

Ministarstvo zdravstva Republike Hrvatske

**Smjernice za liječenje oboljelih od koronavirusne bolesti 2019 (COVID-19)
verzija 3 od 21. listopada 2021.**

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 koronavirusna bolest 2019 (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 Hrvatskog liječničkog zbora (HLZ-a) za antivirusno i imunomodulacijsko liječenje oboljelih od COVID-19
- Smjernice Hrvatskoga društva za infektivne bolesti HLZ-a: „Kliničko zbrinjavanje pacijenata s COVID-19.“

Na temelju članka 52. Zakona o sustavu državne uprave (Narodne novine br. 66/19), ministar zdravstva je dana 29. travnja 2020. godine donio odluku (KLASA: 011-02/20-01/194, UR. BROJ 534-02-2-2/1-20-2 od 29. travnja) 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).

Povjerenstvo je osnovano 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.

U Povjerenstvo su imenovani sljedeći članovi:

izv.prof.dr.sc. Ivan Puljiz, 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. 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. Edvard Galić, dr.med. i prim.dr.sc. Marinko Artuković, dr.med.

Povjerenstvo je dana 8. rujna 2020. godine usvojilo Smjernice za liječenje oboljelih od COVID-19, verzija 1, koje su upućene svim zdravstvenim ustanovama u Republici Hrvatskoj u kojima se liječe bolesnici oboljeli od COVID-19 infekcije. Na sjednici Povjerenstva održanoj 19. studenoga 2020. godine prihvaćene su izmjene i dopune navedenih Smjernica pod nazivom Smjernice za liječenje oboljelih od koronavirusne bolesti 2019 (COVID-19) verzija 2. Na sjednici Povjerenstva održanoj 21. listopada 2021. godine prihvaćene su izmjene i dopune navedenih Smjernica pod nazivom Smjernice za liječenje oboljelih od koronavirusne bolesti 2019 (COVID-19) verzija 3, kojih su se obvezni pridržavati svi zdravstveni radnici u Republici Hrvatskoj.

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 svim liječnicima koji sudjeluju u liječenju bolesnika s 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: ipuljiz@bfm.hr

2. Procjena težine bolesti

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

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

KLINIČKI OBLIK BOLESTI	DEFINICIJA
Asimptomatska infekcija	Osoba bez kliničkih simptoma i znakova bolesti kod koje je infekcija virusom SARS-CoV-2 potvrđena laboratorijski (pozitivnim specifičnim molekularnim testom).
Blagi oblik bolesti (bez komplikacija)	Bolesnik sa simptomima nekomplicirane 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: ≤ 2) Dijete s akutnom infekcijom gornjih dišnih putova.
Srednje teški oblik bolesti	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: ≤ 2) Dijete s pneumonijom, bez kriterija za tešku bolest.
Teški oblik bolesti	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.
Kritični oblik bolesti	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: ≥ 5)

*Imunokompromitirane bolesnike treba svrstati u jednu kategoriju više (teže bolesti).

Imunokompromitiranim bolesnicima u ovom kontekstu smatraju se: bolesnici s malignim bolestima bez obzira na aktualnu terapiju, oni koji uzimaju imunosupresivne lijekove, kombinirane imunodeficiencije, CD4+ T-limfocitopenija bez obzira na uzrok, humoralne imunodeficiencije, bolesnici koji ne uzimaju imunosupresive - unutar dvije godine od transplantacije koštane srži, bolesnici s anatomskom ili funkcionalnom asplenijom, šećerna bolest.

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.

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

Bodovi	3	2	1	0	1	2	3
Respiratorna frekvencija (udisaja/minuti)		< 9		9–14	15–20	21–29	≥ 30
Srčana frekvencija (puls/minuti)		≤ 40	41–50	51–100	101–110	111–129	≥ 130
Sistolički tlak (mmHg)	< 70	71–80	81–100	101–199		≥ 200	
Tjelesna temperatura (°C)		≤ 35 °C		35,1–38,4		≥ 38,4°C	
Stanje svijesti				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 ≤ 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 ≥ 5 kao kritični oblik bolesti.

