

Koronavirusna bolest 2019 (COVID-19)

Lepur, Dragan

Educational content / Obrazovni sadržaj

Publication status / Verzija rada: **Accepted version / Završna verzija rukopisa prihvaćena za objavljivanje (postprint)**

Publication year / Godina izdavanja: **2021**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:127:921584>

Rights / Prava: [Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International/Imenovanje-Nekomercijalno-Bez prerada 4.0 međunarodna](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-12-02**



Repository / Repozitorij:

[University of Zagreb School of Dental Medicine Repository](#)



Dragan Lepur

Koronavirusna bolest 2019 (COVID-19)

Nastavni tekst za studente Stomatološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

Zagreb, 2021.

Autor

Izv. prof. dr. sc. Dragan Lepur, dr. med., Katedra za infektologiju Stomatološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

Kao autor ovog nastavnog teksta jamčim da se radi o originalnom i vlastitom autorskom djelu, koje je u potpunosti samostalno napisano, te da su dijelovi preuzeti iz drugih izvora jasno i nedvojbeno citiranjem naznačeni kao tuđa autorska djela. Isto tako jamčim da su navedene ilustracije originalne i predstavljaju moje vlastito autorsko djelo, te da nema trećih osoba koje bi na njih polagale autorska prava.

Lektor

Žarko Taraš, prof.

Nastavni tekst pod naslovom “Koronavirusna bolest 2019 (COVID-19)”, autora Dragana Lepura pozitivno je ocijenjen 5. ožujka 2021. godine od strane Povjerenstva za vrednovanje nastavnog teksta u sastavu:

1. prof. dr. sc. Hrvoje Pintarić, Katedra za internu medicinu Stomatološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu
2. prof. dr. sc. Arjana Tambić Andrašević, Katedra za mikrobiologiju Stomatološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu
3. izv. prof. dr. sc. Dalibor Vukelić, Katedra za infektologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu,

i kao takav ispunjava uvjete da postane nastavni materijal te se objavljuje na mrežnim stranicama Stomatološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu za potrebe nastave iz predmeta Infektologija.

Sadržaj

| | stranica |
|--|----------|
| 1. Uvod | 5 |
| 2. Epidemiologija | 6 |
| 3. Patogeneza | 7 |
| 4. Kliničke manifestacije i komplikacije bolesti | 8 |
| 5. Dijagnoza | 14 |
| 6. Liječenje | 16 |
| 7. Prevencija | 18 |
| 8. Literatura | 19 |

KORONAVIRUSNA BOLEST 2019 (COVID-19)

1. UVOD

Koronavirusi su poznati već više od 60 godina, uglavnom kao uzročnici respiratornih infekcija te proljeva kod djece. Respiratorne bolesti uzrokovane koronavirusima su najčešće blage i samoograničavajuće, kao što je slučaj s većinom drugih respiratornih infekcija. Iako koronavirusi najčešće uzrokuju akutni (nazo)faringitis, laringitis, bronhitis i bronhiolitis, poznato je kako mogu uzrokovati i intersticijsku pneumoniju kod imunokompromitiranih bolesnika. S obzirom na to da su koronavirusne bolesti česte i blage, a liječenje isključivo simptomatsko, rutinska dijagnostika se u svakodnevnoj praksi nije radila.

Pogled na koronavirusne bitno je promijenjen 2002. godine pojavom epidemije teškog akutnog respiratornog sindroma (SARS; od engl. *Severe Acute Respiratory Syndrome*) uzrokovanog SARS koronavirusom (SARS-CoV) (1). Za ovaj koronavirus se pretpostavlja kako je najvjerojatnije animalnog podrijetla, s mogućim rezervoarom u šišmišima. Bolest se prvi put pojavila u kineskoj pokrajini Guangdong te potom proširila na 26 drugih zemalja. Oboljelo je više od 8 000 ljudi, s letalitetom od 9,6%. Epidemija je okončana 2004. godine zahvaljujući strogim epidemiološkim mjerama.

Deset godina poslije (2012.) izbila je epidemija druge teške koronavirusne bolesti, također s teškim respiratornim sindromom, posebno u starijih i imunokompromitiranih bolesnika. Ovaj put se epidemija pojavila na Arapskom poluotoku, zbog čega je bolest nazvana MERS (od engl. *Middle East Respiratory Syndrome*), a uzročnik bolesti je nazvan MERS koronavirus (MERS-CoV) (2). Za MERS se ispostavilo kako su deve primarni izvor zaraze, koja se dalje može širiti među ljudima u bliskom kontaktu. Iako je epidemija okončana, MERS se sporadično pojavljuje i dalje, zbog čega su sve epidemiološke službe na oprezu. Radi se o bolesti s vrlo visokim letalnim potencijalom, primarno zbog teških oblika upale pluća i višestrukog zatajenja organa. Do kraja 2019. godine registrirano je 2 500 oboljelih, s letalitetom od 34,4% .

