

## Ministarstvo zdravstva Republike Hrvatske

### Smjernice za liječenje oboljelih od COVID-19

#### verzija 1 od 8. rujna 2020.

Početak 2020. godine suočili smo se s pandemijom uzrokovanom novim koronavirusom (SARS-CoV-2, od engl. *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*), uzročnikom nove bolesti koja je nazvana COVID-19 (od engl. *coronavirus disease 2019*).

U Hrvatskoj su do sada izdane Smjernice Klinike za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ u Zagrebu i Hrvatskoga društva za infektivne bolesti HLZ-a za antivirusno i imunomodulacijsko liječenje oboljelih od COVID-19 te smjernice Hrvatskoga društva za infektivne bolesti HLZ-a Kliničko zbrinjavanje pacijenata s COVID-19.

Zbog važnosti pravovremenog otkrivanja, dijagnosticiranja, zbrinjavanja i liječenja osoba zaraženih virusom SARS-CoV-2 i bolesnika s COVID-19, a u cilju uspješnog suzbijanja epidemije bolesti COVID-19 u Hrvatskoj, na temelju članka 52. Zakona o sustavu državne uprave (Narodne novine br. 66/19), ministar zdravstva 29. travnja 2020. godine donio je odluku (kl. 011-02/20-01/194, ur. broj 534-02-2-2/1-20-2 od 29. travnja 2020.) o osnivanju Povjerenstva za primjenu lijekova u liječenju i profilaksi COVID-19 uključujući antivirusne i imunomodulacijske lijekove, u skladu s postojećim znanstvenim dokazima i preporukama međunarodnih relevantnih institucija (u daljnjem tekstu: Povjerenstvo).

U Povjerenstvo su imenovani sljedeći članovi: doc. dr. sc. Rok Čivljak, dr. med. (predsjednik), prof. dr. sc. Ljiljana Perić, dr. med., prof. dr. sc. Biserka Trošelj Vukić, dr. med., doc. dr. sc. Dragan Ledina, dr. med., izv. prof. dr. sc. Ivan Puljiz, dr. med., izv. prof. dr. sc. Davorka Lukas, dr. med., doc. dr. sc. Dragan Lepur, dr. med., prim. dr. sc. Srđan Roglić, dr. med., doc. dr. sc. Miroslav Mayer, dr. med., prim. dr. sc. Darko Richter, dr. med., prim. dr. sc. Marinko Vučić, dr. med., doc. dr. sc. Eduard Galić, dr. med. i prim. dr. sc. Marinko Artuković, dr. med..

Povjerenstvo u gore navedenom sastavu usvojilo je na sjednici održanoj putem elektroničkog video-alata Smjernice za liječenje oboljelih od COVID-19, verzija 1 od 8. rujna 2020., koje će biti upućene svim zdravstvenim ustanovama u Republici Hrvatskoj u kojoj se liječe bolesnici oboljeli od COVID-19. Obveza je svih zdravstvenih radnika u Republici Hrvatskoj pridržavati se ovih Smjernica. U ostalim aspektima dijagnosticiranja, zbrinjavanja, simptomatskog liječenja i prevencije bolesti COVID-19 važeće su preporuke Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo te gore navedene preporuke Klinike za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ u Zagrebu i Hrvatskoga društva za infektivne bolesti HLZ-a, osim u dijelu koji se tiče niže navedenih preporuka.

## 1. Osnovne postavke

1. Trenutno nema dovoljno dokaza utemeljenih na randomiziranim kontroliranim kliničkim studijama o učinkovitim i sigurnim lijekovima ili kombinaciji lijekova za liječenje bolesti COVID-19.
2. Osnova liječenja je ublažavanje simptoma, sprječavanje komplikacija i progresije bolesti te simptomatsko i suportivno liječenje, uključujući i mjere intenzivnog liječenja za teže oboljele.
3. Naglašena je potreba za racionalnom primjenom postojećih i dostupnih lijekova u dobro selekcioniranih bolesnika.
4. Umjesto tzv. *off-label* primjene nekog antivirusnog ili imunomodulacijskog lijeka, prednost se daje terapijskoj i/ili profilaktičkoj primjeni lijeka u sklopu kliničkog istraživanja ukoliko ono postoji.
5. Smjernice su namijenjene kliničarima, u prvom redu infektolozima i intenzivistima, ali i drugim zdravstvenim djelatnicima koji sudjeluju u liječenju bolesnika s bolešću COVID-19.
6. Smjernice će se redovito obnavljati i biti dostupne na mrežnim stranicama Ministarstva zdravstva Republike Hrvatske, Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo i Klinike za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“.
7. Sve primjedbe i prijedlozi za poboljšanje smjernica dobro su došli i mogu se pisanim putem uputiti predsjedniku Povjerenstva na elektronsku adresu: [rok.civiljak@bfm.hr](mailto:rok.civiljak@bfm.hr).

## 2. Procjena težine bolesti

Za potrebe kliničke primjene ovih smjernica, a na osnovi dostupne literature, u svakog bolesnika s bolesti COVID-19 potrebno je procijeniti težinu bolesti prema Tablici 1.