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

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 imunodeficijencija,
- adipozitet.

Prediktorima nepovoljnog ishoda bolesti smatraju se:

- SaO₂ < 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 (SpO₂ ≤ 93% na sobnom zraku za odrasle, odnosno SpO₂ < 92% na sobnom zraku za djecu) koji imaju urednu bubrežnu funkciju. Ako su ostvareni svi preduvjeti, liječenje treba započeti što je ranije moguće. Primjena remdesivira nakon 7. dana bolesti nije opravdana, osim u imunokompromitiranih bolesnika.

Doziranje u odraslih i djece > 12 godina i TM \geq 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 (\geq 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. Isto tako, 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 pet dana.

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

Remdesivir se primjenjuje u polusatnoj intravenskoj infuziji. Potrebno je pratiti bubrežnu i jetrenu funkciju svaki drugi dan, a temeljem kliničke indikacije i svakodnevno te u slučaju jetrene i bubrežne disfunkcije (ALT povišen > 10× iznad gornje granice normale, klirens kreatinina <30 ml/min) treba prekinuti liječenje.

Kontraindikacije za primjenu remdesivira:

- multiorgansko zatajenje i/ili stanje šoka,
- ALT povišen > 10× 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 COVID-19 nakon sedmog dana bolesti. U tim slučajevima preporuča se primjena deksametazona ili metilprednizolona, osim ako je njihova primjena kontraindicirana. Primjena steroida ranije u tijeku bolesti je kontraindicirana. Izvanbolnička, peroralna primjena steroida preporuča se jedino uz nadzor nadležnog liječnika specijaliste.

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.

U bolesnika s ARDS-om u kojih se primjenjuje kisik na visokoprotlačni nosni kateter (HFNC) ili se mehanički ventiliraju, preporučaju se više doze steroida: metilprednizolon 1-2 mg/kg tjelesne mase i.v. ili ekvivalentna doza deksametazona kroz deset dana. Ista doza se primjenjuje u slučaju da primaju tocilizumab ili baricitinib.

U slučaju duže primjene glukokortikoida (>2 tjedna) potrebno je postupno smanjivati dozu glukokortikoida tijekom 1-2 tjedna.

Primjena kortikosteroida dozvoljena je i u bolesnika s neprimjerenim imunosnim odgovorom: hipercitokinemijom, sekundarnom hemofagocitnom limfocitocitozom 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 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/m² 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 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 COVID-19, evidentnim pogoršanjem kliničkog stanja, progresijom hipoksemije i kriterijima za sindrom prekomjernog lučenja citokina (obično nastupa između 8. i 15. dana bolesti). Preporuka se odnosi na bolesnike koji zahtijevaju znatnu suplementaciju kisikom (HFNC), odnosno neinvazivnu ventilaciju (NIV) u prvih 24 sata boravka u intenzivnoj jedinici.

Primjena tocilizumaba u bolesnika na mehaničkoj ventilaciji se ne preporuča.

Doziranje u odraslih i djece $TM \geq 30$ kg:

- 8 mg/kg tjelesne mase i.v. (maksimalna doza 800 mg) jednokratno, uz ev. ponavljanje još jedne doze nakon >12 sati,

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 mogu poslužiti sljedeći kriteriji:

- vrućica - $T_{\text{timp}} > 38.3^{\circ} \text{C}$ (može izostati ako su bolesnici prethodno primali kortikosteroide) uz jedan ili više od sljedećih kriterija (ovisno o dostupnosti):

- o $CRP \geq 150 \text{ mg/L}$,*
- o $IL-6 > 40 \text{ pg/mL (ng/L)}$,
- o $\text{feritin} \geq 1.500 \text{ ng/mL}$.

