi dišni put indicirana je intubacija. Naglašava se da se odluka o intubaciji treba donijeti proaktivno, odnosno da se ne odgađa do trenutka kada je kasno ili kada ćemo morati izvoditi hitnu intubaciju (1,5).

Preporuča se intubirati svakog pacijenta s povećanim naporom disanja, brojem udaha >30/minuti,  $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2 < 200\text{mmHg}$  te s  $\text{FIO}_2 > 50\%$  (18).

S obzirom da pacijenti većinom najprije prime neinvazivnu ventilacijsku podršku, razvila su se pitanja kada s njih prijeći na invazivnu mehaničku ventilaciju. Postoje dvije skale koje predviđaju neuspjeh NIRS-a, to su HACOR skala i ROX indeks. HACOR skala (tablica 1) se procjenjuje 1h nakon početka NIV-a te ako je skor >5, pravovremena intubacija bi mogla smanjiti mortalitet. ROX indeks (tablica 2) je omjer  $\text{SpO}_2/\text{FIO}_2$  i broja udisaja u minuti (RR). On se kontinuirano evaluira tijekom korištenja HFNC-a te predviđaju njegov terapijski neuspjeh. Pacijenti s ROX indeksom <2,85 nakon 2h, <3,47 nakon 6h te <3,85 nakon 12h terapije HFNC-om su pod visokim rizikom neuspjeha HFNC-a te se preporuča intubacija (5,32).

**Tablica 1**  
Računanje HACOR skora

HACOR skor				
Broj otkucaja/min	pH	GCS	PaO <sub>2</sub> /FIO <sub>2</sub> omjer	RR (broj udisaja u minuti)
≤120 (0)	≥7,35 (0)	15 (0)	>201 (0)	≤30 (0)
≥ 121 (1)	7,3-7,34 (2)	13-14 (2)	176-200 (2)	31-35 (1)
	7,25-7,29 (3)	11-12 (5)	151-175 (3)	36-40 (2)
	<7,25 (4)	≤10 (10)	126-150 (4)	41-45 (3)
			101-125 (5)	≥46 (4)
			≤100 (6)	
Ako nakon 1h >5 → intubacija				

**Tablica 2**  
Računanje ROX indeksa

$ROX = \frac{SpO_2/FIO_2}{RR}$		
2h	6h	12h
<2,85	<3,47	<3,85
Indicirana intubacija		

Postoji originalno istraživanje koje dokazuje da je dulji period između HFNC-a/NIV-a i mehaničke ventilacije, zajedno s povišenim APACHE II i PSI skorovima povezano s višim mortalitetom. Drugim riječima, kada bi period od HFNC-a/NIV-a do mehaničke ventilacije bio <50h, zajedno sa APACHE II skorom <10 i PSI skorom <100, mortalitet bi se snizio na manje od 60%. Iz istraživanja preporučuju da se u prognoziranju vremena intubacije koriste APACHE II skor (koji reprezentira stanje multiplih organa) i PSI skor (koji reprezentira plućno upalno stanje) (44).

Procjena vremena intubacije moguće je i praćenjem oscilacije inspiratornog pleuralnog tlaka. Ono se može pratiti preko centralnog venskog tlaka ili inspiratornog ezofagealnog tlaka.

Pacijenti koji postanu dispnoični mogu razviti veliki nagon za disanje s velikim respiratornim volumenima što će rezultirati velikim oscilacijama inspiratornog pleuralnog tlaka. U slučaju da te oscilacije tlakova postanu prevelike ( $>15\text{cmH}_2\text{O}$ ) postoji povećani rizik od oštećenja pluća te se preporuča intubacija (20,21,43).

## **9.2. Proces intubacije**

Teška COVID-19 pneumonija uzrokovat će ARDS te će zahtjevati invazivnu mehaničku ventilaciju. Endotrahealna intubacija bi trebala biti izvršena od strane iskusnog kliničara te uz korištenje videolaringoskopije zbog visokog rizika od prijenosa zaraze za vrijeme intubacije. Također potrebna je puna zaštitna oprema koja se ne smije zanemariti čak ni u hitnim stanjima (5,18,30,45).

Pacijenta treba preoksigenirati 100% kisikom tijekom 3-5 minuta. Mogu se primjeniti apnoična oksigenacija koja koristi non-rebreather (balon za ventilaciju bez ponovnog udisanja) masku 15L/min zajedno s nazalnim kanilama 15L/min te se time smanjuje rizik od hipoksemije za vrijeme intubacije (46,47). Ako je otkriven šant, onda se može koristiti apnoični CPAP rekrutment postupak. Ona se izvodi s bag-valve mask (balon za ventilaciju s maskom i valvulom) 15L/min te PEEP-om  $10\text{cmH}_2\text{O}$  (5,48,49).

Propofol je najčešći anestetik koji se koristi za intubaciju. Ali s obzirom na relativno čestu pojavu hipotenzije postoje i drugi anestetici koji se mogu koristiti. Preporučaju se etomidat ili ketamin s niskim dozama midazolama (50). Midazolam se može koristiti u vrlo anksioznih pacijenata. U pacijenata s nestabilnom hemodinamikom može se koristiti etomidat u malim dozama, ali on bi se trebao izbjegavati u slučajevima teške adrenalne insuficijencije (50,51). Ketamin se preporuča u pacijenata s visokim rizikom kardiovaskularne nestabilnosti. Što se tiče neuromuskularne blokade, preporuča se rokuronij s obzirom na svoj brz učinak s malo neželjenih učinaka (50,52).

## **9.3. Ventiliranje plućno-protektivnim strategijama**

Jednom kada su intubirani, pacijenti moraju biti ventilirani strategijama koje čuvaju pluća (LPVS- lung protective ventilation strategy). Dakle to je ventilacija koja smanjuje

hiperinflaciju ranjivih alveola, sprječava atelektotraumom (otvaranje-zatvaranje alveola) te minimizira upalni odgovor povezan s mehaničkom ventilacijom (32).

#### **9.4. Ventiliranje niskim respiracijskim volumenima**

Za početak to znači da moraju biti ventilirani niskim respiracijskim volumenima ( $V_t$ ) 6-9mL/kg predviđene tjelesne težine (21) ili 4-8mL/kg predviđene tjelesne težine (53,54). Predviđena tjelesna težina se računa prema tablici 3 (53). Korištenje nižih respiracijskih volumena ( $V_t$ ) rezultira kontroliranom hipoventilacijom ili dopuštenom hiperkapnijom koja može dovesti do hiperkapnijske acidoze (33). Neka istraživanja ukazuju da hiperkapnijska acidoza ima dobrotvorne učinke i da sprječava nastanak oštećenja pluća, dok druga istraživanja ukazuju na njen štetni učinak na epitelnu i endotelnu barijernu funkciju, plućni edem, urođenu imunost i da je povezana s lošijim ishodom. U svakom slučaju, blaga hiperkapnija je opravdana jer je ona „mala cijena“ u usporedbi s plućno-protektivnom ventilacijom niskim respiracijskim volumenima (32,55). S druge strane teška hiperkapnijska acidoza uzrokuje cor pulmonale i povezana je s većom smrtnosti (56). Dokle god se pH može održavati  $>7,25$ , a  $\text{PaCO}_2 < 60$  mmHg hiperkapnija je dopuštena (32,53). Ako je potrebno broj udisaja se može povećati i do 30 x/minuti kako bi se kompenzirala hiperkapnijska acidoza (57).

**Tablica 3**  
Računanje predviđene tjelesne težine

Predviđena tjelesna težina	
Muškarci	Žene
$50 + 0.91[\text{visina (cm)} - 152.4]$	$45.5 + 0.91[\text{visina(cm)} - 152.4]$

Mehanička ventilacija ima cilj održavati adekvatnu oksigenaciju što radi putem PEEP-a i  $\text{FIO}_2$  te otplavljivati  $\text{CO}_2$  što radi preko respiracijskih volumena ( $V_t$ ) (32). Titracija PEEP-a će biti kasnije objašnjena u tekstu. Što se tiče  $\text{FIO}_2$ , on se kod mehanički ventiliranih može povisivati bez granica, ali ograničenje stoji u jednome, a to je toksičnost uzrokovana radikalima kisika. Kod zdravih pluća, toksične vrijednosti  $\text{FIO}_2$  se postižu već pri vrijednostima 0.5-0.6, dok su pluća u upali i ARDS-u još više susceptibilna (32,58). Na kraju,

respiracijski volumeni ( $V_t$ ) u cilju plućno-protektivne ventilacije su niski i time se dopušta hiperkapnija, kao što je ranije napisano u tekstu.

### ***9.5. Ventiliranje ograničenim plato pritiskom***

Plato pritisak trebao biti  $<30\text{cmH}_2\text{O}$  (5,32,53,59). Korištenje nižih vrijednosti  $V_t$ -a i nižih vrijednosti platoa pritiska spriječile su prekomjernu alveolarnu distenziju i potencijalni VILI (ventilator induced lung injury) (45).

### ***9.6. Driving pressure (stvarni tlak rastezanja alveola)***

Driving pressure (stvarni tlak rastezanja alveola) koji se definira kao razlika između plato pritiska i PEEP-a bi trebao biti  $<15\text{cmH}_2\text{O}$ . On je zapravo procjena respiracijskog volumena ( $V_t$ ) prilagođenog plućnoj popustljivosti (32). Driving pressure (stvarni tlak rastezanja alveola)  $<15\text{cmH}_2\text{O}$  je onaj s najpovoljnijim ishodom u ARDS-u, vjerojatno kroz učinke manje alveolarne distenzije (60). S obzirom da postoje istraživanja koja upućuju na to da nije PEEP samo taj koji je bitan u protekciji pluća, već je bitan, a možda čak i važniji driving pressure (stvarni tlak rastezanja alveola) (61). Naime što je niži driving pressure to je i niži rizik od oštećenja pluća respiratorom (VILI), odnosno niža je i smrtnost (33). Driving pressure (stvarni tlak rastezanja alveola) može biti teško izmjeriti u pacijenata koji spontano dišu jer se negativni pleuralni pritisak nadodaje na distendirajući pritisak preko alveola (32).

### ***9.7. Titracija PEEP-a***

Titracija PEEP-a je isto tako bitna, ali je i vrlo dinamična. PEEP je ključan u prevenciji VILI-a, važan je u otvaranju atelektatičnih dijelova pluća, povećava funkcionalni rezidualni kapacitet, prevenira atelektotraumu (otvaranje-zatvaranje alveola), smanjuje frakciju šanta i dopušta redukciju na manje toksične  $\text{FIO}_2$  dok istovremeno održava adekvatne saturacije kisikom (32,33,53,62). Doduše korisnost PEEP-a na poboljšanje oksigenacije i smanjenje smrtnosti ima to veće značenje što je teži oblik ARDS-a (62).



U početnim oblicima COVID-19 pneumonije dok je plućna popustljivost velika (L tip pneumonije), pacijenta ćemo ventilirati nižim vrijednostima PEEP-a. Dakle za takav blagi oblik ARDS-a ( $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$  200-300mmHg) vrijednosti PEEP-a koje bi se koristile su 5-10  $\text{cmH}_2\text{O}$  (5,21,62).

Ako upala pluća progredira do umjerenog i težeg oblika ARDS-a, popustljivost pluća će padati (H tip pneumonije). Takve pacijente ćemo morati ventilirati višim vrijednostima PEEP-a. Dakle umjereni ARDS ( $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$  100-200mmHg) ćemo ventilirati PEEP-om 10-15 $\text{cmH}_2\text{O}$ . Isto tako teški oblik ARDS-a ( $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2 < 100\text{mmHg}$ ) ćemo ventilirati PEEP-om 15-20  $\text{cmH}_2\text{O}$  (5,21,62). Umjereni i teški ARDS u COVID-19 su analogni klasičnom obliku ARDS-a, za razliku od blagog oblika COVID-19 ARDS-a (57).