**TABLICA 1-A. Procjena težine bolesti prema kliničkim kriterijima**

<b>KLINIČKI OBLIK BOLESTI</b>	<b>DEFINICIJA</b>
<b>Asimptomatska infekcija</b>	Osoba bez kliničkih simptoma i znakova bolesti kod koje je infekcija virusom SARS-CoV-2 potvrđena laboratorijski (pozitivnim specifičnim molekularnim testom).
<b>Blagi oblik bolesti (bez komplikacija)</b>	Bolesnik sa simptomima nekomplikirane infekcije dišnog sustava koji može imati vrućicu, opću slabost, glavobolju, mialgije, hunjavicu, grlobolju i/ili kašalj. U bolesnika nisu prisutni znakovi dehidracije, sepse ili otežanog disanja (nedostatka zraka). (MEWS score: $\leq 2$ ) Dijete s akutnom infekcijom gornjih dišnih putova.
<b>Srednje teški oblik bolesti</b>	Odrasli bolesnik s težim simptomima bolesti i/ili pneumonijom, ali bez kriterija za tešku pneumoniju, bez potrebe za nadomjesnom terapijom kisikom ( $SpO_2 > 93\%$ na sobnom zraku). (MEWS score: $\leq 2$ ) Dijete s pneumonijom, bez kriterija za tešku bolest.
<b>Teški oblik bolesti</b>	Odrasli bolesnik s teškom (bilateralnom) pneumonijom uz najmanje jedan od znakova: frekvencija disanja $> 30$ udisaja/min, respiratorna insuficijencija ili potreba za nadomjesnom terapijom kisikom ( $SpO_2 \leq$

	93% na sobnom zraku). (MEWS score: 3–4) Dijete s teškom pneumonijom uz prisutan jedan od znakova: centralna cijanoza ili $SpO_2 \leq 90\%$ , izražena dispneja, poremećaj općeg stanja, promjene svijesti, konvulzije.
<b>Kritični oblik bolesti</b>	Odrasli bolesnik ili dijete s kriterijima za ARDS, odnosno sepsu, septični šok, sa/bez akutne disfunkcije drugih organskih sustava (šok, zatajenje bubrega, koagulopatija, poremećaj svijesti) (MEWS score: $\geq 5$ )

**TABLICA 1-B. Procjena težine bolesti prema Modified Early Warning Score (MEWS) kriterijima\*:**

Bodovi	3	2	1	0	1	2	3
<b>Respiratorna frekvencija (udisaja/minuti)</b>		< 9		9–14	15–20	21–29	$\geq 30$
<b>Srčana frekvencija (puls/minuti)</b>		$\leq 40$	41–50	51–100	101–110	111–129	$\geq 130$
<b>Sistolički tlak (mmHg)</b>	< 70	71–80	81–100	101–199		$\geq 200$	
<b>Tjelesna temperatura (°C)</b>		$\leq 35$ °C		35,1–38,4		$\geq 38,4$ °C	
<b>Stanje svijesti</b>				Budan	Odgovara na poziv	Odgovara na bol	Bez odgovora (GCS < 9)

**Legenda:** svakom vitalnom parametru pridružiti samo jednu vrijednost i izračunati zbroj bodova (MEWS score). Ako je zbroj  $\leq 2$  klasificira se kao blagi ili srednje teški oblik bolesti; ako je zbroj 3–4 klasificira se kao teški oblik bolesti, a ako je zbroj  $\geq 5$  kao kritični oblik bolesti.

\*online kalkulator: <https://www.mdcalc.com/modified-early-warning-score-mews-clinical-deterioration>

Definicija ARDS-a prema acidobaznom statusu iz arterijske krvi:

- blaži oblik:  $PaO_2/FiO_2$  200–300 mmHg,
- srednje teški oblik:  $PaO_2/FiO_2$  100–199 mmHg,
- teški oblik:  $PaO_2/FiO_2 \leq 100$  mmHg.

### 3. Čimbenici rizika za razvoj težeg oblika COVID-19

U dijela bolesnika može nastati teži oblik bolesti, uključujući i akutni respiratorni distress sindrom (ARDS), najčešće između osmog i 12. dana bolesti, ukoliko su prisutni slijedeći čimbenici rizika:

- životna dob: < 12 mjeseci ili > 60 godina,
- komorbiditeti (kardiovaskularna bolest, arterijska hipertenzija, dijabetes, kronična plućna bolest, kronična bubrežna bolest, maligna bolest),
- prirođena ili stečena imunodefijencija,
- adipozitet.

Prediktorima nepovoljnog ishoda bolesti smatraju se:

- SaO<sub>2</sub> < 93% na sobnom zraku (< 90% u slučaju kroničnih stanja koja prati hipoksemija),
- viši SOFA score,
- d-dimeri > 1 µg/mL,
- limfopenija, povišene koncentracije transaminaza, laktat-dehidrogenaze, CRP-a, IL-6 i feritina.

#### 4. Dostupni oblici i preporučene doze antivirusnih i imunomodulacijskih lijekova

##### 4.1. Remdesivir

Remdesivir je pokazao moguću korist u liječenju bolesnika s COVID-19 te se njegova primjena trenutno preporuča za bolesnike s težom pneumonijom (SpO<sub>2</sub> <93% na sobnom zraku) koji imaju urednu bubrežnu funkciju. Ako su ostvareni svi preduvjeti, liječenje treba započeti što je ranije moguće. Primjena remdesivira nakon 15. dana bolesti nije opravdana, osim u imunokompromitiranih bolesnika.