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, parazitarina 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 registrira leukocitoza i/ili skretanje u lijevo u diferencijalnoj krvnoj slici uz povišenu koncentraciju prokalcitonina te vrlo visoke koncentracije CRP i IL-6. 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 $2 \times 400 \text{ mg po}$, ili $2 \times 500 \text{ mg i.v.}$, 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. Baricitinib (Olumiant)

Baricitinib se pokazao potencijalno korisnima, poglavito u liječenju teškog oblika COVID-19 nakon sedmog dana bolesti. Primjenjuje se poglavito u bolesnika kod kojih je kontraindicirana primjena kortikosteroida. Isto tako, baricitinib se može propisati i uz kortikosteroide i remdesivir u odabranih pacijenata koji od dolaska u bolnicu iziskuju terapijsku primjenu neinvazivne ventilacije ili visoke protoke kisika. Primjenjuju se 14 dana (ili do otpusta ukoliko je bolesnik kraće hospitaliziran), u dnevnoj dozi od 4 mg peroralno (korigirati dozu kod oštećene bubrežne funkcije). Pacijenti koji uzimaju baricitinib ne smiju primati tocilizumab ili druge antagoniste interleukina-6. Pri primjeni baricitiniba je potrebno poštivati kontraindikacije (preosjetljivost, trudnoća, dojenje).

4.5. Monoklonska protutijela

Kombinacija monoklonskih protutijela i to: casirivimab/imdevimab i bamlanivimab/etesevimab, preporučuje se primjenjivati u svrhu liječenja blažih do umjerenih oblika COVID-19, imunokompromitiranih pacijenata (prema definiciji ispod Tablice 1) koji nisu cijepljeni ili nisu kompletno cijepljeni (do 14 dana nakon 1. doze cjepiva) unutar pet dana od prvih simptoma bolesti. Doziranje kombinacije monoklonskih protutijela u odraslih i djece (>12 godina, TM >40 kg):

- 600 mg casirivimab i 600 mg imdevimab i.v. (s.c. u slučaju nemogućnosti i.v. aplikacije) jednokratno
- 700 mg bamlanivimab i 1400 mg etesevimab i.v. ili s.c. jednokratno.

Nije dozvoljena izvanbolnička primjena kombinacije monoklonskih protutijela.

4.6. 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.

4.7. 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 hidroklorokinom, klorokin fosfatom, lopinavir/ritonavinom i/ili azitromicinom, favipiravirom i ivermektinom 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 O₂ na masku) u kojih ne postoji slabost/zamor respiratorne muskulature i koji nemaju izraženiju zaduhu, preporuča se primjena kisika preko visokoprotocnog 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 FiO₂ (50–100%) s tim da se u slučaju poboljšanja najprije smanjuje FiO₂, a zatim protok. U djece se HFNC daje protokom od 0,5–1 L/kg/min, uz FiO₂ 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 ≤ 25

L protoka i $\text{FiO}_2 \leq 50\%$ najvjerojatnije nije više potrebna HFNC. Preporuča se ovakve bolesnike nadzirati u jedinicama intenzivnog liječenja, te na drugim kliničkim odjelima gdje se COVID-19 pacijenti liječe. U bolesnika s HFNC korisno je praćenje ROX indeksa kako bi se pravodobno odlučilo o intubaciji i mehaničkoj ventilaciji. Kalkulator ROX indeksa može se naći na adresi:

<https://www.mdcalc.com/rox-index-intubation-hfnc>

Uobičajena je dnevna fluktuacija SpO_2 bez subjektivnih tegoba – važniji je trend nego trenutna vrijednost SpO_2 , odnosno potrebno je izračunati ROX indeks u kraćem vremenskom razmaku. Ukoliko je ROX indeks graničan, uz prisutnost novonastale encefalopatije, bolesnika svakako treba intubirati. Poticati bolesnike da se okreću na bok ili potrbuške u periodima niže SpO_2 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_2 . Bolesnike u kojih se SpO_2 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 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 niskomolekularnog heparina u cilju antitrombotičke profilakse u bolesnika s COVID-19. Ne preporuča se primjena antitrombotičke profilakse u bolesnika koji se otpuštaju na kućno liječenje ukoliko ne postoje druge indikacije.

Vidi hodogram (Slika 1.).

Doziranje enoksaparina u odraslih:

- 4.000–6.000 i.j. s.c. (0.4–0.6 ml) 1x dnevno, ovisno o tjelesnoj masi i drugim rizičnim čimbenicima (za bolesnike >120 kg ili BMI >30 2x4.000 i.j. s.c.)