Zahvaljujući prethodnim iskustvima, koncem 2019. godine vrlo brzo je otkriven novi koronavirus, uzročnik aktualne pandemije, nezapamćene u posljednjih sto godina.

2. EPIDEMIOLOGIJA

Krajem prosinca 2019. godine prepoznati su prvi slučajevi nove, teške virusne respiratorne bolesti u kineskom gradu Wuhanu (3). Već početkom siječnja 2020. godine utvrđen je uzročnik bolesti, nazvan SARS-CoV-2, a bolest je nazvana koronavirusna bolest 2019 (COVID-19). Otkrivanje virusnog genoma pokazalo je da se radi o potpuno novom virusu, iako sličnom SARS i MERS virusima (4). Izolacija virusa omogućila je brojna istraživanja usmjerena na razvoj dijagnostičkih testova, potencijalnih cjepiva i lijekova.

Kako je epidemija izbila na tržišnici u Wuhanu, pretpostavlja se da je virus najvjerojatnije prenesen sa životinja na ljude, ali to zasad nije definitivno potvrđeno (3, 4). Već na samom početku zamijećen je blaži tijek bolesti u odnosu na SARS i MERS, ali i znatno veći epidemijski potencijal. COVID-19 se vrlo lako prenosi u bliskom kontaktu s oboljelim ili asimptomatskim zaraženim osobama. Značajna ekspozicija je definirana kao licem u lice - kontakt sa zaraženom osobom u trajanju duljem od 15 minuta na udaljenosti manjoj od dva metra. Rizik od infekcije je neusporedivo veći u zatvorenom prostoru. Osim kapljičnim putem, infekcija se učinkovito širi i indirektnim putem, preko kontaminiranih predmeta i površina. Tako ulazno mjesto može biti konjunktiva, ali i probavni sustav (4).

Inkubacija bolesti je varijabilna i kreće se od nekoliko pa do 15 dana od ekspozicije. Period zaraznosti se u početku smatrao neočekivano dugim jer su bolesnici bili pozitivni na SARS-CoV-2 u periodu rekonvalescencije i dulje od 30 dana. Međutim, kasnije epidemiološke studije su utvrdile da zaraznost kod blagih slučajeva bolesti ne traje duže od deset dana, a kod težih slučajeva i u imunokompromitiranih bolesnika do 20 dana, neovisno o rezultatima kontrolnih testiranja. U skladu s tim određeni su i periodi samoizolacije za kontakte oboljelih (10 dana), odnosno izolacije za oboljele (10 do 20 dana).

COVID-19 je znatno zarazniji od SARS-a i MERS-a zbog toga što se uzročnik nalazi u respiratornom traktu već nekoliko dana prije pojave prvih simptoma, a zaraznost je najveća neposredno prije te tijekom prvih pet dana bolesti (5).

Unatoč epidemiološkim nastojanjima bolest se vrlo brzo proširila svijetom te je Svjetska zdravstvena organizacija (SZO) 11. ožujka 2020. proglasila pandemiju COVID-19, nakon što se bolest proširila na više od 100 zemalja, s više od 100 000 oboljelih. Prvi slučaj u Hrvatskoj pojavio se 25. veljače 2020. godine.

Epidemiološke mjere, uključujući i najstrože, primjenjivane su širom svijeta ovisno o lokalnoj proširenosti bolesti, ali s djelomičnim učincima. Tako je 12 mjeseci nakon početka epidemije (do kraja 2020. godine) u svijetu oboljelo više od 83 milijuna, a umrlo više od 1,8 milijuna ljudi. U Hrvatskoj je u istom periodu oboljelo 210 837, a umrlo 3 920 osoba.