Treba imati na umu da kako povisujemo PEEP, a s obzirom da plato pritisak mora ostati  $< 30$   $\text{cmH}_2\text{O}$ , onda će se sukladno tome i smanjivati vrijednost driving pressure (stvarnog tlaka rastezanja alveola) (jer on mora ostati  $< 15$   $\text{cmH}_2\text{O}$ ). Upravo taj podatak o smanjivanju vrijednosti driving pressure (stvarnog tlaka rastezanja alveola), uz istovremeno povećanje PEEP-a dokazao je smanjeni mortalitet (61).

Primjena „ispravne količine“ PEEP-a tema je rasprave već desetljećima. Iako ne postoji standard što se misli pod visokim PEEP-om, konvencionalni prag je  $> 10$   $\text{cm H}_2\text{O}$ . Kod konvencionalnog ARDS-a u ne-COVID-19 pacijenata plućna popustljivost je zapravo niska te se u početku očekivalo da će i ARDS uzrokovan COVID-om-19 biti jednaki. H tip COVID-19 pacijenti s ARDS-om se jesu prezentirali niskom popustljivošću pluća te su u njih visoke vrijednosti PEEP-a bile korisne. Doduše, u L tip COVID-19 pacijenata s ARDS-om plućna popustljivost je bila normalna te u takvih pacijenata primjena viših vrijednosti PEEP-a može kompromitirati hemodinamiku i kardiovaskularnu funkciju (21). Ovo pokazuje kako su COVID-19 pacijenti s ARDS-om heterogena skupina te bi se svakom pacijentu trebao procijeniti odgovor na više vrijednosti PEEP-a ovisno o oksigenaciji te plućnoj popustljivosti (21).

Potencijalni rizici visokog PEEP-a su što može zapravo egzacerbirati hipoksemiju na način da radi prekomjernu alveolarnu distenziju zdravog pluća s posljedičnim povišenjem u plućnoj vaskularnoj rezistenciji te većim šantom krvi u bolesno pluće. Plućna vaskularna rezistencija može voditi i do cor pulmonale (53). Isto tako povišeni intratorakalni tlak uzrokovan PEEP-om može dovesti do hemodinamske nestabilnosti smanjujući minutni volumen srca (32,63).

## 10. VENTILACIJA U PRONACIJI

Učinak PEEP-a nije isti u pronaciji i supinaciji. U pronacijskom položaju dolazi do redistribucije konsolidacije iz dorzalnih u ventralne dijelove pluća, uklanja se težina srca s pluća, poboljšava se alveolarna ventilacija, povisuje se volumen na kraju izdaha, smanjuje se šant, a poboljšava oksigenacija te se smanjuje VILI zbog ujednačenije distribucije respiracijskog volumena putem rekrutmenta i alteracije u mehanici zida prsnog koša (64,65). Mehanička ventilacija od minimalno 16h dnevno u pronacijskom položaju bila je povezana sa značajnim smanjenjem mortaliteta u usporedbi sa supinacijskim položajem (66). Danas, u liječenju COVID-19 sve smjernice i članci se baziraju na prijašnjim istraživanjima te preporučaju mehaničku ventilaciju 16h dnevno u pronaciji, a zatim ostatak dana u supinaciji (1,5,30).

Negativne posljedice pronacije u mehanički ventiliranih bile su veća učestalost dekubitusa te opstrukcije endotrahealnog tubusa u odnosu na supinacijski položaj (53,66). Isto tako moguća su odspajanja od uređaja te je otežan pristup vitalnim strukturama (32).

Kontraindikacije za ventilaciju u pronaciji su trauma lica, povišen intrakranijski tlak, teška hemodinamska nestabilnost te hemoptiza (32).

## 11. REKRUTMENT MANEVRI

Pacijenti s ARDS-om imaju pluća zahvaćena atelektazom zbog intersticijskog i alveolarnog edema. Atelektaza sama po sebi inducira VILI jer smanjuje veličinu pluća koja može biti ventilirana (67) i jer uzrokuje atelektotraumu odnosno konstantno otvaranje i zatvaranje alveola (68). Rekrutment manevri podrazumijevaju privremeno povišenje tlaka u dišnim putevima kako bi smanjili atelektazu odnosno otvorili kolabirane alveole i popravili oksigenaciju (69). U (62) govore kako rekrutment manevri svoj učinak ostvaruju tijekom inspirija, a ne „rekrutment putem PEEP-a“- PEEP je taj koji nakon manevra održava alveole otvorenima te ako je nedovoljan alveole će ponovno kolabirati.

Za mehanički ventilirane pacijente s refrakternom hipoksemijom, teškim ARDS-om unatoč svim drugim potpornim strategijama preporučaju se rekrutment postupci. Postoji nekoliko manevra: produljeni visoki kontinuirani tlak u dišnim putevima (30-40 cmH<sub>2</sub>O), zatim inkrementalni PEEP sa stalnim driving pressure (stvarnim tlakom rastezanja alveola) (70) te visoki driving pritisak (71). Ako se koriste ne preporuča se model „stepenica“ (inkrementalni PEEP) s obzirom da je on u istraživanjima pokazao blago veći mortalitet (5).

Uglavnom su njihovi učinci kratkotrajni: smanjuju intrapulmonalni šant i povisuju popustljivost pluća (69,72).

S obzirom da takvi manevri koriste više vrijednosti tlakova za ventiliranje pacijenata oni mogu provocirati barotraumu i hipotenziju. Pacijenti moraju biti pažljivo praćeni za vrijeme tih manevra te u slučaju hemodinamske nestabilnosti manevri moraju biti prekinuti (73).

## 12. PLUĆNI VAZODILATATORI

U pacijenata s refrakternom hipoksemijom mogu se primijeniti inhalacijski plućni vazodilatatori poput dušičnog oksida i epoprostenola. Njih se preporuča primijeniti kao spasonosna terapija u onih s teškim oblikom ARDS-a nakon što su sve druge potporne mjere zakazale. Oni imaju mogućnost vazodilatacije plućne vaskulature, poboljšanja ventilacijsko-perfuzijskog sklada te smanjivanja plućne vaskularne rezistencije koja inače doprinosi desnostranom srčanom zatajenju u ARDS-u (59,74). Plućni vazodilatatori mogu pokazati prolazno poboljšanje oksigenacije i ventilacijsko-perfuzijski sklad, ali ne poboljšavaju mortalitet, trajanje mehaničke ventilacije ili duljinu liječenja u JIL-u (74–76). Ako se primjeti da ne stvaraju nikakav učinak treba ih isključiti zbog rizika od povratne vazokonstrikcije i time plućne hipertenzije koja se može desiti kada se dotični prekinu nakon duže primjene (33,77).

## 13. ECMO

ECMO se koristi kao kratkoročna spasonosna terapija u pacijenata s ARDS-om i refrakternom hipoksemijom unatoč svim prethodno primjenjenim terapijskim mjerama (59). Na početku pandemije nije se poticalo korištenje ECMO uređaja zbog dotad zabilježenih neuspjeha i nedostatka informacija. Međutim nakon ovakve metaanalize ECMO se smatra kao efektivna intervencija u odabраних COVID-19 pacijenata s teškim oblikom ARDS-a. Veno-venozni ECMO najčešće je korištena metoda (78).

### *13.1. Indikacije za ECMO*

Preporuča se započeti ECMO nakon jasnog zatajenja mehaničke ventilacije, neuromuskularne blokade i pronacije u pacijenata koji su mehanički ventilirani  $\leq 7$  dana (59).

Pacijenti bez komorbiditeta ispod 50 godina starosti imaju najviši prioritet za ECMO. Standardne kontraindikacije su: terminalna bolest, visokoograničeno očekivanje trajanje života, aktivna koagulopatija, velika oštećenja središnjeg živčanog sustava i odbijeni pristanak terapije (od strane pacijenta ili obitelji) (59).

Najprije započnimo ako je  $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2 \geq 150\text{mmHg}$ . Ako pacijent s takvim oksigenacijskim indeksom ide u hiperkapniju i acidozu koja traje duže od 6h ( $\text{pH} < 7.25$ ,  $\text{PaCO}_2 \geq 60\text{mmHg}$ ), a uz to nema kointraindikacije za ECMO, treba razmatrati o započinjanju ECMO-a. S druge strane ako je  $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2 < 150\text{mmHg}$ , prvo se preporučaju pokušaji pronacije, neuromuskularne blokade, ventiliranje visokim PEEP-om, inhalacijski plućni vazodilatatori i rekrutment manevri. Ako pacijent unatoč svim tim strategijama ima respiracijski indeks  $< 80\text{mmHg}$  duže od 6h, ili respiracijski indeks  $< 50\text{mmHg}$  duže od 3h, ili hiperkapniju i acidozu koja traje duže od 6h ( $\text{pH} < 7.25$ ,  $\text{PaCO}_2 \geq 60\text{mmHg}$ ) te nema kontraindikacije za ECMO, treba razmatrati o započinjanju ECMO-a (79).

### *13.2. Ventilacija na ECMO*

Glavni cilj nakon započinjanja ECMO-a je redukcija VILI-ja. Pacijenta se tada prebacuje s „protektivne“ na „ultra-protektivnu“ mehaničku ventilaciju, omogućavajući tako „odmor pluća“. To se postiže još manjim respiracijskim volumenom,  $V_t < 4\text{mL}$ /pretpostavljene

tjelesne težine. Vršni inspiratorni tlak mora biti malen, između 20 i 25cmH<sub>2</sub>O. Naravno plato pritisak mora biti još manji od vršnog tlaka, dakle <25cmH<sub>2</sub>O. Na kraju, broj udisaja u minuti bi trebao biti što manji, između 4 i 30x/minuti (5,80–83).

Jedan od glavnih načina kako inače dolazi do VILI-ja je atelektotrauma, koja nastaje zbog konstantnog otvaranja i zatvaranja alveola. Kako bi se ovakva ozljeda pluća spriječila potrebno je primijeniti više vrijednosti PEEP-a  $\geq 10$  cmH<sub>2</sub>O (5). ELSO smjernice upozoravaju da visoki PEEP inhibira venozni povrat krvi kod veno-venoznog ECMO-a te time može ugroziti hemodinamiku. Prema njihovim smjernicama PEEP bi trebao iznositi 5-15cmH<sub>2</sub>O (81).

Treba minimizirati toksičnost kisikom koristeći niže vrijednosti FIO<sub>2</sub> (<30%) (81). Saturacije bi trebalo držati SaO<sub>2</sub> >85% (5).

Većina pacijenata iz metaanalize stavljena je u pronacijski položaj te je primila neuromuskularnu blokadu prije započinjanja ECMO-a (78,79).

### ***13.3. Ostala potporna terapija na ECMO***

U (79) smatraju da se smjernice za ostalu suportivnu terapiju ne trebaju razlikovati od liječenja ne-COVID-19 pacijenata na ECMO. COVID-19 bolest nosi rizik i od tromboza i od krvarenja. Doduše incidencija tromboza i krvarenja COVID-19 bolesnika na ECMO uređaju se ne razlikuje od ne-COVID-19 bolesnika na ECMO-u. Smatra se da se antikoagulantna terapija ne bi trebala razlikovati od standarnih ELSO smjernica za ECMO liječenje (79).