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

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

Doziranje dalteparina u odraslih:

- 5.000 i.j. s.c. (0,2 ml) 1x dnevno.

Doziranje nadroparina u odraslih:

- 3.800 i.j. s.c. (0.4 ml) 1x dnevno za bolesnike ≤ 70 kg; 5.700 i.j. s.c. (0.6 ml) 1x dnevno za bolesnike >70 kg.

Antikoagulacijska terapijska doza preporuča se kod pacijenata koji imaju **dokazanu ili vrlo vjerojatnu vensku tromboemboliju (VTE)** ili **zgrušavanje uređaja** za vaskularni pristup tijekom liječenja.

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

U slučaju kliničke sumnje i/ili dokazane DVT ili plućne embolije (PE), preporučaju se standardne terapijske doze niskomolekularnih heparina u trajanju od 10 dana. Nakon deset dana treba započeti peroralnu primjenu varfarina, rivaroksabana ili dabigatrana koje je potrebno primjenjivati tijekom najmanje tri mjeseca, a nakon toga temeljem procjene kliničara.

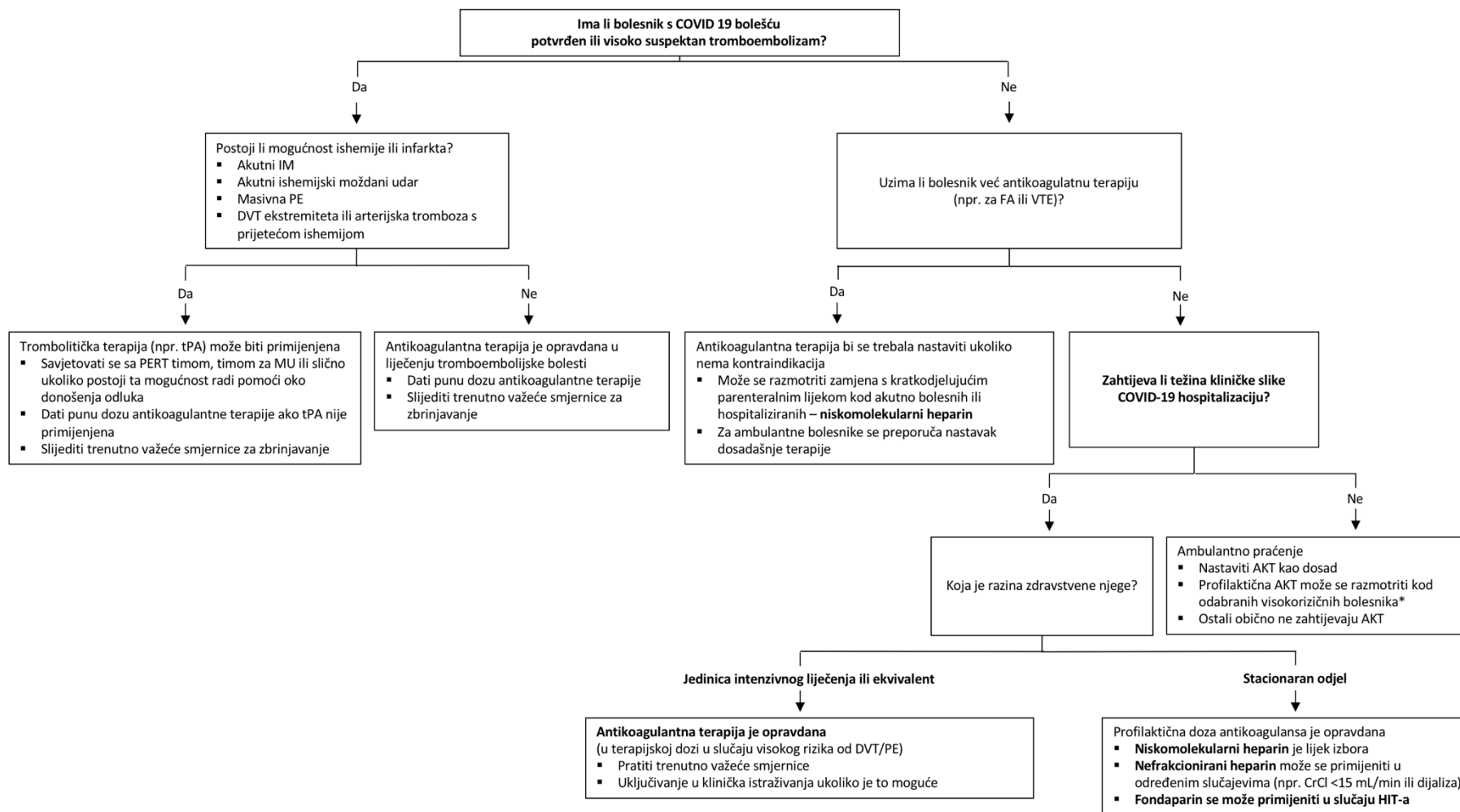
Ako se u bolesnika utvrdi heparinom inducirana trombocitopenija (HIT; anti-HIT pozitivna), profilaksu treba nastaviti fondaparinom, rivaroksabanom, dabigatranom ili varfarinom.