3. PATOGENEZA

SARS-CoV-2 je beta-koronavirus vrlo sličan uzročniku SARS-a. Posjeduje ovojnica na kojoj se nalaze karakteristični glikoproteinski šiljci, koji su ključni u procesu vezanja i ulaska virusa u stanice domaćina. Virus se veže na receptore za angiotenzin-konvertazu 2 (ACE-2), s posebnim afinitetom za gornji respiratorni trakt i konjunktivu (5). Aktivna replikacija virusa rezultira općim (vrućica, glavobolja, mialgije), respiratornim, ali i drugim simptomima jer se ACE-2 receptori nalaze i drugdje (probavni trakt, bubrezi, srce, endotel krvnih žila, dijelovi središnjeg živčanog sustava) (5, 6). Prema tome, radi se o sistemskoj, a ne isključivo respiratornoj bolesti. Patogeneza COVID-a-19 još uvijek nije potpuno razjašnjena tako da nije sasvim jasno u kojoj mjeri je za oštećenje organa odgovoran sam virus, a u kojoj disregulacija imunskog odgovora s teškom sistemskom upalnom reakcijom i mikrovaskularnom trombozom. Čini se da u većine oboljelih primjeren imunski odgovor uklanja virus, što rezultira ozdravljenjem, za razliku od manjeg dijela bolesnika (do 6%) u kojih se razvijaju teške upalne promjene, najviše izražene na plućima (4, 5). Iako virus iščezava iz respiratornog trakta i krvi tijekom prvih 10 dana bolesti, u težim oblicima bolesti virus se može naći u organima (pluća, srce, bubrezi, jetra, koža), zajedno s teškim upalnim promjenama (7-9).

Prema nekim izvješćima, radi se o replicirajućem virusu, što objašnjava skromne odnosno kontroverzne učinke različitih imunosupresivnih lijekova i postupaka kojima se pokušava ublažiti upalna reakcija (steroidi, IL-antagonisti, imunoglobulini). Može se pretpostaviti kako je u cijeloj patogenezu najvažnije oštećenje endotela krvnih žila, s posljedičnom disfunkcijom organa i teškom kliničkom slikom. Tome u prilog govori i činjenica kako najteži oblici bolesti nastaju u starijih, adipoznih te onih s kardiovaskularnim (najčešće hipertenzijom) bolestima i šećernom bolesti. Teški oblici COVID-a-19 u djece i mladih odraslih iznimna su rijetkost.

4. KLINIČKE MANIFESTACIJE I KOMPLIKACIJE BOLESTI

Bolest je u većine (81%) oboljelih blaža ili srednje teška i manifestira se poput gripe, s vrućicom, mialgijama, glavoboljom, podražajnim kašljem i bistrom sekrecijom iz nosa (tablica 1)(3). Kod znatnog dijela (više od 60%) bolesnika pojavljuju se smetnje ili potpuni gubitak osjeta njuha (anosmija) i okusa (disgeusija) različitog trajanja (10). Glavobolja ponekad može biti vrlo jaka i dugotrajna. U srednje teškim slučajevima pored navedenih simptoma pojavljuje se i intersticijska upala pluća, s upornim neproduktivnim kašljem ili iskašljavanjem žilavog seroznog sekreta (slika 1). Ovi bolesnici nemaju hipoksemiju te ako nemaju drugih komplikacija bolesti, ne zahtijevaju hospitalizaciju.

Ako bolest ulazi u drugi tjedan, onda će se najvjerojatnije raditi o težem obliku, koji je karakteriziran pogoršanjem općeg stanja, težom upalom pluća, hipoksemijom, ali i mogućim drugim manifestacijama bolesti te nastankom sindroma višestrukog zatajenja organa, koji često rezultira smrtnim ishodom.

Tablica 1. Simptomi COVID-a-19

| |
|--|
| <i>Vrućica</i> |
| <i>Suhi kašalj</i> |
| <i>Umor</i> |
| <i>Mialgije</i> |
| <i>Otežano disanje (dispneja)</i> |
| <i>Gubitak njuha i okusa (anosmija i ageusija)</i> |
| <i>Glavobolja</i> |
| <i>Grlobolja</i> |
| <i>Bistra sekrecija iz nosa</i> |
| <i>Proljev</i> |
| <i>Mučnina/povraćanje</i> |
| <i>Konjunktivitis</i> |



Slika 1. Srednje teška COVID-19 pneumonija

Bolest ponekad slijedi bifazični obrazac, u kojem druga faza počinje obično između osmog i desetog dana bolesti. Otprilike 14% bolesnika zahtijeva hospitalizaciju zbog težeg oblika bolesti, a 5% bolesnika će zbog najtežeg (kritičnog) oblika bolesti zahtijevati liječenje u jedinicama intenzivne medicine. Teži oblici obično svoj vrhunac dosežu 15. dan bolesti, a daljnji tijek je teško predvidljiv, vrlo često nepovoljan, uključujući i smrtni ishod.

Klasifikacija i definicije težine bolesti prikazane su u tablici 2.