### ***13.4. Zaključak ECMO***

Dostupnost ECMO uređaja je rijetka i skupa. Komplikacije korištenja ECMO uređaja su moguće, a najčešća je renalna. Mortalitet COVID-19 pacijenata koji su bili na ECMO terapiji bio je 37.1% što je slično mortalitetu ne-COVID-19 pacijenata s ARDS-om koji su bili na ECMO. Treba pripaziti kod stavljanja pacijenata s ekstrapulmonalnim komplikacijama na ECMO jer su ishodi značajno gori. Isto tako mortalitet se penje što su pacijenti koji idu na ECMO stariji. Trajanje ECMO liječenja COVID-19 pacijenata duže je nego ne-COVID-19

pacijenata (u prosjeku 16 dana). Duže liječenje na ECMO uređaju povezano je s povećanim mortalitetom, ali produženo ECMO liječenje samo po sebi nije prediktor smrti (78,79).

## 14. NEUROMUSKULARNA BLOKADA

Kod mehanički ventiliranih pacijenata s umjerenim do teškim ARDS-om, u slučaju perzistentne pacijent-respirator disinkronizacije, ili u slučajevima velikog nagona za disanje unatoč dubokoj sedaciji, u produljenim položajima pronacije, u slučaju visokih plato tlakova ili kod teške hipoksemije preporuča se korištenje neuromuskularne blokade (1,57). Točan mehanizam nije poznat, ali smatra se da niži transpulmonalni tlak i bolja pacijent-respirator sinkronizacija poboljšavaju plućno-protektivnu ventilaciju (57).

Neuromuskularna blokada se može davati intermitentno bolusno ili u kontinuiranoj infuziji do 48h, dokle god se pacijentu mogu kontrolirati bol i anksioznost (1,57).

Ako je  $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$  omjer  $<150$  mmHg (33) preporuča kontinuiranu infuziju cisatrakurijuma  $<48$ h.

Kasnije se u tekstu govori o preferiranju sedacije prije neuromuskularne blokade. U svakom slučaju kada bi se pretjerano favorizirala neuromuskularna blokada ono bi nosilo rizik od ometanja mogućnosti kliničkog pregleda, preslabe sedacije te JIL-om povezane slabosti. Ako se već koristi neuromuskularna blokada preporuča se EEG za navođenje sedacije (84).



## 15. ANALGOSEDACIJA

### 15.1. Kontrola boli

Kontrola analgezije smatra se prioritetnijom, prije povisivanja sedativa. Takav pristup može dovesti do toga da potrošnja analgetika u toj ustanovi daleko premaši potrošnju u usporedbi s ustanovama koje idu pristupom „sedacija prije analgezije“ (84). Preporuča se upotreba intravenskih opioida, fentanila u prvoj liniji te morfija u drugoj liniji. Fentanil je najkorišteniji analgetik u ovom kontekstu. Postoji rizik od akumulacije kod kontinuiranih infuzija u pacijenta s jetrenim oštećenjem. Morfij zaslužuje svoje mjesto kao druga linija zbog manje učinkovitosti i lošijeg farmakokinetičkog profila. Njegovu dozu treba prilagoditi u pacijenata s bubrežnim i jetrenim oštećenjem. Opioidi imaju farmakokinetičku interakciju s benzodijazepinima i propofolom tijekom transformacije u jetri te mogu potencijalno dovesti do respiratornog distresa, hipotenzije i preduboke sedacije (18).

### 15.2. Sedacija

Mnogi pacijenti s ARDS-om zahtijevat će sedaciju kako bi se poboljšao pacijentov komfor te u svrhu plućno protektivne ventilacije. Sedativi također smanjuju količinu potrebnih neuromuskularnih blokatora koji inače imaju svoje neželjene učinke poput svjesnosti tijekom neuromuskularne blokade i općenito slabosti. Sedacija također prevenira pacijenta od samoekstubacije. Broj lijekova se povećavao već od drugog dana intenzivnog liječenja i on je u >50% pacijenata iznosio 3 ili više potrebnih lijekova. U nekih su doze lijekova prekoračile preporučenu gornju granicu i taj postotak se penjao do 48% pacijenata za propofol te 29% za deksmedetomidin. Jedan od razloga može biti što su u tom istraživanju pacijenti rijetko primali neuromuskularnu blokadu pa je bila potrebna viša doza sedativa za postizanje željenog učinka (84). „Favoriziranje sedacije – čak i više lijekova s većim dozama – prije neuromuskularne blokade se čini da je praksa većine kliničara u ovoj kohorti, što je konzistentno s dokazima da rana neuromuskularna blokada za pacijente s ARDS-om nije široko prihvaćena“ (84,85). To je bolje tumačiti kao preferiranje sedacije prije paralize (84).

Kako je i ranije u tekstu rečeno da COVID-19 pacijenti znaju imati povišen nagon za disanjem te time izazivaju pacijentom samonaneseno plućno oštećenje (P-SILI), u (86) govore

kako je jedna od glavnih zadaća analagosedacije upravo potiskivanje tog respiratornog nagona.

U slučajevima kada pacijent ima teški ARDS s vrlo slabom plućnom popustljivošću, tešku respirator-pacijent asinkroniju, agitaciju (RASS +2 do +4), pacijenta treba duboko sedirati (RASS -3 do -5) propofolom. Propofol se može zamijeniti benzodijazepinima u slučaju hemodinamske nestabilnosti ili propofol infuzijskog sindroma (87). Kod kontinuiranih infuzija propofola potreban je stalni monitoring zbog rizika od hipotenzije, hipertrigliceridemije te propofol infuzijskog sindroma koji je moguć kod primjena doza >5 mg/kg/h kroz period duži od 48h (18,88). Kombinacija propofola i benzodijazepina može čak skratiti liječenje u JIL-u (18,89,90). Uz ovu sedaciju treba primijeniti kratkoročnu neuromuskularnu blokadu (87).

U slučaju da pacijent ima teški ARDS i alveolarnu hipoventilaciju, ali bez slabe plućne popustljivosti, bez teške respirator-pacijent asinkronije, bez agitacije (RASS +2 do +4), pacijenta treba blago sedirati (RASS -2 do +1), nižim dozama propofola (87).

## 16. ODVAJANJE OD RESPIRATORA

Oni s teškim oblikom ARDS-a su zahtijevali dužu mehaničku ventilaciju od onih bez teškog ARDS-a (15 u odnosu na 8 dana). Sukladno tome pacijenti s teškim oblikom ARDS-a su odviknuti od respiratora u prosjeku od 11 dana, u odnosu na 5 dana kod onih bez teškog oblika ARDS-a (91).

Kada se stanje pacijenta popravi treba razmatrati o stavljanju pacijenta na asistiranu mehaničku ventilaciju (AMV). „AMV treba razmatrati što ranije u tijeku mehaničke ventilacije jer spontano disanje može poboljšati ventilacijsko-perfuzijski sklad i šant rekrutiranjem dorzalnih atelektatičnih regija, prevenirati ventilacijom inducirane dijafragmatične disfunkcije i smanjiti potrebe za sedacijom“ (57).

Isto kao i kod započinanja mehaničke ventilacije, kod odvikavanja od respiratora može se pratiti napor za disanje praćenjem oscilacija ezofagealnog i transdijafragmatičkog tlaka. Niske oscilacije tlakova (<7cm H<sub>2</sub>O) označavaju male inspiratorne napore dok visoke oscilacije tlakova (14-18cm H<sub>2</sub>O) upućuju na velike inspiratorne napore te kliničari moraju biti oprezni kod odvikavanja od respiratora ako pacijent (još uvijek) razvija velike spontane napore disanja (57,92).

NIRS nakon ekstubacije preporuča se kao prijelaz s mehaničke ventilacije na spontano disanje te kako bi se smanjio rizik od neuspjeha ekstubacije (54,93,94).

## 17. ANTIVIRALNA I IMUNOMODULATORNA TERAPIJA

Smjernice preporučaju sljedeće:

Za hospitalizirane pacijente koji zahtijevaju kisik preporučaju se remdesivir ili deksametazon ili remdesivir uz deksametazon. U slučaju da terapija deksametazonom ne bude dovoljna (povećanje potrebe za kisikom ili sistemska upala) može se dodati drugi imunomodulatorni lijek baricitinib ili tocilizumab (1).

Za hospitalizirane pacijente koji zahtijevaju kisik na uređaj visokog protoka ili NIV preporučaju se deksametazon ili deksametazon s remdesivirom. U slučaju da ijedna od tih terapija ne bude dovoljna (povećanje potrebe za kisikom ili sistemska upala) može se dodati drugi imunomodulatorni lijek baricitinib ili tocilizumab (1).

Pacijentima koji zahtijevaju mehaničku ventilaciju ili ECMO preporuča se davati deksametazon odnosno deksametazon s IV tocilizumabom (1).

### **17.1. Razumijevanje primjene antiviralne i protuupalne terapije**

Ne smijemo izjednačavati antiviralnu i protuupalnu terapiju. Naime, replikacija virusa je najveća u prvim stadijima bolesti, a najmanje u podmaklim težim oblicima bolesti. S druge strane upala je slabija na početku bolesti, a najjača u umjerenom, teškom i kritično teškom obliku bolesti. Time rečeno, antiviralna terapija je najdjelotvornija u ranim stadijima COVID-19 bolesti (kada je replikacija virusa najveća), a protuupalni lijekovi svoj maksimalni učinak imaju u teškim i kritično teškim oblicima bolesti (kada je najjača upala) (3,95).

### **17.2. Remdesivir**

Remdesivir je adenoziński nukleotidni prolijek za koji se na početku pandemije vjerovalo da ima pozitivne učinke. Zadnje metaanalize uglavnom ograničavaju njegov učinak. U pacijenata koji imaju umjereni do teški oblik COVID-a-19 remdesivir nema značajni učinak na klinički bitne ishode (96). Također u (97) govore kako remdesivir nema značajnog učinka u COVID-19 pacijenata koji su već na mehaničkoj ventilaciji, dok na druge hospitalizirane pacijente ima slabe učinke na smanjenje smrtnosti ili izbjegavanje ventilacije. Nešto starija metaanaliza

uspoređivala je upotrebu remdesivira tijekom 5 i 10 dana. Remdesivir je smanjio 14-dnevnu smrtnost i poboljšao klinički oporavak, no preferira se 5-dnevna terapija jer ona smanjuje neželjene učinke (akutno respiratorno zatajenje, septični šok, hipoksija), dok 10-dnevna terapija povećava učestalost neželjenih učinaka (98). Iz ovoga vidimo da postoje različite metaanalize s vrlo nekonzistentnim rezultatima te bi uporaba remdesivira najvjerojatnije ovisila o dostupnosti lijeka, procjeni kliničara te smjernicama.

Smjernice (1) i radovi (3,95) govore da je učinak remdesivira kao antiviralnog lijeka najbolji kada se daje rano unutar 10 dana od početka simptoma. Za hospitalizirane pacijente koji zahtijevaju kisik, kisik na uređaj visokog protoka ili NIV preporuča se deksametazon s remdesivirom, dok za pacijente koji su mehanički ventilirani ili na ECMO ne spominju upotrebu remdesivira (1).

Remdesivir se daje 200mg IV jedanput, zatim 100mg IV jednom dnevno idućih 4 ili 9 dana. Ako pacijent progredira na teži oblik bolesti, treba završiti započetu terapiju (1,8,96–98). Pacijente koji imaju renalno oštećenje mora se prilagoditi doza remdesivira, odnosno ne preporuča se davanje remdesivira kod eGFR <30ml/min (99).