U bolesnika na ECMO doziranje fondaparina je 1x7.5 mg (1.5 ml) s.c. U bolesnika koji su na dijalizi (CVVHDF) primjenjuje se fondaparin 1–2x 2.5 mg s.c. ili se nastavlja s citratnom dijalizom.

Liječenje DVT ili PE u bolesnika s HIT prije prijelaza na peroralnu terapiju (rivaroksaban, dabigatran ili varfarin) preporuča se provoditi fondaparinom: <50 kg: 1 × 5 mg s.c.; 50-100 kg: 1 × 7.5 mg s.c.; >100 kg: 1 × 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 niskomolekularnog heparina u djece, uz obaveznu titraciju i praćenje prema nalazu anti-Xa (ciljna aktivnost = 0,5-1,0 j/ml).



SLIKA 1. Hodogram indikacija za primjenu i vrstu antikoagulantne profilakse/terapije

IM – infarkt miokarda; PE – plućna embolija; DVT – duboka venska tromboza; FA – fibrilacija atriya; VTE – venski tromboembolizam; tPA – tkivni aktivator plazminogena; PERT – tim za odgovor na plućni embolizam; HIT – heparinom-inducirana trombocitopenija;

*Visokorizični bolesnici: prethodna epizoda VTE, nedavni operativni zahvat ili trauma, pretilost.

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: ≤ 2)

- samo simptomatsko liječenje,
- nije indicirana hospitalizacija (ev. kratkotrajna evaluacija kroz dnevnu bolnicu);

C. Srednje teški oblik bolesti (MEWS score: ≤ 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: ≥ 3)

- simptomatsko liječenje,
- indicirana je hospitalizacija, sa/bez liječenja u JIL-u,
- u slučaju zadovoljenih ključnih (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: SpO₂ <93% uz 16 L O₂ na masku; dojenčad: SpO₂ <96% uz O₂ 6-8 L/min; djeca i adolescenti: SpO₂ <92% uz O₂ 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 ($p > 120/\text{min}$ 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 premještaj u JIL (anticipirati tijekom bolesti) kako bi se transport i početno zbrinjavanje u JIL obavili 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 prijemom 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_2 : $> 92\%$*).

a) Blaži ARDS - dobra plućna rastezljivost

- TV 7-8 ml/kg idealne tjelesne mase (ITM) uz vršni tlak < 30 cmH₂O,
- PEEP – niže vrijednosti, do 10 cmH₂O (više vrijednosti u ovoj fazi obično ne poboljšavaju oksigenaciju),
- ciljna SpO_2 92% do maksimalno 96%,
- održavati euvolemiju

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 H₂O,
- TV 4-6 ml/kg ITM uz vršni tlak do max. 35 cmH₂O,
- „Recruitment“ postupak i optimizacija PEEP uz miorelaksaciju. 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 16 sati / dan (ako ima povoljnog učinka).