Doziranje u odraslih i djece > 12 godina i TM ≥40 kg:

- 1×200 mg i.v. 1. dan, potom 1×100 mg i.v. sljedećih četiri dana (ukupno pet dana).

Doziranje u novorođenčadi, male i školske djece (≥3,5 kg do <40 kg):

- 5 mg/kg TM i.v. 1. dan, potom 2,5 mg/kg TM i.v. sljedećih četiri dana (ukupno pet dana).

Trenutno nije poznato ima li 10-dnevna primjena remdesivira prednost pred 5-dnevnom primjenom. Međutim, u težim slučajevima (bolesnici kod kojih se zbog težine bolesti primjenjuje mehanička ventilacija, bolesnici na adjuvantnoj steroidnoj terapiji ili nakon primjene antagonista IL-6) se preporuča provesti liječenje remdesivirom ukupno deset dana.

Remdesivir se može primjenjivati uz imunomodulacijsku terapiju (kortikosteroidi, IL-6 antagonisti).

Remdesivir se primjenjuje u polusatnoj intravenskoj infuziji. Potrebno je svakodnevno pratiti bubrežnu i jetrenu funkciju; u slučaju bubrežne disfunkcije treba prekinuti liječenje.

Kontraindikacije za primjenu remdesivira:

- multiorgansko zatajenje i/ili stanje šoka,
- ALT povišen > 5× iznad gornje granice normale,
- klirens kreatinina <30 ml/min,
- kronična dijaliza ili kontinuirana veno-venska hemodijafiltracija (CVVHDF).

##### 4.2. Kortikosteroidi

Kortikosteroidi su se pokazali potencijalno korisnima u liječenju teškog i kritičnog oblika bolesti COVID-19 nakon sedmog dana bolesti. U tim slučajevima se preporuča primjena deksametazona, osim ako je njihova primjena kontraindicirana.

Doziranje deksametazona u odraslih:

- 6-8 mg/dan i.v. jednom dnevno

Doziranje deksametazona u djece:

- 0,15 mg/kg TM i.v. (najviše 8 mg/dan) jednom dnevno.

Primjenjuju se deset dana (ili do otpusta ukoliko je bolesnik kraće hospitaliziran), bez potrebe za postupnim smanjivanjem doze.

Primjena kortikosteroida dozvoljena je i u bolesnika s neprimjerenim imunskim odgovorom: hipercitokinemijom, sekundarnom hemofagocitnom limfohistiocitozom i sindromom makrofagne aktivacije (MAS). Doziranje je uobičajeno (kao kod navedenih stanja potaknutih drugim bolestima). U tim slučajevima preporuča se konzultacija internista/kliničkog imunologa.

Kortikosteroidi se mogu slobodno primjenjivati ukoliko je riječ o kroničnoj terapiji ili stanjima u kojima su oni apsolutno indicirani. Lokalna primjena steroida je također dozvoljena, uključujući inhalacijsku primjenu u bolesnika s astmom.

Dozu mineralokortikoida (supstitucijska terapija) treba povećati u svim stresnim situacijama, pa tako i u slučaju bolesti COVID-19.

Hidrokortizon se može primjenjivati u stanju šoka u uobičajenim dozama: u odraslih 2×100 mg i.v., a u djece 50-100 mg/m<sup>2</sup> podijeljeno u 3-4 dnevne doze tijekom nekoliko dana (do poboljšanja perfuzije/oporavka autoregulacije krvnog tlaka, prema procjeni kliničara).

Primjena kortikosteroida u svrhu imunomodulacijskog liječenja u bolesnika s blagim i srednje teškim oblikom bolesti COVID-19 se ne preporuča.

### **4.3. Antagonisti interleukina 6 (IL-6)**

Antagoniste interleukina 6 (IL-6), poput sarilumaba, siltuksimaba i tocilizumaba, preporučuje se primjenjivati u svrhu imunomodulacijskog liječenja bolesti COVID-19 samo u okviru kliničkih studija, ukoliko one postoje, te prema kliničkim indikacijama definiranim u njima.

#### **4.3.1. Tocilizumab**

Primjenu tocilizumaba valja razmotriti u bolesnika s dokazanom bolesti COVID-19 i evidentnim pogoršanjem kliničkog stanja, progresijom hipoksemije i vjerojatnim sindromom prekomjernog lučenja citokina (obično nastupa između 8. i 15. dana bolesti).

Doziranje u odraslih i djece TM ≥30 kg:

- 8 mg/kg tjelesne mase i.v. (maksimalna doza 800 mg) jednokratno, uz ev. ponavljanje još jedne doze nakon >12 sati (prema priloženom protokolu UHID\_COVID-19, v. 1, od 6. travnja 2020. godine),

Doziranje u djece <30 kg:

- 12 mg/kg tjelesne mase i.v.

Njegova primjena se preporuča nakon konzultacije infektologa s internistom/kliničkim imunologom, odnosno specijalistima s iskustvom u liječenju ovakvih stanja.