### **17.3. Deksametazon**

Deksametazon je protuupalni lijek koji se preporuča davati tek pacijentima s hipoksemičnim respiratornim zatajenjem koje zahtijeva terapiju kisikom (1,100). Davanje deksametazona u ranim stadijima bolesti može suprimirati imunosti odgovor domaćina i time omogućiti veću viralnu replikaciju s težim posljedicama (101,102). Deksametazon se daje samostalno ili u kombinaciji s remdesivirom u svim koji zahtijevaju kisik, kisik visokog protoka te NIV. Također se daje i onima koji su mehanički ventilirani ili na ECMO uz IV tocilizumab (1). Studija pokazuje značajno smanjenje mortaliteta i hospitalizacije za pacijente koji su dobivali kombinaciju deksametazona i remdesivira, za razliku od pacijenata koji su dobivali samo deksametazon, stoga se ta kombinacija preporuča radije nego monoterapija (103).

Dvije metaanalize potvrđuju smanjenje mortaliteta kod korištenja kortikosteroida u teškim i kritično teškim oblicima bolesti (102,104). Čak, (104) metaanaliza pokazuje niži rizik progresije na invazivnu mehaničku ventilaciju.

Deksametazon se daje 6mg IV ili PO jednom dnevno do 10 dana ili do otpusta iz bolnice (1,105). Ako deksametazon nije dostupan može se koristiti drugi kortikosteroid u

ekvivalentnoj dozi (1). Dapače, u metaanalizi (104) su dokazali niži mortalitet u grupi koja je primala metilprednizolon, za razliku od grupe koja je primala deksametazon. Jedan od razloga pretpostavlja se da je posljedica bolje penetrantnosti metilprednizolona u pluća (106).

#### **17.4. JAK (Janus kinaza) inhibitori**

Baricitinib kao JAK inhibitor, blokira intracelularne signalne putove citokina koji su povišeni u teškom obliku COVID-a-19 (citokinska oluja), uključujući IL-2, IL-6, IL-10, interferona- $\gamma$  te ostalih. Baricitinib u metaanalizi pokazuje značajno smanjenje smrtnosti, prijema u JIL te potrebe za invazivnom ventilacijom. Isto tako pokazuje značajno poboljšanje oksigenacijskog indeksa, ali ne smanjuje potrebu za NIV-om. Učinci su zabilježeni kod primjene doze od 4mg dnevno, a bili su još izraženiji kod veće doze od 8mg dnevno. Dodatne prednosti su mu niska cijena, jednostavna proizvodnja te jednostavno skladištenje (107).

Baricitinib se daje ovisno o funkciji bubrega te u trajanju do 14 dana ili do otpusta iz bolnice. Ako je eGFR  $\geq 60$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup> daje se 4 mg per os jednom dnevno. Za eGFR 30-60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> daje se 2 mg per os jednom dnevno. Za eGFR 15-30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> daje se 1mg per os jednom dnevno. Za funkciju bubrega  $<15$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup> baricitinib se ne preporučuje (1).

Tofacitinib se daje u slučaju ako baricitinib nije dostupan te je prema metaanalizi isto učinkoviti JAK inhibitor s vrlo povoljnim rezultatima (108). Daje se u dozi od 10mg per os dvaput dnevno do 14 dana ili do otpusta iz bolnice. U slučaju da je eGFR  $<60$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup> doza je 5mg per os dvaput dnevno (1).

#### **17.5. Antagonisti interleukin-6 receptora**

Metaanaliza pokazuje povoljne rezultate kod davanja tocilizumaba. Njegov povoljni učinak na smanjenje mortaliteta i smanjenje progresije na invazivnu ventilaciju uočen je kod davanja u grupi s umjerenim do teškim oblikom bolesti. Učinci sarilumaba su statistički neznačajni (109).

Druga metaanaliza nije pokazala statistički značajno smanjenje mortaliteta, ali je pokazala redukciju progresije na invazivnu mehaničku ventilaciju (110). Tocilizumab se daje u dozi 8mg/kg tjelesne težine (do 800mg) kao jedna IV doza (109).

## 18. PREVENCIJA TROMBOEMBOLIJSKIH KOMPLIKACIJA

U COVID-19 bolesti postoji i prokoagulacijska sklonost kao posljedica oštećenja endotela, izražene upale, suprimirane fibrinolize, gubitka antikoagulantnih faktora te aktivacije trombocita i koagulacijskih faktora (16). Tromboinflamatorna bolest može stvarati mikroembolije u plućima što može preusmjeriti krvotok pluća u one dijelove s niskim ventilacijsko perfuzijskim omjerom te time pogoršati hipoksemiju (8,15,111).

Rizik od tromboembolijskih događaja povećan je ako pacijent diše  $\geq 30$ x/minuti, ima saturaciju  $O_2 \leq 93\%$ ,  $PaO_2/FIO_2 \leq 300$ , povišene D-dimere (6x više od normale) te ako ima radiološke dokaze plućnog oštećenja  $>50\%$  tijekom 24-48h (8).

Kontraindikacije za primjenu terapijskih doza heparina su trombociti  $<50 \times 10^9/L$ , hemoglobin  $<8$  g/dL, potreba za korištenjem dvostruke antiagregacijske terapije, krvarenje unutar zadnjih 30 dana koje je zahtijevalo posjet u hitnu službu ili hospitalizaciju, povijest poremećaja krvarenja te urođeni ili aktivni stečeni poremećaj krvarenja (1,8).

Ako pacijent nosi visoki rizik od tromboembolijskih događaja, a nema kontraindikacije za primjenu antikoagulantne terapije, preporuča se titracija heparina do vrijednosti APTV-a 60-85 sekundi ili davanje enoksaparina 1mg/kg dvaput dnevno. Ako pacijent ima bubrežni klirens  $<40$ mL/min preferira se heparin. Za niskorizične pacijente preporuča se davanje 40mg enoksaparina dnevno ili heparina 5000J dvaput dnevno. Ako se tim pacijentima radiološki dokaže tromboza preporuča se puna antikoagulantna doza (8).

## 19. OŠTEĆENJA DRUGIH ORGANA

U COVID-19 bolesnika najkritičnija oštećenja organa, pored respiratornog, su kardiovaskularno i renalno oštećenje (112).

### 19.1. *Kardiovaskularno oštećenje*

Kardiovaskularno oštećenje može se prezentirati kao akutni koronarni sindrom, venska ili arterijska tromboembolija, miokarditis s ili bez srčanog zatajenja, aritmija te šok (7,13,113).

Najčešći nalaz je dilatacija i disfunkcija desnog ventrikla (114). Oštećena ventilacija i hipoksemija dovode do plućne vaskularne rezistencije te posljedično opterećenja desnog ventrikla. Dilatirani desni ventrikl može dovesti do septalnog pomaka i pritiska na lijevi ventrikul s posljedičnim oštećenjem punjenja lijevog ventrikla i hemodinamskom nestabilnošću (115). Ostali uzroci povišene plućne vaskularne rezistencije mogu biti plućna embolija, smanjenje plućnog volumena, previsoki PEEP te hiperkarbija. Lijeivosrčana sistolička funkcija očuvana je u većine pacijenata, za razliku od lijevosrčane dijastoličke funkcije. Povišeni troponin je vezan uz progresiju oštećenja desnosrčane funkcije, ali ne i lijeve (114).

Srčano oštećenje se može desiti tijekom bilo koje faze COVID-19 bolesti te je nužna pravovremena detekcija (8). Preporučaju se mjerenja troponina, natrijuretskog peptida te provođenje ultrazvuka srca (7,116). U (114) napominju kako ne preporučaju rutinske ultrazvuke srca u svih COVID-19 pacijenata, ali u pacijenata kojima se pogoršava stanje ultrazvuk srca pomaže pri identifikaciji i odabiru liječenja.

### 19.2. *Održavanje hemodinamike*

Većina COVID-19 pacijenata (95%) na mehaničkoj ventilaciji će zahtijevati vazopresore (117). Među hospitaliziranim pacijentima 20-35% njih će razviti šok (118,119). Svaki COVID-19 pacijent u šoku koji zahtjeva resuscitaciju tekućinama ili hemodinamsku terapiju šoka treba biti liječen identično odraslom pacijentu sa septičkim šokom (1).



Preporuča se nadomjestak tekućine konzervativnim pristupom, radije nego liberalnim. Nagli nadomjestci tekućine mogu egzacerbirati plućni edem i time pogoršavaju ishode (8,33). Također preporuča se korištenje puferiranih/balansiranih kristaloidnih tekućina umjesto nebalansiranih kristaloidnih tekućina (1).

Za procjenu odgovora na nadoknadu tekućinama preporuča se praćenje korištenjem dinamičkih parametara i razine laktata umjesto statičkih parametara (1). Dinamički parametri su varijacija udarnog volumena (SVV), varijacija tlaka pulsa (PPV) te promjena udarnog volumena kod pasivnog podizanja noge ili nadoknadom tekućine. Pasivno podizanje noge praćeno mjerenjem srčanog minutnog volumena koristan je test za predviđanje odgovora na nadoknadu tekućinama u hemodinamski nestabilnih pacijenata. Što je jača varijacija SVV-a i PPV-a to pacijent bolje odgovara na primjenu tekućina (120). Statički parametri su centralni venski tlak i srednji arterijski tlak (1). Također, terapija nadoknadom tekućina vođena ranim klirensom laktata praćena je dobrim ishodima u septičnih pacijenata. Poželjno je ponavljati laktate svakih 2h sve dok pacijent nije dosegno klirens laktata od 10% ili više, pomaže u navođenju resuscitacije tekućinama (121). Odlična opcija u duboko sediranih COVID-19 pacijenata ventiliranih niskim respiracijskim volumenima za procjenu nadoknade tekućinama je praćenje promjene u varijaciji tlaka pulsa ili udarnog volumena pri privremenom povećanju respiracijskog volumena (npr. sa 6 na 8mL/kg) (122).

Iako u metaanalizi (123) korištenje albumina u septičnih ne-COVID-19 pacijenata pokazuje redukciju mortaliteta, uzimajući u obzir višu cijenu albumina i manjka konkretnih COVID-19 istraživanja, (1) ne preporuča inicijalno korištenje albumina za resuscitaciju COVID-19 pacijenata i šoka.

Kao vazopresor prve linije u hemodinamski nestabilnih preporuča se noradrenalin. Noradrenalin vazokonstrikcijom podiže srednji arterijski tlak s minimalnim promjenama na brzinu rada srca i na povećanje udarnog volumena (1,8,45).

Ciljne vrijednosti srednjeg arterijskog tlaka trebale bi biti 60-65 mmHg, radije nego više vrijednosti (1). Istraživanje na ne-COVID-19 pacijentima sa šokom nije pokazalo statistički značajnu razliku u mortalitetu između pacijenata kojima su se ciljale niže i onih kojima su se ciljale više vrijednosti srednjih arterijskih tlakova, dok je rizik od aritmija bio je povišen u grupi pacijenata kojima su se ciljale više vrijednosti srednjeg arterijskog tlaka (124,125).

Kao vazopresori druge linije mogu se dodati ili vazopresin (0.03 jedinice/min) ili adrenalin da bi se podignuo srednji arterijski tlak (1,8). Dodavanje vazopresina također je moguće u svrhu

snižavanja doza noradrenalina (1). Vazopresin se može koristiti kao vazopresor prve linije u slučaju fibrilacije atrija, plućne hipertenzije i akutnog srčanog zatajenja (126). U slučaju dokaza srčane disfunkcije i perzistentne hipoperfuzije unatoč nadoknadi volumena i primjeni vazopresora preporuča se korištenje dobutamina (1,8).