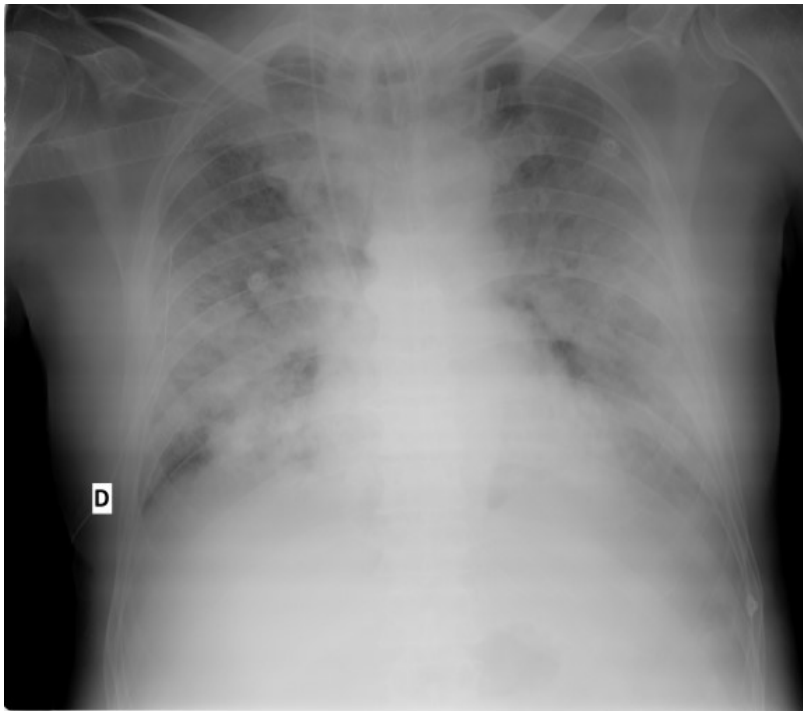
Tablica 2. Klasifikacija i definicije oblika bolesti

| KLINIČKI OBLIK BOLESTI | DEFINICIJA |
|-----------------------------------|--|
| Blagi | Bolesnik sa simptomima nekomplicirane infekcije dišnog sustava koji može imati vrućicu, opću slabost, glavobolju, mialgije, hunjavicu, grlobolju i kašalj. |
| Srednje teški | Bolesnik s težim simptomima bolesti i/ili pneumonijom, ali bez potrebe za nadomjesnom terapijom kisikom ($SpO_2 > 93\%$ na sobnom zraku). |
| Teški | Odrasli bolesnik s teškom 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). |
| Kritični | 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). |

Kod najtežih bolesnika nerijetko se razvija akutni respiratorni distress sindrom (ARDS), bubrežno zatajenje, multiorgansko zatajenje, šok, a vrlo česte su i bolničke infekcije (ventilator-pneumonije, sepse). Teška COVID-19 pneumonija i ARDS prikazani su na slikama 2 i 3.



Slika 2. Teška COVID-19 pneumonija u imunokompromitiranog bolesnika



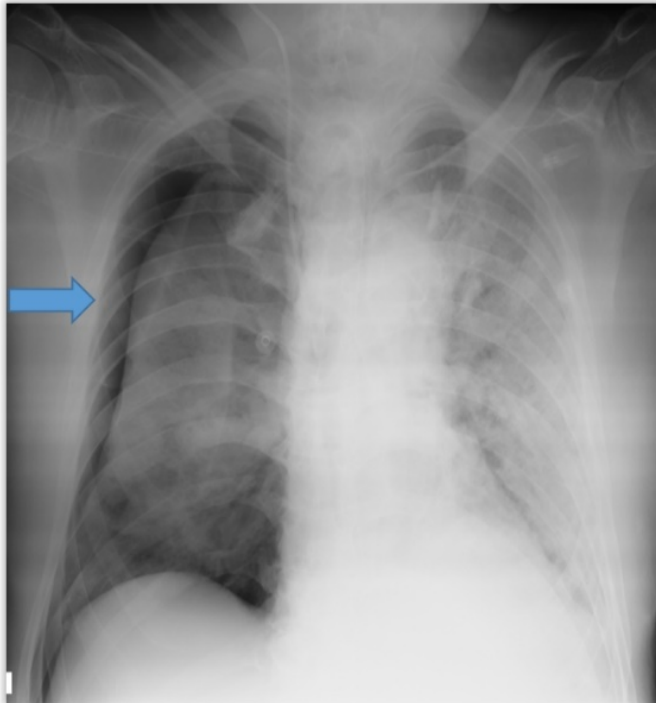
Slika 3. ARDS kod COVID-19 bolesnika

Rizičnu skupinu za teške oblike bolesti čine dijabetičari, adipozni, imunokompromitirani te bolesnici s kroničnim kardiovaskularnim, plućnim i malignim bolestima. Starija životna dob također je povezana s nepovoljnim ishodom, iako se teški i kritični oblici mogu vidjeti i kod mladih, prethodno zdravih osoba. Ukupan letalitet iznosi 2,3%. Bolest je kod djece u pravilu blagog tijeka, ali ponekad može biti komplicirana teškim multisistemskim upalnim sindromom (11).