Precizni kriteriji za primjenu tocilizumaba u COVID-19 nisu definirani, a za pomoć u individualnoj procjeni mogu poslužiti sljedeći kriteriji:

- vrućica (može izostati ako su bolesnici prethodno primali kortikosteroide) uz jedan ili više sljedećih kriterija (ovisno o dostupnosti):

- CRP  $\geq 200$  mg/L,\*
- IL-6  $>40$  pg/mL (ng/L),
- feritin  $\geq 2000$  ng/mL,

ili kriteriji prema protokolu UHID\_COVID-19, v. 1, od 6. travnja 2020. godine.

Hipercitokinemija je obilježena vrućicom, i višestrukim povišenjem koncentracije citokina i CRP-a. S obzirom da IL-6 nije jedini citokin uključen u patogenezu sindroma, ne može biti niti jedini kriterij za postavljanje dijagnoze i primjenu tocilizumaba.

Kontraindikacije za primjenu tocilizumaba:

- poznata alergijska reakcija na tocilizumab ili druga monoklonska protutijela,
- terapija drugim biologicima,
- potvrđena/vjerojatna bakterijska, gljivična, parazitarna i druga virusna infekcija,
- povišene koncentracije ALT i/ili AST  $>10$  puta iznad gornje granice normale,
- trudnoća.

U cilju isključenja teže konkomitantne infekcije, potrebno je učiniti dodatnu mikrobiološku dijagnostiku (uzeti hemokulture, urinokulturu, ispirak traheje i dr.), laboratorijsku obradu (hematološku, biokemijsku) te učiniti radiogram odnosno MSCT torakalnih organa. Infekcija je vjerojatna ako se registriira leukocitoza i/ili skretanje u lijevo u diferencijalnoj krvnoj slici uz povišenu koncentraciju prokalcitonina. Ukoliko se ne može sa sigurnošću isključiti infekcija, u bolesnika valja započeti empirijsku antimikrobnu terapiju (bolničke) sepse, a posebno u bolesnika koji su hemodinamski nestabilni. Prisutnost infekcije koja neposredno ne ugrožava bolesnika (npr. blaža uroinfekcija, traheitis, mukokutani herpes i sl.) uz negativne hemokulture ne isključuje mogućnost primjene tocilizumaba ukoliko kliničar procijeni da je hipercitokinemija glavni odnosno jedini uzrok kliničkog pogoršanja. Uz liječenje tocilizumabom se preporuča profilaksa aciklovirom (za odrasle 2x400 mg po, ili 2x500 mg i.v., kroz pet do sedam dana.

Tocilizumab se ne preporuča primjenjivati samo na temelju progresije pneumonije i hipoksemije u bolesnika koji su afebrilni, imaju niske vrijednosti CRP-a, feritina i IL-6.

Nakon primjene tocilizumaba nije potrebno kontrolirati koncentraciju IL-6 jer će ona biti izrazito povišena.



#### **4.4. Rekonvalescentna plazma**

Učinkovitost primjene plazme dobivene iz krvi rekonvalescentata nije potvrđena te se za sada ne preporuča koristiti u liječenju COVID-19 izvan kliničkih studija.

#### **4.5. Intravenski imunoglobulini (IVIG)**

Nespecifični, intravenski imunoglobulini se ne preporučaju koristiti u liječenju bolesnika s COVID-19.

#### **5. Ostali antimikrobni lijekovi**

Za sada nema dokaza niti indikacije za istovremenu primjenu dva i više lijekova (kombinacije) za liječenje COVID-19, osim u sklopu kliničkog ispitivanja.

Ne preporuča se liječenje bolesnika s COVID-19 hidrosiklorokinom, klorokin fosfatom, lopinavir/ritonavirovom i/ili azitromicinom, osim u sklopu kliničkog ispitivanja.

U slučaju kliničke sumnje ili dokazane koinfekcije (influenca, bakterijska infekcija), gore navedenim oblicima antivirusnog i imunomodulacijskog liječenja po procjeni kliničara mogu se dodati i drugi antimikrobni lijekovi.

#### **6. Simptomatsko liječenje**

##### **6.1. Nadomjesna terapija kisikom**

Preporuča se primjena kisika na nosni kateter ili preko maske, ovisno o potrebi.

U teže hipoksemičnih bolesnika ( $SpO_2 < 90\%$  uz 16L/min  $O_2$  na masku) u kojih ne postoji slabost/zamor respiratorne muskulature i koji nemaju izraženiju zaduhu, preporuča se primjena kisika preko visokoprotočnog nosnog katetera (HFNC, od engl. *high-flow nasal cannula*). Time se u znatnog broja bolesnika može izbjeći ili odgoditi potreba za invazivnom, mehaničkom ventilacijom. Preduvjeti su da bolesnik nije encefalopatičan, hemodinamski nestabilan i da može nesmetano disati na nos. Ciljnu saturaciju kisikom ( $> 90\%$ ) treba postići kombinacijom protoka (25–60 L/min) i  $FiO_2$  (50–100%) s tim da se u slučaju poboljšanja najprije smanjuje  $FiO_2$ , a zatim protok. U djece se HFNC daje protokom od 0,5–1 L/kg/min, uz  $FiO_2$  do 40%; ako se u roku od 30-60 min ne postigne ciljna  $SpO_2$  od 92–97%, ide se odmah na neinvazivnu ventilaciju ili intubaciju. Bolesnicima koji su zadovoljavajuće oksigenirani uz  $\leq 25$  L protoka i  $FiO_2 \leq 50\%$  najvjerojatnije nije više potrebna HFNC. Preporuča se ovakve bolesnike nadzirati u jedinicama intenzivnog liječenja.