Svi pacijenti koji zahtjevaju vazopresore moraju imati postavljen arterijski kateter ako to dozvoljavaju uvjeti. U slučaju refrakternog šoka u pacijenata kod kojih je završena terapija kortikosteroidima preporuča se korištenje niskih doza kortikosteroida („šok-preokret“) radije nego potpuno ukidanje kortikosteroida (1).

### **19.3. Akutno oštećenje bubrega te bubrežna zamjenska terapija**

COVID-19 nefropatija ima 3 glavna mehanizma: oštećenje citokinima, ukriženo djelovanje na organe te sistemski učinci. Citokinska oluja inducira oštećenje bubrega (8). Uklanjanje citokina ekstrakorporalnim terapijama predlaže se pacijentima s akutnim oštećenjem bubrega (11,127). Ukriženo djelovanje na organe dokazano je poveznicom između alveolarnog i tubularnog oštećenja. Sistemski učinci poput hemodinamske nestabilnosti, metaboličke acidoze i hiperkalemije doprinose akutnom oštećenju bubrega (8).

Za pacijente koji ne zadovoljavaju kriterije za renalnu zamjensku terapiju preporuča se konzervativna terapija. To uključuje diuretike Henleove petlje za volumno preopterećenje, vezače kalija za hiperkalemiju te bikarbonate za metaboličku acidozu (8).

Indikacije za renalnu zamjensku terapiju su definirane i neovisne o COVID-19 statusu (1,8). Akutno bubrežno oštećenje koje zahtijeva renalnu zamjensku terapiju dešava se u 22% pacijenata koji su primljeni u JIL (14). Kod kritično bolesnih COVID-19 pacijenata s akutnim bubrežnim oštećenjem koji imaju indikacije za bubrežnu zamjensku terapiju preporuča se kontinuirana renalna zamjenska terapija (CRRT). Ako CRRT nije dostupna preporuča se produljena intermitentna renalna zamjenska terapija radije nego intermitentna hemodijaliza. Prednosti CRRT-a su to što je lakše dozirati lijekove te ne zahtijeva česti ulazak i izlaganje zdravstvenog osoblja u pacijentovo okruženje/sobu da bi započeli odnosno završili dijalizu (1).

#### **19.4. Ekstrakorporalna purifikacija krvi za odstranjivanje upalnih parametara**

COVID-19 je multiorganska bolest zahvaljujući citokinima koji uzrokuju sistemski upalni odgovor. Oštećenje može zahvatiti bilo koji organ, ali bubreg je među najpogođenijima. Iako renalna zamjenska terapija, kao što joj naziv govori, zamjenjuje funkciju bubrega, ona sama po sebi ne djeluje etiološki. Renalna zamjenska terapija u kombinaciji s terapijama ekstrakorporalne purifikacije krvi podržava renalnu funkciju, smanjuje sistemski upalni odgovor te prevenira multiorgansku disfunkciju (128).

Sama uloga proupalnih citokina u oštećenju organa objašnjena je kao citokinska oluja koja broji mnoge citokine poput IL-2, IL-6, IL-10, interferona- $\gamma$  te njihova štetnost je prepoznata meta na kojoj djeluje više razina terapije. Najvažniji, odnosno najviše proupalni citokin smatra se IL-6. Naime i sama specifična terapija JAK inhibitorima te antagonistima IL-6 receptora koja daje vrlo uspješne rezultate pokazuje koliko zapravo citokini doprinose upalnom stanju organizma (107,109,129).

Isto tako je prepoznata i ekstrakorporalna purifikacija krvi koja u istraživanjima mjeri značajno smanjenje serumskih vrijednosti IL-6 uz istovremeno poboljšanje funkcije organa, hemodinamske stabilnosti te plućne funkcije. Ranije liječenje rezultira i boljim ishodima (128).

Sam proces uključuje korištenje oXiris® membrane s velikim brojem slobodnih pozitivno nabijenih aminokiselina koja omogućuje adsorpciju molekula velikih masa poput endotoksina (130). S obzirom da je smanjenje IL-6 najznačajnije tijekom prvih 24h primjene terapije ono se tumači smanjenjem sposobnosti adsorpcije membrane zbog saturacije veznih mjesta dostupnih za neselektivno vezanje slobodnih tvar i i membrane. Time se predlaže zamjena membrane svakih 24h kako bi se osigurala najveća učinkovitost terapije (11,128).

Pacijentima je većinom kanulirana femoralna vena koja je osiguravala protoke ne manje od 150mL/min (128).

Od ostalih tehnika za ekstrakorporalnu purifikaciju krvi mogu se koristiti CytoSorb®, High cutoff membrane (membrana visokog prekida), polimetilmetakrilat membrana, HA330 te AN69ST (131).

## 20. ODRŽAVANJE METABOLIZMA

### 20.1. *Kontrola glikemije*

Pacijenti s dijabetesom su često povezani s najtežim oblikom COVID-19 bolesti te imaju veći rizik od ARDS-a (132). Čak u pacijenata koji ne boluju od dijabetesa, učinak SARS-Cov virusa na ACE2 receptore beta Langerhansovih stanica može dovesti do hiperglikemija (133).

Bitno je monitorirati glukozu u svih COVID-19 pacijenata. U pacijenata koji boluju i od dijabetesa potrebno je pratiti glukozu, elektrolite i pH. Ako pacijent razvije teški oblik ARDS-a ili šok glikemija se treba regulirati intravenskim inzulinom, s ciljnim vrijednostima 4-16mmol/L, odnosno u starijih od 70 godina minimalno 5mmol/L (8,12).

## 21. INFEKCIJSKE KOMPLIKACIJE

Koinfekcije su opisane s influencom i bakterijskom pneumonijom. Najčešći patogeni koji idu zajedno s COVID-om-19 su *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, a rjeđe gram negativne bakterije poput *Acinetobacter baumannii* i *Klebsiella pneumoniae* (134).

Problem raspoznavanja bakterijske koinfekcije je u tome što teški oblik COVID-a-19 može biti praćen povišenim vrijednostima upalnih markera (135).

Neki kliničari daju antibiotike širokog spektra svim pacijentima s COVID-19 i umjerenom do teškom hipoksemijom. Drugi kliničari rezerviraju antibiotike tek za specifične indikacije (1). Antibiotička terapija nije preporučena osim ako postoje dodatni dokazi bakterijske pneumonije poput leukocitoze, prisutnost fokalnog upalnog infiltrata na slikovnim pretragama, povišenog serumskog laktata, nalaza mikrobiologije ili u šoku (1). Također se preporuča dati antibiotike kod povišenih upalnih parametara (CRP-a, prokalcitonina) (136) te u imunosuprimiranih pacijenata (135). Svakom pacijentu se prije davanje empirijske antibiotske terapije trebaju napraviti nalazi hemokultura, sputuma ili bronhoalveolarnog ispirka (54). Liječenje antibioticima bi trebalo biti bazirano na temelju kliničke težine same bolesti (137,138).

## 22. ZAKLJUČAK

Liječenje teško i kritično teško bolesnih COVID-19 pacijenata zahtijeva specifične načine intenzivnog liječenja. Neinvazivna respiratorna podrška moguća je maksimalno do blagog oblika ARDS-a ili dok pacijent ne počinje razvijati veliki nagon disanja (33). Tada pravovremena i proaktivna intubacija spriječava daljnje pacijentom samonaneseno oštećenje pluća (P-SILI) (20,21,43). Plućno protektivna strategija ventilacije podrazumijeva niske respiracijske volumene (21,53,54), ograničeni plato pritisak (5,32,53,59) te driving pressure (stvarni tlak rastezanja alveola) (32,33,60,61). Titracija PEEP-a je dinamična i ovisi o stadiju upale pluća. Za pacijente koji su L tip pneumonije s visokom popustljivošću ventilirat će se niskim vrijednostima PEEP-a, a za pacijente s H tipom pneumonije i slabom popustljivosti pluća ventilirat će se visokim vrijednostima PEEP-a (5,21,62). Time osiguravamo adekvatnu oksigenaciju s ciljnim saturacijama SpO<sub>2</sub> 92-96%, a eventualno dopuštamo hiperkapniju dokle god možemo kontrolirati da pacijent ne progredira u tešku respiratornu acidozu (32,33,55). Ventilacija pacijenta (neinvazivno/invazivno) treba se vršiti >16h/dan u pronacijskom položaju s obzirom da ono poboljšava šant, oksigenaciju te preživljenje (1,30,42). Ako je pacijent i dalje hipoksičan mogu se pokušati rekrutment manevri, ali ne i model stepenica (inkrementalni PEEP) (5,69). Pacijenti tijekom tih manevra moraju biti pažljivo monitorirani s obzirom da mogu razviti hemodinamsku nestabilnost (73). Isto tako u refrakternoj hipoksemiji mogu se pokušati plućni vazodilatatori poput NO ili epoprostenola, iako njihov učinak je često kratkorajan (74–76). U slučaju da ne stvaraju nikakav učinak moraju se prekinuti da ne bi izazvali fenomen povratne plućne vazokonstrukcije nakon prekida njihove duže primjene (33,77). Ostala suportivna terapija podrazumijeva monitoring srčane i renalne funkcije s obzirom da su to druga dva najpogođenija organa u bolesti (112). Srčani enzimi i ultrazvuk srca se preporučaju pacijentima koji razviju hemodinamsku nestabilnost te uglavnom nalazi budu patološki kao posljedica disfunkcije desnog ventrikla (7,114,116). Hemodinamski nestabilan pacijent u šoku liječi se kao i svaki ne-COVID pacijent u šoku ovisno o etiologiji šoka, jedino što se preporuča konzervativna nadoknada tekućina s obzirom na rizik od pogoršanja plućnog edema (1). Renalna disfunkcija se može liječiti konzervativno diureticima Henleove petlje, vezačima kalija i hidrogenkarbonatima (8), a ako pacijent razvije indikacije za renalnu zamjensku terapiju ona se mora primijeniti (1,8). Svaki pacijent mora primiti profilaktičku dozu antikoagulantnih lijekova s obzirom da je COVID-19 protrombogena bolest (8,16). Za najteže pacijente rezerviran je ECMO uređaj kojim se djelomice nadomješta funkcija pluća, dok se pacijent nastavlja ventilirati „ultra plućno

protektivnom“ ventilacijom kako bi se omogućio „odmor pluća“ (5,80–83). Svaki pacijent mora biti pravilno analgosediran. Najčešći lijekovi primjene ovise o samoj ustanovi, ali oni su u većini slučajeva opioidi za analgeziju te propofol za sedaciju (18,84,85). Neuromuskularna blokada poboljšava pacijent-respirator sinkronizaciju, ali se ograničava na maksimalno 48h s obzirom da nosi rizik od preslabe sedacije te JIL-om povezane slabosti (1,33,57,85). Ako pacijent razvije indikacije mora se primijeniti antimikrobna terapija (1,135,137,138). Specifično liječenje COVID-a-19 moguće je korištenjem antiviralnih i protuupalnih lijekova. Remdesivir samostalno ne pokazuje značajne rezultate, ali se preporuča u kombinaciji s kortikosteroidima (103). Metilprednizolon može smanjiti smrtnost više nego deksametazon s obzirom da bolje prodire u pluća (104,106). JAK inhibitori i inhibitori IL-6 receptora u zadnjim metaanalizama pokazuju vrlo povoljne učinke te se njihova primjena preporučuje u hospitaliziranih pacijenata jer smanjuje rizik od potrebe za invazivnom ventilacijom (107,109).

## **23. ZAHVALE**

Zahvaljujem se prof.dr.sc. Dinku Tonkoviću kao mentoru prilikom izrade ovog diplomskog rada.