Napomena: pronacija u mehanički ventiliranih (ali i onih drugih) može biti korisna, ali je dugotrajan položaj u pronaciji povezan s mogućim komplikacijama. 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

Postekspozicijska profilaksa monoklonskim protutijelima se preporuča u imunokompromitiranih pacijenata (prema definiciji ispod Tablice 1) koji nisu cijepljeni ili nisu kompletno cijepljeni (do 14 dana nakon 1. doze cjepiva) za rizični kontakt sa osobom zaraženom SARS-CoV-2 unutar tri dana nakon izlaganja.

Doziranje kombinacije monoklonskih protutijela u odraslih i djece (>12 godina, TM >40 kg):

- 600 mg casirivimab i 600 mg imdevimab i.v. (s.c. u slučaju nemogućnosti i.v. aplikacije) jednokratno.

Nije dozvoljena izvanbolnička primjena kombinacije monoklonskih protutijela.

10. Tko i kako će propisivati antivirusno i imunomodulacijsko liječenje

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 kliničara.

Propisivanje remdesivira indicira i odobrava jedan liječnik specijalist uz prethodno popunjenu tablicu ključnih kriterija za primjenu remdesivira (tablica 2).

Propisivanje tocilizumaba, baricitiniba i monoklonskih protutijela donosi se konsenzualnom odlukom uz suglasnost najmanje dva specijalista kliničara s iskustvom u liječenju COVID-19 bolesnika. Za njihovu primjenu potrebno je ishoditi rješenje bolničkog Povjerenstva za lijekove, a ono se u iznimnim situacijama može ishoditi naknadno temeljem mišljenja dva kliničara s iskustvom u liječenju COVID-19 bolesnika. U slučaju propisivanja imunomodulacijske terapije, poželjna je konzultacija internista/kliničkog imunologa koji ima iskustva u njihovoj primjeni.

Ne preporuča se primjena remdesivira, tocilizumaba i baricitiniba 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. Nije dozvoljena izvanbolnička primjena kombinacije monoklonskih protutijela, a poželjna je primjena preko bolničke Dnevne bolnice.

TABLICA 2. Uključni kriteriji za primjenu remdesivira u pacijenata s COVID-19 bolesti

Dob bolesnika ili bolesnice ≥ 12 godina	DA	NE
Do sedmog dana od prvih simptoma bolesti*	DA	NE
Teška pneumonija (SAT-O ₂ $\leq 93\%$, djeca $< 92\%$)	DA	NE
Vrijednost alaninaminotransferaze (ALT) $< 10x$ gornje granice normale	DA	NE
Klirens kreatinina > 30 ml/min	DA	NE
Bolesnik/bolesnica nema multiorgansko zatajenje i/ili stanje šoka	DA	NE
Bolesnik/bolesnica nije na kroničnoj dijalizi ili kontinuiranoj veno-venskoj hemodijafiltraciji	DA	NE
Zdravstvena ustanova		
Ime i prezime bolesnika/bolesnice		
Ime i prezime liječnika		
Datum/potpis liječnika		

- Kod imunokompromitiranih temeljem kliničke procjene liječnika

Za odobrenje remdesivira potrebni su svi uključni kriteriji!

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. Angus DC, Derde L, Al-Beidh F, writing committee for the REMAP-CAP investigators. Effect of Hydrocortisone on Mortality and Organ Support in Patients With Severe COVID-19: The REMAP-CAP COVID-19 Corticosteroid Domain Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2020;324(13):1317-1329.
4. 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>
5. Begovac J, Dušek D, Krajinović V, i sur. Kliničko zbrinjavanje pacijenata s COVID-19. Dostupno na: <https://hdib.hr/covid19/>
6. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE i sur. ACTT-1 Study Group Members. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Final Report. *N Engl J Med.* 2020 Oct 8:NEJMoa2007764.
7. 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/>
8. 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.
9. Cao B, Zhang D, Wang C. A Trial of lopinavir-ritonavir in Covid-19. Reply. *N Engl J Med.* 2020;382(21):e68.
10. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Diseases 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>.
11. 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.
12. Cuker A, Peyvandi F. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Hypercoagulability. U: UpToDate, Leung LLK, Tirnauer JS (Eds), UpToDate, Waltham, MA. (Accessed on November 16, 2020.) Dostupno na: https://www.uptodate.com/contents/coronavirus-disease-2019-covid-19-hypercoagulability?search=covid%20thromboprophylaxis%20algorithm&source=search_result&selectedTitle=3~150&usage_type=default&display_rank=1
13. Dalerba P, Levin B, Thompson JL. A trial of lopinavir-ritonavir in Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;382(21):e68.
14. Dong Y, Mo X, Hu Y, i sur. Epidemiology of COVID-19 among children in China. *Pediatrics.* 2020;145(6):e20200702.
15. 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.
16. 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.
17. Furlow B. COVACTA trial raises questions about tocilizumab's benefit in COVID-19. *Lancet Rheumatol.* 2020 Oct;2(10):e592. doi: 10.1016/S2665-9913(20)30313-1.
18. 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.