Uobičajena je dnevna fluktuacija  $SpO_2$  bez subjektivnih tegoba – važniji je trend nego trenutna vrijednost  $SpO_2$ .

Poticati bolesnike da se okreću na bok ili potrbuške u periodima niže SpO<sub>2</sub>u trajanju od par sati ili duže ako toleriraju takav položaj. U dijela bolesnika to može rezultirati poboljšanjem oksigenacije. Ovo je posebno primjenjivo kod hipoksemičnih bolesnika koji ne pokazuju težu dispneju i ne ostvaruju veliki respiratorni napor. Povoljan učinak se odražava na smanjenju respiratorne frekvencije i porastu SpO<sub>2</sub>.

Bolesnike u kojih se SpO<sub>2</sub>ne popravlja u pronaciji (ne raste iznad 90%) treba premjestiti i dalje nadzirati u JIL. Bolesnike koji imaju ili stječu indikacije za intubaciju i mehaničku ventilaciju nikako ne treba postavljati u pronaciju – ona se u tom slučaju može pokušati kasnije, tijekom mehaničke ventilacije.

## 6.2. Antitrombotička profilaksa

Zbog poznate hiperkoagulabilnosti (povišenog rizika venske, ali i arterijske tromboze) tijekom COVID-19 preporuča se kod svih hospitaliziranih **odraslih** bolesnika obavezno primjenjivati niskomolekularni heparin (enoksaparin) u preporučenim profilaktičkim dozama, osim ako ne postoji kontraindikacija za njegovu primjenu. Posebno je to važno u bolesnika s produljenim APTV, često povezanim sa sekundarnim antifosfolipidnim sindromom i posljedičnom sklonošću dubokim venskim trombozama (DVT).

Ne postoje podaci koji bi ukazivali na potrebu drugačijeg doziranja enoksaparina u cilju antitrombotičke profilakse u bolesnika s COVID-19.

Doziranje enoksaparina u odraslih:

- 4.000 i.j. s.c. (0.4 ml) 1–2x dnevno, ovisno o tjelesnoj masi i drugim rizičnim čimbenicima.

Doziranje enoksaparina u odraslih s težom bubrežnom disfunkcijom (klirens kreatinina 15-30 ml/min):

- 2.000 i.j. (0.2 ml) s.c. 1x dnevno.

Učinak niskomolekularnog heparina može se laboratorijski provjeriti određivanjem anti-Xa.

U slučaju nastanka DVT ili plućne embolije (PE), preporučaju se standardne terapijske doze u trajanju od 10 dana: 2 x 100 i.j./kg s.c. Nakon osam dana treba započeti (ako je moguće) primjenu varfarina.

Ako se u bolesnika utvrdi heparinom inducirana trombocitopenija (HIT; anti-HIT pozitivna), profilaksu treba nastaviti fondaparinuksom (Arixtra); doza za odrasle: 1 x 2,5 mg (0,5 ml) s.c. ili varfarinom ako je moguće.

Liječenje DVT ili PE u bolesnika s HIT se prije prijelaza na varfarin preporuča provoditi fondaparinuksom: <50 kg: 1 x 5 mg s.c.; 50-100 kg: 1 x 7.5 mg s.c.; >100 kg: 1 x 10 mg s.c.

Trudnice i dojilje također mogu primati niskomolekularni heparin.

U **djece** se antitrombotična profilaksa preporučuje samo ukoliko postoji visok rizik tromboembolije (kritična bolest, hiperinflamatorno stanje, prethodna tromboembolija).



Doziranje enoksaparina u djece, uz obaveznu titraciju i praćenje prema nalazu anti-Xa (ciljna aktivnost = 0,5-1,0 j/mL):

-0,75 mg/kg s.c. svakih 12 sati za dob <2 mj.,

-0,5 mg/kg s.c. svakih 12 sati za dob od 2 mj. do 18 godina.

### **6.3. Antipireza**

Za antipirezu se preporuča paracetamol u oralnom ili intravenskom obliku. Preporuča se redovita primjena paracetamola (4-6 × 500 mg per os, u odraslih bolesnika, 4-6 × 10-15 mg/kg TM u djece) u visoko febrilnih bolesnika. Učinak antipiretika u COVID-19 je skroman i u takvim slučajevima treba obratiti pažnju na mogući razvoj tzv. citokinske oluje.

Ibuprofen je također dozvoljeno koristiti, kao antipiretik ili u drugim indikacijama.

### **6.4. ACE-inhibitori ili blokatori angiotenzinskih receptora**

Bolesnici koji uzimaju ACE-inhibitor ili blokator angiotenzinskog receptora trebaju nastaviti svoju uobičajenu terapiju u jednakim dozama.

### **6.5. Antitrombocitni lijekovi**

Bolesnici koji uzimaju antitrombocitne lijekove mogu ih nastaviti uzimati bez promjene. Iznimka je acetilsalicilna kiselina u djece: odluku treba donijeti za svakog bolesnika pojedinačno.

### **6.6. Statini**

Bolesnici koji uzimaju statine trebaju nastaviti liječenje bez promjena.