Ovaj rad posvećujem svojim roditeljima koji su bili najveća podrška i uzor tijekom života i studija.



## 24. LITERATURA

1. National Institutes of Health. Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Nih [Internet]. 2021;2019:1–243. Available from: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>
2. Gandhi RT, Lynch JB, del Rio C. Mild or Moderate Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;383(18):1757–66.
3. Torres A, Cilloniz C. Steroid therapy and antiviral treatment in SARS-CoV-2 pneumonia: clinical contexts and indications. *Revista espanola de quimioterapia : publicacion oficial de la Sociedad Espanola de Quimioterapia* [Internet]. 2022 Apr;35 Suppl 1:54–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35488828>
4. Allado E, Poussel M, Valentin S, Kimmoun A, Levy B, Nguyen DT, et al. The Fundamentals of Respiratory Physiology to Manage the COVID-19 Pandemic: An Overview. Vol. 11, *Frontiers in Physiology*. Frontiers Media S.A.; 2021.
5. Wang YC, Lu MC, Yang SF, Bien MY, Chen YF, Li YT. Respiratory care for the critical patients with 2019 novel coronavirus. Vol. 186, *Respiratory Medicine*. W.B. Saunders Ltd; 2021.
6. Burke E, Haber E, Pike CW, Sonti R. Outcomes of renal replacement therapy in the critically ill with COVID-19. *Medicina Intensiva*. 2021 Aug 1;45(6):325–31.
7. Costa IBS da S, Bittar CS, Rizk SI, Araújo Filho AE de, Santos KAQ, Machado TIV, et al. The Heart and COVID-19: What Cardiologists Need to Know. *Arq Bras Cardiol*. 2020;114(5):805–16.
8. Hajjar LA, Costa IBS da S, Rizk SI, Biselli B, Gomes BR, Bittar CS, et al. Intensive care management of patients with COVID-19: a practical approach. Vol. 11, *Annals of Intensive Care*. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH; 2021.
9. Halaçlı B, Kaya A, Topeli A. Critically ill COVID-19 patient. Vol. 50, *Turkish Journal of Medical Sciences*. *Turkiye Klinikleri*; 2020. p. 585–91.
10. Gabarre P, Dumas G, Dupont T, Darmon M, Azoulay E, Zafrani L. Acute kidney injury in critically ill patients with COVID-19. Vol. 46, *Intensive Care Medicine*. Springer; 2020. p. 1339–48.
11. Ronco C, Reis T, Husain-Syed F. Management of acute kidney injury in patients with COVID-19. Vol. 8, *The Lancet Respiratory Medicine*. Lancet Publishing Group; 2020. p. 738–42.
12. Bornstein SR, Rubino F, Khunti K, Mingrone G, Hopkins D, Birkenfeld AL, et al. Practical recommendations for the management of diabetes in patients with COVID-19. Vol. 8, *The Lancet Diabetes and Endocrinology*. Lancet Publishing Group; 2020. p. 546–50.
13. Tissières P, Teboul JL. SARS-CoV-2 post-infective myocarditis: the tip of COVID-19 immune complications? Vol. 10, *Annals of Intensive Care*. Springer; 2020.
14. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA*. 2020;323(20):2052–9.

15. Connors JM, Levy JH. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood*. 2020;135(23):2033–40.
16. Ciceri F, Beretta L, Scandroglio AM, Colombo S, Landoni G, Ruggeri A, et al. Microvascular COVID-19 lung vessels obstructive thromboinflammatory syndrome (MicroCLOTS): an atypical acute respiratory distress syndrome working hypothesis. *Crit Care Resusc*. 2020;22(2):95–7.
17. Siddiqi HK, Mehra MR. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical-therapeutic staging proposal. *J Heart Lung Transplant*. 2020;39(5):405–7.
18. Donato M, Carini FC, Meschini MJ, Saubidet IL, Goldberg A, Sarubio MG, et al. Consensus for the management of analgesia, sedation and delirium in adults with COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome. Vol. 33, *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*. Associacao de Medicina Intensiva Brasileira - AMIB; 2021. p. 48–67.
19. Cai W, Yang J, Fan G, Xu L, Zhang B, Liu R. Chest CT findings of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Journal of the College of Physicians and Surgeons Pakistan*. 2020;30(1):S53–5.
20. Brochard L, Slutsky A, Pesenti A. Mechanical ventilation to minimize progression of lung injury in acute respiratory failure. Vol. 195, *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. American Thoracic Society; 2017. p. 438–42.
21. Gattinoni L, Chiumello D, Caironi P, Busana M, Romitti F, Brazzi L, et al. COVID-19 pneumonia: different respiratory treatments for different phenotypes? Vol. 46, *Intensive Care Medicine*. Springer; 2020. p. 1099–102.
22. Wilson-Baig N, McDonnell T, Bentley A. Discrepancy between SpO<sub>2</sub> and SaO<sub>2</sub> in patients with COVID-19. *Anaesthesia*. 2021;76(S3):6–7.
23. NHS. Guidance for the role and use of non-invasive respiratory support in adult patients with coronavirus (confirmed or suspected). *Specialty guides for patient management during the coronavirus pandemic*. 2020;3:1–11.
24. Philip KEJ, Bennett B, Fuller S, Lonergan B, McFadyen C, Burns J, et al. Working accuracy of pulse oximetry in COVID-19 patients stepping down from intensive care: A clinical evaluation. *BMJ Open Respiratory Research*. 2020;7(1):1–5.
25. Tobin MJ, Laghi F, Jubran A. Why COVID-19 silent hypoxemia is baffling to physicians. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2020;202(3):356–60.
26. Moosavi SH, Golestanian E, Binks AP, Lansing RW, Brown R, Banzett RB. Hypoxic and hypercapnic drives to breathe generate equivalent levels of air hunger in humans. *Journal of Applied Physiology*. 2003;94(1):141–54.
27. Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, Fan E, et al. Acute respiratory distress syndrome: The Berlin definition. *JAMA - Journal of the American Medical Association*. 2012 Jun 13;307(23):2526–33.
28. Barrot L, Asfar P, Mauny F, Winiszewski H, Montini F, Badie J, et al. Liberal or Conservative Oxygen Therapy for Acute Respiratory Distress Syndrome. *New England Journal of Medicine*. 2020 Mar 12;382(11):999–1008.
29. Chu DK, Kim LHY, Young PJ, Zamiri N, Almenawer SA, Jaeschke R, et al. Mortality and morbidity in acutely ill adults treated with liberal versus conservative oxygen therapy (IOTA): a systematic review and meta-analysis. *The Lancet*. 2018 Apr 28;391(10131):1693–705.

30. NHS. Guidance for the role and use of non-invasive respiratory support in adult patients with coronavirus (confirmed or suspected). Specialty guides for patient management during the coronavirus pandemic [Internet]. 2020;3:1–11. Available from: <https://www.england.nhs.uk/coronavirus/wp-content/uploads/sites/52/2020/03/specialty-guide-NIV-respiratory-support-and-coronavirus-v3.pdf>. Accessed 30 August 2020.
31. Rasmussen BS, Klitgaard TL, Perner A, Brand BA, Hildebrandt T, Siegemund M, et al. Oxygenation targets in ICU patients with COVID-19: A post hoc subgroup analysis of the HOT-ICU trial. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 2022 Jan 1;66(1):76–84.
32. Smith LM, Glauser JM. Managing Severe Hypoxic Respiratory Failure in COVID-19. *Current Emergency and Hospital Medicine Reports* [Internet]. 2022 May 11; Available from: <https://link.springer.com/10.1007/s40138-022-00245-0>
33. Sweeney R mac, McAuley DF. Acute respiratory distress syndrome. Vol. 388, *The Lancet*. Lancet Publishing Group; 2016. p. 2416–30.
34. He Y, Liu N, Zhuang X, Wang X, Ma W. High-flow nasal cannula versus noninvasive ventilation in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Therapeutic Advances in Respiratory Disease*. 2022 Mar 1;16.
35. Lee CC, Mankodi D, Shaharyar S, Ravindranathan S, Danckers M, Herscovici P, et al. High flow nasal cannula versus conventional oxygen therapy and non-invasive ventilation in adults with acute hypoxemic respiratory failure: A systematic review. Vol. 121, *Respiratory Medicine*. W.B. Saunders Ltd; 2016. p. 100–8.
36. Gotera C, Díaz Lobato S, Pinto T, Winck JC. Clinical evidence on high flow oxygen therapy and active humidification in adults. *Revista Portuguesa de Pneumologia*. 2013 Sep;19(5):217–27.
37. Möller W, Feng S, Domanski U, Franke KJ, Celik G, Bartenstein P, et al. Nasal high flow reduces dead space. *J Appl Physiol* [Internet]. 2017;122:191–7. Available from: <http://www.jappl.org>
38. Möller W, Celik G, Feng S, Bartenstein P, Meyer G, Eickelberg O, et al. Nasal high flow clears anatomical dead space in upper airway models. *J Appl Physiol* [Internet]. 2015;118:1525–32. Available from: <http://www.jappl.org>
39. Kang BJ, Koh Y, Lim CM, Huh JW, Baek S, Han M, et al. Failure of high-flow nasal cannula therapy may delay intubation and increase mortality. *Intensive Care Medicine*. 2015 Apr 1;41(4):623–32.
40. Hui DS, Chow BK, Lo T, Tsang OTY, Ko FW, Ng SS, et al. Exhaled air dispersion during high-flow nasal cannula therapy versus CPAP via different masks. *Eur Respir J*. 2019 Apr 1;53(4).
41. Ferioli M, Cisternino C, Leo V, Pisani L, Palange P, Nava S. Protecting healthcare workers from SARS-CoV-2 infection: practical indications. *Eur Respir Rev*. 2020 Mar 31;29(155).
42. Esperatti M, Busico M, Fuentes NA, Gallardo A, Osatnik J, Vitali A, et al. Impact of exposure time in awake prone positioning on clinical outcomes of patients with COVID-19-related acute respiratory failure treated with high-flow nasal oxygen: a multicenter cohort study. *Crit Care*. 2022 Jan 7;26(1):16.