Plućne komplikacije

Osim već spomenute pneumonije i ARDS-a, COVID-19 može imati i druge plućne komplikacije. Korisno je znati da je kliničko pogoršanje zbog progresije pneumonije i razvoja ARDS-a kod ovih bolesnika u pravilu postupno. Svako pogoršanje koje se očituje naglo nastalom dispnejom, bolovima u prsima, hipoksemijom, a ponekad i padom krvnog tlaka treba pobuditi sumnju na nastanak pneumotoraksa ili pneumomediastinuma. Spontani pneumotoraks najčešće je posljedica bronhopleuralne fistule kod bolesnika s jakim podražajnim kašljem (slika 4). Međutim, pneumotoraks može nastati i jatrogeno, kao

komplikacija mehaničke ventilacije (barotrauma) ili nakon invazivnih zahvata (postavljanje centralnog venskog katetera u subklavijalnu venu, pleuralna punkcija, traheotomija).



Slika 4. Pneumotoraks kod bolesnika s COVID-19 pneumonijom

U najtežih bolesnika koji su intubirani i dugotrajno se mehanički ventiliraju nerijetko nastaju bakterijske, bolničke infekcije poput purulentnog traheitisa ili ventilator-pneumonije, često uzrokovane gram-negativnim ili gram-pozitivnim rezistentnim mikroorganizmima.

Ekstrapulmonalne komplikacije

Iako su pneumonija i respiratorna insuficijencija dominantne komplikacije, ne smije se zaboraviti na ostale, ne tako rijetke moguće komplikacije, posebno u bolesnika s težim oblicima bolesti. Među ekstrapulmonalnim komplikacijama jedna od najvažnijih je bubrežna disfunkcija, koja može biti oliguričnog ili neoliguričnog tipa. Bitno pogoršanje bubrežne funkcije češće se viđa kod bolesnika s prethodnim oštećenjem, ali također nastaje i kod bolesnika s prethodno urednom bubrežnom funkcijom. Bubrežno zatajenje u pravilu zahtijeva primjenu hemodijalize tijekom duljeg vremena.

Zbog prokoagulantnog stanja koje nastaje kod težeg COVID-a-19, rizik od tromboza vrlo je visok. Duboke venske tromboze, ali i arterijske tromboze s različitim posljedicama među najvažnijim su komplikacijama bolesti (12). Plućna embolija jedna je od takvih posljedica i važan uzrok smrti u tih bolesnika.

Srčana disfunkcija i zatajenje također se mogu pojaviti tijekom bolesti. Dijelom se to može pripisati prethodnim kardiovaskularnim bolestima, ali je također i jedna od mogućih komplikacija (13). Patogenetski je uzrok po svemu sudeći multifaktorski.

U COVID-19 bolesnika pojavljuju se i neurološke komplikacije, različite težine i trajanja. U najozbiljnije svakako spadaju ishemijski i hemoragijski moždani udar, koji se tumače cerebralnim arterijskim trombozama odnosno koagulopatijom. Manifestiraju se kao različiti akutni neurološki deficiti, ovisno o pogođenim arterijama. Praktični problem kod bolesnika s ishemijskim inzultom je kontraindiciranost trombolize s obzirom na akutnu, obično tešku, COVID infekciju. Znatno češća, klinički bitna neurološka komplikacija je encefalopatija, odnosno kvalitativni i/ili kvantitativni poremećaj svijesti koji dodatno narušava stanje bolesnika i otežava njegu i liječenje (14).

Najčešća komplikacija koja se viđa tijekom bolesti je gubitak osjeta njuha (anosmija), a tumači se direktnom virusnom afekcijom olfaktornog živca. Često je praćena i oslabljenim osjetom okusa (disgeusija) varijabilnog trajanja. Čestoća anosmije se kreće od 30 pa sve do preko 60% slučajeva (8, 14). Uvjetno rečeno, neurološkom komplikacijom možemo smatrati i glavobolju, koja se pojavljuje kod dvije trećine bolesnika, a može biti vrlo istaknut simptom bolesti.