### **6.7. Anksiolitici**

S obzirom na težinu bolesti s često neizvjesnim ishodom, dugotrajnu hospitalizaciju i izolaciju, odvojenost od obitelji, preporuča se primjena anksiolitika – već prema procjeni kliničara. Po potrebi konzultirati psihijatra, posebno kod bolesnika koji već uzimaju psihofarmake.

### **6.8. Intravenske infuzije**

Intravensko davanje infuzijskih otopina valja ograničiti na teže bolesnike koji ne uzimaju dostatnu količinu tekućine i hrane. Preporuča se izbjegavati nepotrebno volumno opterećenje.

## **7. Kriteriji za hospitalizaciju te antivirusno i imunomodulacijsko liječenje bolesti COVID-19**

### **A. Asimptomatska infekcija**

- nije indicirana hospitalizacija;
- B. Blagi oblik bolesti (bez komplikacija) i bez prisutnih čimbenika rizika (MEWS score:  $\leq 2$ )**
  - samo simptomatsko liječenje,
  - nije indicirana hospitalizacija (ev. kratkotrajna evaluacija kroz dnevnu bolnicu);
- C. Srednje teški oblik bolesti (MEWS score:  $\leq 2$ )**
  - simptomatsko liječenje,
  - indicirana je hospitalizacija (ev. kratkotrajna hospitalizacija kroz dnevnu bolnicu),
  - razmotriti jedan od gore navedenih antivirusnih i/ili imunomodulacijskih lijekova (ovisno o prisutnosti dodatnih kliničkih i/ili laboratorijskih čimbenika rizika);
- D. Teški oblik bolesti (ili kritični koji zahtijeva liječenje u JIL-u) (MEWS score:  $\geq 3$ )**
  - simptomatsko liječenje,
  - indicirana je hospitalizacija, sa/bez liječenja u JIL-u,
  - u slučaju zadovoljenih uključnih (i/ili odsutnosti isključenih) kriterija primijeniti i jedan od gore opisanih oblika imunomodulacijskog liječenja,
  - poželjna je istodobna primjena remdesivira u ovoj skupini bolesnika.

## 8. Indikacije za prijem u jedinicu intenzivnog liječenja (JIL)

Bolesnike s COVID-19 potrebno je smjestiti u JIL u sljedećim slučajevima:

1. odrasli: SpO<sub>2</sub> <93% uz 16 L O<sub>2</sub> na masku; dojenčad: SpO<sub>2</sub> <96% uz O<sub>2</sub> 6-8 L/min; djeca i adolescenti: SpO<sub>2</sub> <92% uz O<sub>2</sub> 10 L/min,
2. jasna progresija hipoksemije u posljednjih 12-24 sata,
3. tahidispneja (RF >30/min); vrijedi i za dojenčad, djecu i adolescente,
4. kvalitativni i/ili kvantitativni poremećaj svijesti – encefalopatija, uznemirenost, letargičnost, delirij,
5. tahikardija (p >120/min u odraslih, >90 centile za dob u djece), bradikardija (p<60) , znaci umora,
6. hipotenzija (sistolički tlak <90 mmHg; u dojenčadi <70 mmHg; dob 1-10 god. <70-90; >10 god. <90 mmHg), šok;
7. znaci srčanog zatajenja, novonastale tahiaritmije, bradiaritmije.

### Napomene:

1. *Bolesnike valja pažljivo nadzirati te pravodobno indicirati/dogovoriti premještanje u JIL (anticipirati tijek bolesti) kako bi se transport i početno zbrinjavanje u JIL obavilo elektivno i time smanjio rizik za bolesnika, ali i za zdravstvene djelatnike.*
2. *Izbjegavati primjenu sedativa u bolesnika s novonastalim kvalitativnim poremećajem svijesti tijekom COVID-19 izvan JIL.*
3. *Optimalna je organizacija JIL u dva dijela – uži dio i širi („post-intenzivni“) dio u kojem se također bolesnici mogu u slučaju potrebe mehanički ventilirati, kako se ne bi kasnilo s prijmom u JIL te kako bi se izbjegla situacija ponovnog prijema (povratka) u*

*JIL (česta u bolnicama s ograničenim brojem mjesta u JIL) – obje situacije rezultiraju s nepovoljnijim ishodima u bolesnika.*

## **Mehanička ventilacija**

Posebnu pažnju treba posvetiti modalitetu mehaničke ventilacije s obzirom da se u mnogih ne radi o uobičajenom ARDS-u. Preporuča se individualni pristup, ovisno o plućnoj rastezljivosti.

Većina bolesnika s COVID-19 u početku ARDS-a ostvaruje veliki spontani minutni volumen uz znatan respiratorni napor koji može rezultirati dodatnim oštećenjem plućne funkcije ako se pogoršava ili duže traje i predstavlja jednu od indikacija za raniju intubaciju i kontroliranu mehaničku ventilaciju (*primjer: tahidispnoični bolesnik koji još uvijek održava zadovoljavajući SpO<sub>2</sub>: >92%*).