43. Gattinoni L, Gattarello S, Steinberg I, Busana M, Palermo P, Lazzari S, et al. COVID-19 pneumonia: Pathophysiology and management. *European Respiratory Review*. 2021 Dec 31;30(162).
44. Zhang Q, Shen J, Chen L, Li S, Zhang W, Jiang C, et al. Timing of invasive mechanic ventilation in critically ill patients with coronavirus disease 2019. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. 2020 Dec 1;89(6):1092–8.
45. Alhazzani W, Møller MH, Arabi YM, Loeb M, Gong MN, Fan E, et al. Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Intensive Care Medicine*. 2020 May 1;46(5):854–87.
46. Pavlov I, Medrano S, Weingart S. Apneic oxygenation reduces the incidence of hypoxemia during emergency intubation: A systematic review and meta-analysis. *Am J Emerg Med*. 2017 Aug;35(8):1184–9.
47. Gleason JM, Christian BR, Barton ED. Nasal Cannula Apneic Oxygenation Prevents Desaturation During Endotracheal Intubation: An Integrative Literature Review. *West J Emerg Med*. 2018 Mar;19(2):403–11.
48. Rajan S, Joseph N, Tosh P, Paul J, Kumar L. Effects of Preoxygenation with Tidal Volume Breathing Followed by Apneic Oxygenation with and without Continuous Positive Airway Pressure on Duration of Safe Apnea Time and Arterial Blood Gases. *Anesth Essays Res*. 2018;12(1):229–33.
49. Casey JD, Janz DR, Russell DW, Vonderhaar DJ, Joffe AM, Dischert KM, et al. Bag-Mask Ventilation during Tracheal Intubation of Critically Ill Adults. *N Engl J Med*. 2019;380(9):811–21.
50. Yao W, Wang T, Jiang B, Gao F, Wang L, Zheng H, et al. Emergency tracheal intubation in 202 patients with COVID-19 in Wuhan, China: lessons learnt and international expert recommendations. *Br J Anaesth*. 2020;125(1):e28–37.
51. Meng L, Qiu H, Wan L, Ai Y, Xue Z, Guo Q, et al. Intubation and Ventilation amid the COVID-19 Outbreak: Wuhan’s Experience. *Anesthesiology*. 2020;132(6):1317–32.
52. Cook TM, El-Boghdadly K, McGuire B, McNarry AF, Patel A, Higgs A. Consensus guidelines for managing the airway in patients with COVID-19: Guidelines from the Difficult Airway Society, the Association of Anaesthetists the Intensive Care Society, the Faculty of Intensive Care Medicine and the Royal College of Anaesthetists. *Anaesthesia*. 2020;75(6):785–99.
53. Fan E, del Sorbo L, Goligher EC, Hodgson CL, Munshi L, Walkey AJ, et al. An official American Thoracic Society/European Society of intensive care medicine/society of critical care medicine clinical practice guideline: Mechanical ventilation in adult patients with acute respiratory distress syndrome. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2017 May 1;195(9):1253–63.
54. Robba C, Battaglini D, Ball L, Pelosi P, Rocco PRM. Ten things you need to know about intensive care unit management of mechanically ventilated patients with COVID-19. Vol. 15, *Expert Review of Respiratory Medicine*. Taylor and Francis Ltd.; 2021. p. 1293–302.
55. Kregenow DA, Rubenfeld GD, Hudson LD, Swenson ER. Hypercapnic acidosis and mortality in acute lung injury. *Crit Care Med*. 2006 Jan;34(1):1–7.
56. Barnes T, Zochios V, Parhar K. Re-examining Permissive Hypercapnia in ARDS: A Narrative Review. *Chest*. 2018;154(1):185–95.

57. Kondili E, Makris D, Georgopoulos D, Rovina N, Kotanidou A, Koutsoukou A. COVID-19 ARDS: Points to be considered in mechanical ventilation and weaning. Vol. 11, *Journal of Personalized Medicine*. MDPI; 2021.
58. Aggarwal NR, Brower RG. Targeting normoxemia in acute respiratory distress syndrome may cause worse short-term outcomes because of oxygen toxicity. *Ann Am Thorac Soc*. 2014 Nov;11(9):1449–53.
59. Rajagopal K, Keller SP, Akkanti B, Bime C, Loyalka P, Cheema FH, et al. Advanced Pulmonary and Cardiac Support of COVID-19 Patients: Emerging Recommendations from ASAIO - A Living Working Document. *Circulation: Heart Failure*. 2020;
60. Aoyama H, Pettenuzzo T, Aoyama K, Pinto R, Englesakis M, Fan E. Association of Driving Pressure With Mortality Among Ventilated Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Crit Care Med*. 2018;46(2):300–6.
61. Amato MBP, Meade MO, Slutsky AS, Brochard L, Costa ELV, Schoenfeld DA, et al. Driving Pressure and Survival in the Acute Respiratory Distress Syndrome. *New England Journal of Medicine*. 2015 Feb 19;372(8):747–55.
62. Gattinoni L, Carlesso E, Cressoni M. Selecting the “right” positive end-expiratory pressure level. Vol. 21, *Current Opinion in Critical Care*. Lippincott Williams and Wilkins; 2015. p. 50–7.
63. Gattinoni L, Pesenti A. The concept of “baby lung.” *Intensive Care Medicine*. 2005 Jun;31(6):776–84.
64. Martínez O, Nin N, Esteban A. [Prone position for the treatment of acute respiratory distress syndrome: a review of current literature]. *Archivos de bronconeumologia*. 2009 Jun;45(6):291–6.
65. Gattinoni L, Pesenti A, Carlesso E. Body position changes redistribute lung computed-tomographic density in patients with acute respiratory failure: impact and clinical fallout through the following 20 years. *Intensive Care Med*. 2013 Nov;39(11):1909–15.
66. Guérin C, Reignier J, Richard JC, Beuret P, Gacouin A, Boulain T, et al. Prone Positioning in Severe Acute Respiratory Distress Syndrome. *New England Journal of Medicine*. 2013 Jun 6;368(23):2159–68.
67. Villar J, Kacmarek RM, Pérez-Méndez L, Aguirre-Jaime A. A high positive end-expiratory pressure, low tidal volume ventilatory strategy improves outcome in persistent acute respiratory distress syndrome: a randomized, controlled trial. *Crit Care Med*. 2006 May;34(5):1311–8.
68. Brochard L, Roudot-Thoraval F, Roupie E, Delclaux C, Chastre J, Fernandez-Mondéjar E, et al. Tidal volume reduction for prevention of ventilator-induced lung injury in acute respiratory distress syndrome. The Multicenter Trail Group on Tidal Volume reduction in ARDS. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998 Dec;158(6):1831–8.
69. Lim SC, Adams AB, Simonson DA, Dries DJ, Broccard AF, Hotchkiss JR, et al. Intercomparison of recruitment maneuver efficacy in three models of acute lung injury. *Crit Care Med*. 2004 Dec;32(12):2371–7.
70. Hodgson CL, Tuxen D v, Davies AR, Bailey MJ, Higgins AM, Holland AE, et al. A randomised controlled trial of an open lung strategy with staircase recruitment, titrated PEEP and targeted low airway pressures in patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care*. 2011;15(3):R133.

71. Fan E, Wilcox ME, Brower RG, Stewart TE, Mehta S, Lapinsky SE, et al. Recruitment maneuvers for acute lung injury: a systematic review. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008 Dec 1;178(11):1156–63.
72. Borges JB, Okamoto VN, Matos GFJ, Caramez MPR, Arantes PR, Barros F, et al. Reversibility of lung collapse and hypoxemia in early acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006 Aug 1;174(3):268–78.
73. Constantin JM, Godet T, Jabaudon M, Bazin JE, Futier E. Recruitment maneuvers in acute respiratory distress syndrome. *Ann Transl Med.* 2017 Jul;5(14):290.
74. Franco V, Bradley EA, Badagliacca R, Sabanayagam A, Rajpal S, Lastinger LT, et al. Pulmonary vasodilators: beyond the bounds of pulmonary arterial hypertension therapy in COVID-19. *Pulm Circ.* 2020 Nov 20;10(4):2045894020970369.
75. Karam O, Gebistorf F, Wetterslev J, Afshari A. The effect of inhaled nitric oxide in acute respiratory distress syndrome in children and adults: a Cochrane Systematic Review with trial sequential analysis. *Anaesthesia.* 2017;72(1):106–17.
76. Fuller BM, Mohr NM, Skrupky L, Fowler S, Kollef MH, Carpenter CR. The Use of Inhaled Prostaglandins in Patients With ARDS. *Chest.* 2015 Jun;147(6):1510–22.
77. Adhikari NKJ, Dellinger RP, Lundin S, Payen D, Vallet B, Gerlach H, et al. Inhaled nitric oxide does not reduce mortality in patients with acute respiratory distress syndrome regardless of severity: systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med.* 2014 Feb;42(2):404–12.
78. Ramanathan K, Shekar K, Ling RR, Barbaro RP, Wong SN, Tan CS, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Critical Care.* 2021 Dec 1;25(1).
79. Badulak J, Antonini MV, Stead CM, Shekerdemian L, Raman L, Paden ML, et al. Extracorporeal Membrane Oxygenation for COVID-19: Updated 2021 Guidelines from the Extracorporeal Life Support Organization. *ASAIO Journal.* Lippincott Williams and Wilkins; 2021. p. 485–95.
80. Ahmed T, Ahmed T, Karimi H, Tolle L, Iqbal MN. COVID19 Acute respiratory distress syndrome and extra-corporeal membrane oxygenation; A mere option or ultimate necessity. *Perfusion.* 2021;36(6):559–63.
81. ELSO General Guidelines Extracorporeal Life Support Organization (ELSO) General Guidelines for all ECLS Cases [Internet]. 2017. Available from: [www.elseo.org](http://www.elseo.org)
82. Brodie D, Bacchetta M. Extracorporeal membrane oxygenation for ARDS in adults. *N Engl J Med.* 2011 Nov 17;365(20):1905–14.
83. Gattinoni L, Pesenti A, Mascheroni D, Marcolin R, Fumagalli R, Rossi F, et al. Low-frequency positive-pressure ventilation with extracorporeal CO<sub>2</sub> removal in severe acute respiratory failure. *JAMA.* 1986 Aug 15;256(7):881–6.
84. Balakrishna A, Walsh EC, Hamidi A, Berg S, Austin D, Pino RM, et al. An examination of sedation requirements and practices for mechanically ventilated critically ill patients with COVID-19. *American Journal of Health-System Pharmacy.* 2021 Nov 1;78(21):1952–61.
85. National Heart L and BIPCTN, Moss M, Huang DT, Brower RG, Ferguson ND, Ginde AA, et al. Early Neuromuscular Blockade in the Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med.* 2019;380(21):1997–2008.

86. Cruces P, Retamal J, Hurtado DE, Erranz B, Iturrieta P, González C, et al. A physiological approach to understand the role of respiratory effort in the progression of lung injury in SARS-CoV-2 infection. Vol. 24, *Critical Care*. BioMed Central Ltd; 2020.
87. Payen JF, Chanques G, Futier E, Velly L, Jaber S, Constantin JM. Sedation for critically ill patients with COVID-19: Which specificities? One size does not fit all. *Anaesthesia Critical Care and Pain Medicine*. 2020 Jun 1;39(3):341–3.
88. Wang H, Wang C, Wang Y, Tong H, Feng Y, Li M, et al. Sedative drugs used for mechanically ventilated patients in intensive care units: a systematic review and network meta-analysis. *Curr Med Res Opin*. 2019;35(3):435–46.
89. Zhou Y, Jin X, Kang Y, Liang G, Liu T, Deng N. Midazolam and propofol used alone or sequentially for long-term sedation in critically ill, mechanically ventilated patients: a prospective, randomized study. *Crit Care*. 2014 Jun 16;18(3):R122.
90. Barr J, Fraser GL, Puntillo K, Ely EW, Gélinas C, Dasta JF, et al. Clinical practice guidelines for the management of pain, agitation, and delirium in adult patients in the intensive care unit. *Crit Care Med*. 2013 Jan;41(1):263–306.
91. Bordon J, Akca O, Furmanek S, Cavallazzi RS, Suliman S, Aboelnasr A, et al. Acute Respiratory Distress Syndrome and Time to Weaning Off the Invasive Mechanical Ventilator among Patients with COVID-19 Pneumonia. *Journal of Clinical Medicine*. 2021 Jun 30;10(13):2935.
92. Vaporidi K, Soundoulounaki S, Papadakis E, Akoumianaki E, Kondili E, Georgopoulos D. Esophageal and transdiaphragmatic pressure swings as indices of inspiratory effort. *Respir Physiol Neurobiol*. 2021;284:103561.
93. Ferrer M, Esquinas A, Arancibia F, Bauer TT, Gonzalez G, Carrillo A, et al. Noninvasive ventilation during persistent weaning failure: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003 Jul 1;168(1):70–6.
94. Nava S, Gregoretti C, Fanfulla F, Squadrone E, Grassi M, Carlucci A, et al. Noninvasive ventilation to prevent respiratory failure after extubation in high-risk patients. *Crit Care Med*. 2005 Nov;33(11):2465–70.
95. Bhimraj A, Morgan RL, Shumaker AH, Baden L, Chi-Chung Cheng V, Edwards KM, et al. Lessons Learned from Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Therapies: Critical Perspectives From the Infectious Diseases Society of America (IDSA) COVID-19 Treatment Guideline Panel. *Clin Infect Dis*. 2022;74(9):1691–5.
96. Tanni SE, Silvinato A, Floriano I, Bacha HA, Barbosa AN, Bernardo WM. Use of remdesivir in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 2022;48(1).
97. WHO Solidarity Trial Consortium. Remdesivir and three other drugs for hospitalised patients with COVID-19: final results of the WHO Solidarity randomised trial and updated meta-analyses. *Lancet* [Internet]. 2022 May 2; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35512728>
98. Shrestha DB, Budhathoki P, Syed N i. H, Rawal E, Raut S, Khadka S. Remdesivir: A potential game-changer or just a myth? A systematic review and meta-analysis. Vol. 264, *Life Sciences*. Elsevier Inc.; 2021.