U manjeg se dijela bolesnika kao komplikacija bolesti može razviti hipercitokinemija, neprimjereno jaki upalni odgovor. Hipercitokinemija ili „citokinska oluja“ obilježena je ponovnom pojavom vrućice u bolesnika koji su prethodno bili afebrilni, pogoršanjem općeg stanja te progresijom infiltrata na plućima i težom hipoksemijom. Ovo stanje se može i laboratorijski potvrditi povišenim koncentracijama upalnih markera kao što su C-reaktivni protein (CRP), feritin, interleukin-6 (IL-6) (11, 15). S obzirom na to da ne postoji patognomoničan nalaz, potreban je oprez te svakako isključiti bakterijske komplikacije, koje nisu rijetke, a također mogu imati slične laboratorijske vrijednosti (16).

U dječjoj populaciji je uočena povezanost COVID-a-19 s multisistemskim upalnim sindromom. Radi se o teškoj komplikaciji koja je slična Kawasakijskoj bolesti i toksičnom šok sindromu, ali još uvijek nedovoljno dobro definiranoj (17). Za razliku od drugih

komplikacija, hiperinflamatorne komplikacije se mogu relativno dobro liječiti imunosupresivnim i antiupalnim lijekovima.

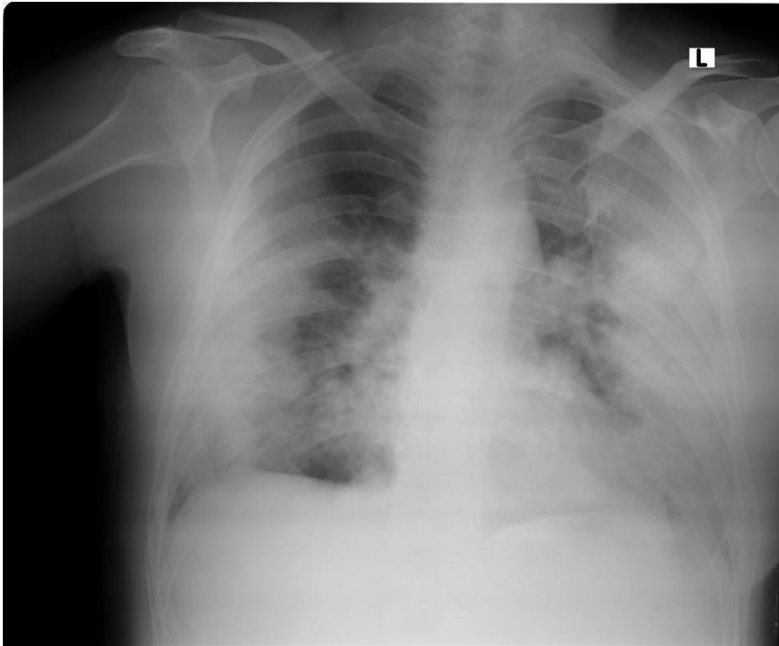
5. DIJAGNOZA

Klinička dijagnoza bolesti postavlja se temeljem anamnestičkih podataka, kliničke prezentacije te radiološke i laboratorijske dijagnostike.