### **a) Blaži ARDS - dobra plućna rastezljivost**

- TV 7-8 ml/kg idealne tjelesne mase (ITM) uz vršni tlak <30 cmH<sub>2</sub>O,
- PEEP – niže vrijednosti, do 10 cmH<sub>2</sub>O (više vrijednosti u ovoj fazi obično ne poboljšavaju oksigenaciju),
- ciljna SpO<sub>2</sub> 92% do maksimalno 96%,
- održavati euvolemiju,
- u ovoj skupini u obzir dolazi i primjena neinvazivne ventilacije (NIV).

### **b) Srednje teški i teški ARDS – slabija plućna rastezljivost, nekardiogeni edem pluća, otežana ventilacija i oksigenacija**

- pokušati poboljšati oksigenaciju s višim PEEP: 10-15 cm H<sub>2</sub>O,
- TV 4-6 ml/kg ITM uz vršni tlak do max. 35 cmH<sub>2</sub>O,
- „Recruitment“ postupak uz miorelaksaciju – ako postoji povoljni učinak višeg PEEP-a. Ne preporuča se postupno povećavanje inspiratornog tlaka/ PEEP-a,
- primjenjivati boluse ili kontinuiranu infuziju miorelaksansa, posebno prvih 24 sata i u slučaju potrebe za višim tlakovima,
- položaj na trbuhu: maksimalno 12 sati / dan (ako ima povoljnog učinka).

*Napomena: pronacija u mehanički ventiliranih (ali i onih drugih) može biti korisna, ali je obično njezin povoljni učinak na respiratorni napor i oksigenaciju tranzitoran. Pronaciju ne treba prakticirati u hemodinamski nestabilnih bolesnika, traheotomiranih i izrazito adipoznih. Ne treba zaboraviti kako je slučajna ekstubacija jedan od najčešćih incidenata tijekom okretanja bolesnika na trbuh. U pravilu je potrebna primjena miorelaksansa za bolesnike na respiratoru.*

- Kontinuirana sedacija i miorelaksacija; ventilacija kao gore navedeno
- Procijeniti transportabilnost bolesnika i što prije kontaktirati referentni ECMO – centar Klinike za infektivne bolesti „Dr.Fran Mihaljević“ u Zagrebu
- VV-ECMO

S obzirom da je do sada mali broj djece s COVID-19 mehanički ventiliran nema pokazatelja da bi postulati intenzivnoga liječenja i mehaničke ventilacije trebali odudarati od standardnih, osim važnosti okretanja bolesnika na trbuh. Razlika je u nastojanju da se rizik zaražavanja osoblja smanji na

najmanju moguću mjeru. Preporučene mjere su: korištenje osobne zaštitne opreme, izbjegavanje nepotrebnog izlaganja osoblja, korištenje video laringoskopa za intubaciju, tubusa s *cuff*-om koji treba napuhati, aspiracija sekreta zatvorenim sustavom.

## **9. Profilaksa COVID-19**

Trenutno ne postoji niti jedan lijek, cjepivo ni drugi farmakološki pripravak koji bi se preporučio za predekspozicijsku ili postekspozicijsku profilaksu COVID-19 izvan kliničkih studija.

## **10. Tko i kako će propisivati terapiju predloženu u smjernicama**

Prema ovim smjernicama, odluka o vrsti liječenja temelji se na procjeni kliničara koji skrbe o konkretnom bolesniku, a na osnovi procjene težine bolesti i trenutno dostupnim lijekovima u Republici Hrvatskoj.

Primjena bilo kojeg oblika antivirusnog i imunomodulacijskog liječenja COVID-19 ne smije se provesti bez prethodne konzultacije i suglasnosti nadležnog infektologa.

Za liječenje blagih i srednje teških oblika bolesti, dovoljna je preporuka jednog infektologa. Propisivanje remdesivira indicira jedan specijalist infektolog.

Propisivanje tocilizumaba i drugih diferentnih lijekova donosi se konsenzualnom odlukom uz suglasnost najmanje dva kliničara od kojih bi u Klinici za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ u Zagrebu to bila dva infektologa, od kojih najmanje jedan uži specijalist iz intenzivne medicine, a u drugim bolnicama dva kliničara od kojih najmanje jedan infektolog. U slučaju propisivanja imunomodulacijske terapije, poželjna je konzultacija internista/kliničkog imunologa koji ima iskustva u primjeni tocilizumaba.

Ne preporuča se primjena antivirusnog i imunomodulacijskog liječenja u ambulantno liječenih bolesnika zbog potrebe za intenzivnijim nadzorom učinkovitosti i sigurnosti ovih lijekova u liječenju bolesnika s COVID-19 što se može postići samo u hospitaliziranih bolesnika.