99. Adamsick ML, Gandhi RG, Bidell MR, Elshaboury RH, Bhattacharyya RP, Kim AY, et al. Remdesivir in Patients with Acute or Chronic Kidney Disease and COVID-19. *J Am Soc Nephrol.* 2020;31(7):1384–6.
100. Chalmers JD, Crichton ML, Goeminne PC, Cao B, Humbert M, Shteinberg M, et al. Management of hospitalised adults with coronavirus disease 2019 (COVID-19): a European Respiratory Society living guideline. *Eur Respir J.* 2021;57(4).
101. Liu J, Zhang S, Dong X, Li Z, Xu Q, Feng H, et al. Corticosteroid treatment in severe COVID-19 patients with acute respiratory distress syndrome. *J Clin Invest.* 2020;130(12):6417–28.
102. Ferreto LED, Bortoloti DS, Fortes PCN, Follador F, Arruda G, Ximenez JP, et al. Dexamethasone for treating sars-cov-2 infection: A systematic review and meta-analysis. *Sao Paulo Medical Journal.* 2021;139(6):657–61.
103. Marrone A, Nevola R, Sellitto A, Cozzolino D, Romano C, Cuomo G, et al. Remdesivir plus dexamethasone versus dexamethasone alone for the treatment of COVID-19 patients requiring supplemental O2 therapy: a prospective controlled non-randomized study. *Clin Infect Dis.* 2022 Jan 27;
104. Yu GQ, Jiang ZH, Yang Z bin, Jiang SQ, Quan XQ. The effect of glucocorticoids on mortality in severe COVID-19 patients: Evidence from 13 studies involving 6612 cases. *Medicine.* 2021 Oct 8;100(40):e27373.
105. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2021 Feb 25;384(8):693–704.
106. Ranjbar K, Moghadami M, Mirahmadizadeh A, Fallahi MJ, Khaloo V, Shahriarirad R, et al. Methylprednisolone or dexamethasone, which one is superior corticosteroid in the treatment of hospitalized COVID-19 patients: a triple-blinded randomized controlled trial. *BMC Infect Dis.* 2021;21(1):337.
107. Lin Z, Niu J, Xu Y, Qin L, Ding J, Zhou L. Clinical efficacy and adverse events of baricitinib treatment for coronavirus disease-2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. *Journal of Medical Virology.* 2022 Apr 1;94(4):1523–34.
108. Chen CY, Chen WC, Hsu CK, Chao CM, Lai CC. Clinical efficacy and safety of Janus kinase inhibitors for COVID-19: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *International Immunopharmacology.* 2021 Oct 1;99.
109. Yu SY, Koh DH, Choi M, Ryoo S, Huh K, Yeom JS, et al. Clinical efficacy and safety of interleukin-6 receptor antagonists (tocilizumab and sarilumab) in patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Emerging Microbes & Infections.* 2022 Dec 31;1–41.
110. Mutua V, Henry BM, von Csefalvay C, Cheruiyot I, Vikse J, Lippi G, et al. Tocilizumab in addition to standard of care in the management of COVID-19: a meta-analysis of RCTs. Vol. 93, *Acta Biomedica.* Mattioli 1885; 2022.
111. Altemeier WA, Robertson HT, Mckinney S, Glenn RW. Pulmonary embolization causes hypoxemia by redistributing regional blood flow without changing ventilation. *Journal of Applied Physiology.* 1998;85(6):2337–43.
112. Joseph A, Zafrani L, Mabrouki A, Azoulay E, Darmon M. Acute kidney injury in patients with SARS-CoV-2 infection. *Annals of Intensive Care.* 2020 Dec 1;10(1).



113. Driggin E, Madhavan M v., Bikdeli B, Chuich T, Laracy J, Biondi-Zoccai G, et al. Cardiovascular Considerations for Patients, Health Care Workers, and Health Systems During the COVID-19 Pandemic. Vol. 75, *Journal of the American College of Cardiology*. Elsevier USA; 2020. p. 2352–71.
114. Szekely Y, Lichter Y, Taieb P, Banai A, Hochstadt A, Merdler I, et al. Spectrum of Cardiac Manifestations in COVID-19: A Systematic Echocardiographic Study. *Circulation*. 2020 Jul 28;142(4):342–53.
115. Vieillard-Baron A, Matthay M, Teboul JL, Bein T, Schultz M, Magder S, et al. Experts' opinion on management of hemodynamics in ARDS patients: focus on the effects of mechanical ventilation. Vol. 42, *Intensive Care Medicine*. Springer Verlag; 2016. p. 739–49.
116. Phua J, Weng L, Ling L, Egi M, Lim CM, Divatia JV, et al. Intensive care management of coronavirus disease 2019 (COVID-19): challenges and recommendations. Vol. 8, *The Lancet Respiratory Medicine*. Lancet Publishing Group; 2020. p. 506–17.
117. Goyal P, Choi JJ, Pinheiro LC, Schenck EJ, Chen R, Jabri A, et al. Clinical Characteristics of Covid-19 in New York City. *N Engl J Med*. 2020;382(24):2372–4.
118. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med*. 2020;8(5):475–81.
119. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus–Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020 Mar 17;323(11):1061.
120. Bentzer P, Griesdale DE, Boyd J, MacLean K, Sirounis D, Ayas NT. Will This Hemodynamically Unstable Patient Respond to a Bolus of Intravenous Fluids? *JAMA*. 2016 Sep 27;316(12):1298–309.
121. Pan J, Peng M, Liao C, Hu X, Wang A, Li X. Relative efficacy and safety of early lactate clearance-guided therapy resuscitation in patients with sepsis; A meta-analysis. Vol. 98, *Medicine (United States)*. Lippincott Williams and Wilkins; 2019.
122. Myatra SN, Prabu NR, Divatia JV, Monnet X, Kulkarni AP, Teboul JL. The Changes in Pulse Pressure Variation or Stroke Volume Variation After a “Tidal Volume Challenge” Reliably Predict Fluid Responsiveness During Low Tidal Volume Ventilation. *Crit Care Med*. 2017;45(3):415–21.
123. Delaney AP, Dan A, McCaffrey J, Finfer S. The role of albumin as a resuscitation fluid for patients with sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med*. 2011 Feb;39(2):386–91.
124. Lamontagne F, Richards-Belle A, Thomas K, Harrison DA, Sadique MZ, Grieve RD, et al. Effect of Reduced Exposure to Vasopressors on 90-Day Mortality in Older Critically Ill Patients With Vasodilatory Hypotension: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2020;323(10):938–49.
125. Lamontagne F, Day AG, Meade MO, Cook DJ, Guyatt GH, Hylands M, et al. Pooled analysis of higher versus lower blood pressure targets for vasopressor therapy septic and vasodilatory shock. *Intensive Care Med*. 2018;44(1):12–21.
126. McIntyre WF, Um KJ, Alhazzani W, Lengyel AP, Hajjar L, Gordon AC, et al. Association of Vasopressin Plus Catecholamine Vasopressors vs Catecholamines Alone With Atrial

- Fibrillation in Patients With Distributive Shock: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2018;319(18):1889–900.
127. Ronco C, Reis T, de Rosa S. Coronavirus Epidemic and Extracorporeal Therapies in Intensive Care: *si vis pacem para bellum*. *Blood Purif*. 2020;49(3):255–8.
128. Villa G, Romagnoli S, de Rosa S, Greco M, Resta M, Pomarè Montin D, et al. Blood purification therapy with a hemodiafilter featuring enhanced adsorptive properties for cytokine removal in patients presenting COVID-19: A pilot study. *Critical Care*. 2020 Oct 12;24(1).
129. Asgharpour M, Mehdinezhad H, Bayani M, Zavareh MSH, Hamidi SH, Akbari R, et al. Effectiveness of extracorporeal blood purification (hemoadsorption) in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19). *BMC Nephrology*. 2020 Aug 20;21(1).
130. Monard C, Rimmelé T, Ronco C. Extracorporeal Blood Purification Therapies for Sepsis. *Blood Purif*. 2019;47 Suppl 3:1–14.
131. al Shareef K, Bakouri M. Cytokine Blood Filtration Responses in COVID-19. Vol. 50, *Blood Purification*. S. Karger AG; 2021. p. 141–9.
132. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Internal Medicine*. 2020 Jul 1;180(7):934.
133. Yang JK, Lin SS, Ji XJ, Guo LM. Binding of SARS coronavirus to its receptor damages islets and causes acute diabetes. *Acta Diabetol*. 2010 Sep;47(3):193–9.
134. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The Lancet*. 2020 Feb;395(10223):507–13.
135. Sieswerda E, de Boer MGJ, Bonten MMJ, Boersma WG, Jonkers RE, Aleva RM, et al. Recommendations for antibacterial therapy in adults with COVID-19 – an evidence based guideline. Vol. 27, *Clinical Microbiology and Infection*. Elsevier B.V.; 2021. p. 61–6.
136. Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, Muscedere J, Sweeney DA, Palmer LB, et al. Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clin Infect Dis*. 2016 Sep 1;63(5):e61–111.
137. Tanzella G, Motos A, Battaglini D, Meli A, Torres A. Optimal approaches to preventing severe community-acquired pneumonia. *Expert Rev Respir Med*. 2019;13(10):1005–18.
138. Olson G, Davis AM. Diagnosis and Treatment of Adults With Community-Acquired Pneumonia. *JAMA*. 2020;323(9):885–6.

## 25. ŽIVOTOPIS

Rođen sam 29. siječnja 1998. godine u Zagrebu. Osnovnoškolsko obrazovanje završio sam u OŠ Dragojle Jarnević u Karlovcu, istovremeno uz pohađanje Glazbene škole Karlovac za gitaru uz prestižnog profesora Viktora Vidovića. Srednješkolosko obrazovanje nastavio sam u Općoj Gimnaziji Karlovac, ustanove kojima je nekoć koračao Nikola Tesla. Medicinski fakultet u Zagrebu upisao sam 2016. godine. Tijekom studija bio sam član Sekcije za kirurgiju te Sekcije za anesteziologiju i reanimatologiju, a u akademskoj godini 2021./2022. (trenutno) sam voditelj Sekcije za anesteziologiju i reanimatologiju. Za vrijeme pandemije koronavirusom volontirao sam na trijaži te uzimanju COVID briseva u sklopu Studentske sekcije za anesteziologiju i reanimatologiju uz dodijeljenu zahvalnicu KB Svetog Duha za određen broj volonterskih sati kao pokazatelj nesebičnosti za vrijeme pandemije.