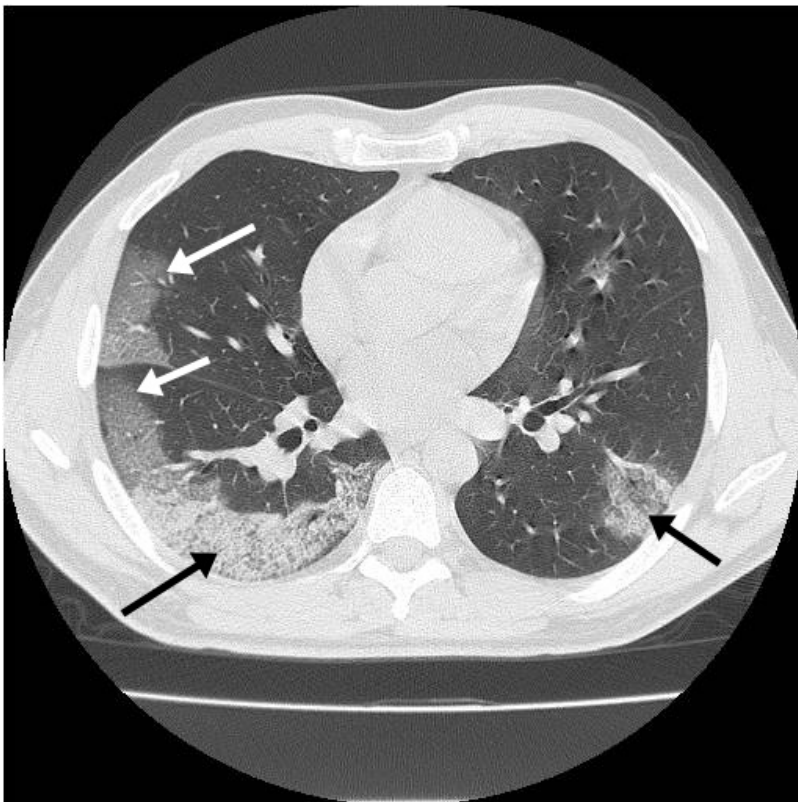
Etiološka dijagnoza se postavlja dokazom virusnog antigena (brzi testovi) ili virusnog genoma (PCR) u obriscima ždrijela i nazofarinksa. Prednost antigenih testova temelji se na njihovoj jednostavnosti, niskoj cijeni i brzom rezultatu (desetak minuta). Međutim, osjetljivost i specifičnost ovih testova nije jednaka molekularnim testovima te u populaciji gdje je prevalencija bolesti i/ili sumnja na bolest prema kliničkim i epidemiološkim pokazateljima visoka, negativan nalaz brzog testa za antigen treba potvrditi PCR testom, a u populaciji gdje je prevalencija i/ili sumnja na bolest niska PCR metodom treba potvrditi pozitivan brzi test za antigen.

PCR testovi su znatno bolje osjetljivosti, ali su skupi, komplicirani i za nalaz su ponekad potrebna i 24 sata. Pored toga, korisno je znati da ni njihova osjetljivost nije stopostotna, tako da u slučaju opravdane kliničke sumnje bolesnike valja zadržati u opservaciji i ponoviti test s razmakom od najmanje 24 sata.

Radiološka dijagnostika je neizostavni dio dijagostičkog postupka, posebno kod bolesnika s kašljem, pritiskom u prsima i dispnejom. Radiogram srca i pluća kod bolesnika s pneumonijom otkriva u pravilu obostrane multifokalne intersticijske infiltrate, karakteristično periferne lokalizacije (slika 5). Kako to nije uvijek slučaj, u dvojbenim se slučajevima preporuča učiniti MSCT pluća, koji je znatno informativniji i zahvaljujući kojem se mogu vidjeti karakteristične, premda ne patognomonične, promjene. Pored spomenutih intersticijskih upalnih promjena, MSCT može prikazati istodobne, uglavnom periferno lokalizirane promjene tipa „ground-glass“ i „crazy paving“ (ludo popločenje), a što govori u prilog koronavirusnoj bolesti (slika 6). U slučajevima kod kojih se sumnja na plućnu emboliju potrebno je učiniti MSCT angiografiju pluća.



Slika 5. COVID-19 pneumonija



Slika 6. MSCT pluća [„ground-glass“ (bijeke strelice) i „crazy paving“ (crne strelice) obrazac]

COVID-19 ima i laboratorijske karakteristike koje mogu biti od velike pomoći u razvrstavanju bolesnika jer se radi o široko dostupnim testovima. U krvnoj slici se obično viđa normalan broj leukocita, s izraženom limfopenijom u diferencijalnoj krvnoj slici. Limfopenija je tim izraženija što je bolest teža. Kod manjeg dijela bolesnika može se registrirati i blaža trombocitopenija. Pored toga, u laboratorijskim testovima redovito se viđaju povišene koncentracije laktat-dehidrogenaze (LDH) kod bolesnika s pneumonijom, često blaže povišene koncentracije transaminaza, kreatin-kinaze te D-dimera. Teži oblici bolesti karakterizirani su povišenim koncentracijama CRP-a i feritina, koji su odraz jače upalne reakcije. U slučajevima s povišenim koncentracijama prokalcitonina valja svakako pretpostaviti da se radi i o konkomitantnoj bakterijskoj infekciji. Bolesnici s bubrežnom disfunkcijom imat će povišene vrijednosti uree i kreatinina, a na moguću afekciju miokarda upozorit će povišena koncentracija troponina.