19. 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.
20. 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/>
21. Jackson LA, Anderson EJ, Roupael NG i sur. mRNA-1273 Study Group. An mRNA vaccine against SARS-CoV-2 - preliminary report *N Engl J Med.* 2020;383(20):1920-1931. doi: 10.1056/NEJMoa2022483.
22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. Kneyber MCJ, Medina A, 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>
26. Kox M, Waalders NJB, Kooistra EJ, Gerretsen J, Pickkers P. Cytokine levels in critically ill patients with COVID-19 and other conditions. *JAMA.* 2020;324(15):1565-7.
27. 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.)
28. 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.*
29. 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.
30. 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.
31. Spyropoulos AC, Levy JH, Ageno W, Connors JM, Hunt BJ, Iba T, Levi M, Samama CM, Thachil J, Giannis D, Douketis JD; Subcommittee on perioperative, critical care thrombosis, haemostasis of the Scientific, standardization committee of the International society on thrombosis and haemostasis. Scientific and standardization committee communication: Clinical guidance on the diagnosis, prevention, and treatment of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020 Aug;18(8):1859-1865.
32. Sterne JAC, Murthy S, Diaz JV. WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group. Association Between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Meta-analysis. *JAMA.* 2020 Sep 2;324(13):1-13.
33. Subbe C, Kruger M, Rutherford P, Gemmel L. Validation of a modified early warning score in medical admissions. *QJM.* 2001;94(10):521–6.
34. 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.
35. Thachil J, Tang N, Gando S, Falanga A, Cattaneo M, Levi M, Clark C, Iba T. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020 May;18(5):1023-1026.

36. 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>
37. 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.
38. Webb BJ, Peltan ID, Jensen P i sur. Clinical criteria for COVID-19-associated hyperinflammatory syndrome: a cohort study. *Lancet Rheumatol*. 2020 Sep 29. doi: 10.1016/S2665-9913(20)30343-X.
39. Marconi VC, Ramanan AV, de Bono S, et al. Efficacy and safety of baricitinib for the treatment of hospitalised adults with COVID-19 (COV-BARRIER): a randomised, double-blind, parallel-group, placebocontrolled phase 3 trial. *Lancet Respir Med* 2021;S2213-2600(21)00331-3.
40. 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.
41. 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)
42. Ader F, Bouscambert-Duchamp M, Hites M, et al. Remdesivir plus standard of care versus standard of care alone for the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19 (DisCoVeRy): a phase 3, randomised, controlled, open-label trial. *Lancet Inf Dis* 2021;S1473-3099(21)00485-0.
43. Kalil AC, Patterson TF, Mehta AK, et al. Baricitinib plus Remdesivir for Hospitalized Adults with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021;384(9):795-807.
44. Marconi VC et al. Efficacy and safety of baricitinib for the treatment of hospitalised adults with COVID-19 (COV-BARRIER): A randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Respir Med* 2021 Sep 1; [e-pub].
45. Weinreich DM, Sivapalasingam S, Norton T, et al. REGEN-COV antibody LY-CoV555 in Outpatients with Covid-19. *N Engl J Med* 2021;384:229-41.
46. Dougan M, Nirula A, Chen P, et al. Banlavitimab plus Etesevimab in mild to moderate Covid-19. *N Engl J Med* 2021;385(12):1382-92.