## 11. Literatura:

1. A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Tocilizumab in Patients With Severe COVID-19 Pneumonia (COVACTA) [cited 2020 Apr 8]. Dostupno na: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04320615>
2. Alhazzani W, Møller MH, Arabi YM, i sur. Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Intensive Care Med.* 2020;28:1–4.
3. Balenović Krpan A, Begovac J, Čivljak R, i sur. Smjernice Klinike za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ u Zagrebu i Hrvatskoga društva za infektivne bolesti HLZ-a za antivirusno i imunomodulatorno liječenje oboljelih od COVID-19 (v. 2). Dostupno na: <http://bfm.hr/page/koronavirus>
4. Begovac J, Dušek D, Krajinović V, i sur. Kliničko zbrinjavanje pacijenata s COVID-19. Dostupno na: <https://hdib.hr/covid19/>
5. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, i sur. Remdesivir for the treatment of Covid-19 – preliminary report. *N Engl J Med.* 2020 May 22: NEJMoa2007764.
6. Bhimraj A, Morgan RL, Hirsch Shumaker A, i sur. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19 Infection. Dostupno na: <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/>
7. Bowles L, Platton S, Yartey N, i sur. Lupus anticoagulant and abnormal coagulation tests in patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2020;383(3):288–90.
8. Cao B, Zhang D, Wang C. A Trial of lopinavir-ritonavir in Covid-19. Reply. *N Engl J Med.* 2020;382(21):e68.
9. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Diseases 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>.
10. Creel-Bulos C, Hockstein M, Amin N, Melhem S, Truong A, Sharifpour M. Acute cor pulmonale in critically ill patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;382(21):e70.
11. Dalerba P, Levin B, Thompson JL. A trial of lopinavir-ritonavir in Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;382(21):e68.
12. Dong Y, Mo X, Hu Y, i sur. Epidemiology of COVID-19 among children in China. *Pediatrics.* 2020;145(6):e20200702.
13. Elharrar X, Trigui Y, Dols AM, i sur. Use of prone positioning in nonintubated patients with COVID-19 and hypoxemic acute respiratory failure. *JAMA.* 2020;323(22):2336–8.

14. Frolidi G. What could be the better choice between ACE inhibitors and AT1R antagonists in coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients? *J Med Virol.* 2020 May 5. doi: 10.1002/jmv.25974.
15. Geleris J, Sun Y, Platt J, i sur. Observational study of hydroxychloroquine in hospitalized patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;382(25):2411–8.
16. Grein J, Ohmagari N, Shin D, i sur. Compassionate use of remdesivir for patients with severe Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;382(24):2327–36.
17. IDSA [Internet] Infectious Diseases Society of America guidelines on the treatment and management of patients with COVID-19 [cited 2020 Apr 11]. Dostupno na: <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/>
18. Jean SS, Lee PI, Hsueh PR. Treatment options for COVID-19: The reality and challenges. *J Microbiol Immunol Infect.* 2020 Jun;53(3):436–443.
19. Khemani RG, Smith LS, Zimmerman JJ, Erickson S, Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference Group. Pediatric acute respiratory distress syndrome: definition, incidence, and epidemiology: proceedings from the Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference. *Pediatr Crit Care Med.* 2015;16(5 Suppl 1):S23–40.
20. Khiali S, Khani E, Entezari-Maleki T. A comprehensive review on tocilizumab in Covid-19 acute respiratory distress syndrome. *J Clin Pharmacol* 2020;60(9):1131–46.
21. Kneyber MCJ, Medina A, i Alapont VM, i sur. Practice recommendations for the management of children with suspected or proven COVID-19 infections from the Paediatric Mechanical Ventilation Consensus Conference (PEMVECC) and the section Respiratory Failure from the European Society for Paediatric and Neonatal Intensive Care (ESPNIC). A consensus statement. Dostupno na: <https://espnice-online.org/News/Latest-News/Practice-recommendations-for-managing-children-with-proven-or-suspected-COVID-19>
22. Ministarstvo zdravstva Republike Hrvatske. Odluka o osnivanju Povjerenstva za primjenu lijekova u liječenju i profilaksi COVID-19 uključujući antivirusne i imunomodulatorne lijekove, u skladu s postojećim znanstvenim dokazima i preporukama međunarodnih relevantnih institucija, kl. 011-02/20-01/194, ur. broj 534-02-2-2/1-20-2. (29. travnja 2020.)
23. RECOVERY Collaborative Group; Horby P, Lim WS, Emberson JR, i sur. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19 - preliminary report. *N Engl J Med.* 2020 Jul 17; NEJMoa2021436.
24. Reynolds HR, Adhikari S, Pulgarin C, i sur. Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors and risk of Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;382(25):2441–8.

25. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, i sur. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. *Intensive Care Med.* 2017;43(3):304–77.
26. Subbe C, Kruger M, Rutherford P, Gemmel L. Validation of a modified early warning score in medical admissions. *QJM.* 2001;94(10):521–6.
27. Taniguchi H, Ogawa F, Honzawa H, i sur. Veno-venous extracorporeal membrane oxygenation for severe pneumonia: COVID-19 case in Japan. *Acute Med Surg.* 2020;7(1):e509.
28. University Hospital for Infectious Diseases "Dr. Fran Mihaljevic" Zagreb, Croatia, Study Protocol. Serum IL-6 and Soluble IL-6 Receptor in Severe COVID-19 Pneumonia Treated With Tocilizumab (UHID-COVID19). Dostupno na:  
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04359667?titles=UHID&draw=2&rank=1>
29. Wang M, Cao R, Zhang L, i sur. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Research.* 2020;30(3):269–71.
30. Weiss SL, Peters MJ, Alhazzani W, i sur. Surviving sepsis campaign international guidelines for the management of septic shock and sepsis-associated organ dysfunction in children. *Pediatr Crit Care Med.* 2020;21(2):e52-e106.
31. WHO [Internet]. Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected. – Interim guidance, 13 March 2020. [cited 13 Apr 2020]. Dostupno na:  
[https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected](https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected)