6. LIJEČENJE

Zbog pandemije ovako teške bolesti provedena su brojna klinička istraživanja različite kvalitete, kojima su ispitani potencijalno učinkoviti, a već postojeći lijekovi. Većina ispitivanih lijekova i farmaceutskih pripravaka se zasad pokazala neučinkovita, s tim da su u tijeku brojne druge studije. Trenutačno se prema većini terapijskih smjernica preporuča primjena remdesivira i deksametazona. Remdesivir je inhibitor virusne RNK polimeraze koji se primjenjuje intravenskom infuzijom tijekom pet do deset dana, a pokazao je umjeren učinak u liječenju COVID-a-19 (18). Deksametazon se primjenjuje peroralno ili intravenski deset dana u dozi od 6 mg dnevno, počevši od 8. dana bolesti. Radi se o adjuvantnoj terapiji usmjerenoj na ublažavanje upalne reakcije koja je pokazala također umjerenu korist u smislu manjeg rizika od smrtnog ishoda kod težih oblika bolesti (19, 20). U slučajevima potvrđene hipercitokinemije mogu se primjenjivati antagonisti interleukina 6 (IL-6), kao što je tocilizumab, ali je njegov učinak na konačni ishod bolesti dvojben (21). S obzirom na to da trenutačno nema visokoučinkovitog lijeka, osnovno je simptomatsko liječenje, koje obuhvaća antipiretike i suplementaciju kisikom u bolesnika s pneumonijom i hipoksemijom. Ciljna saturacija kisikom jest 92-96% (normalna $\geq 98\%$). Kisik se primjenjuje ovisno o težini hipoksemije – u blažim slučajevima preko nosnog katetera, u srednje teškim preko Venturijeve maske, a u teškim preko visokoprotočne nosne kanile (*engl. high flow nasal*

cannula; HFNC). Bolesnici koji su respiratorno insuficijentni i hipoksemični unatoč primjeni kisika na HFNC, intubiraju se i mehanički ventiliraju prema principima liječenja ARDS-a (slika 7). U dijela bolesnika oksigenacija se može poboljšati okretanjem na trbuh (pronacija) te se isto preporuča u trajanju od više sati (maksimalno do 16 sati). Ovaj postupak se primjenjuje kod srednje teških slučajeva, ali i kod bolesnika koji se mehanički ventiliraju (22). Bolesnici koji se ne mogu primjerenom oksigenirati uz respirator i pronaciju, kandidati su za izvantjelesnu membransku oksigenaciju (*engl. extracorporeal membrane oxygenation*; ECMO) (slika 8).



Slika 7. Bolesnik na respiratoru i hemodijalizi



Slika 8. Izvantjelesna membranska oksigenacija (ECMO)

7. PREVENCIJA

Osobne mjere zaštite

U svakodnevnim aktivnostima tijekom pandemije valja voditi računa o higijeni ruku i udaljenosti od drugih osoba. U situacijama gdje nije moguće održavati primjerenu udaljenost od barem 1.5 metar (npr. prijevozna sredstva), korisno je nositi zaštitnu masku.

Zdravstveni djelatnici u radu s oboljelima ili potencijalno zaraženima trebaju uz standardne mjere predostrožnosti primjenjivati i mjere kontaktne i kapljične izolacije, a kod postupaka koji stvaraju aerosol i mjere aerosol izolacije.

Aktivna imunizacija

Najbolja prevencija zaraznih bolesti pa tako i COVID-a-19 je cijepljenje. Posebno je to važno zbog činjenice da ne postoji učinkovit lijek, a postojeći lijekovi s blagim učincima su iznimno skupi (npr. cijena jedne doze remdesivira iznosi 345 €). Zahvaljujući tehnološkim mogućnostima i naporima istraživača, vrlo brzo je pripremljeno više različitih, ali podjednako djelotvornih vakcina (23-25). Prva cjepiva protiv COVID-a-19 s učinkovitošću od 95% primijenjena su 8. prosinca 2020. godine u Velikoj Britaniji (Comirnaty®; Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine). Ova vakcina se sastoji od sintetske glasničke RNK (mRNA) u lipidnoj ovojnici, koja u stanicama domaćina potiče stvaranje i ekspresiju proteina šiljka na površini stanice, što rezultira imunosnom reakcijom odnosno stvaranjem specifičnih protutijela i T-stanica. Iako se određena zaštita postiže već nakon prve doze (0,3 ml), za potpunu zaštitu su potrebne dvije intramuskularne doze (u deltoidni mišić) s razmakom od najmanje 21 dan.

Najčešće nuspojave u ispitanika bile su bol na mjestu primjene cjepiva (> 80%), umor (> 60%), glavobolja (> 50%), mialgija i zimica (> 30%), artralgijska (> 20%), vrućica (> 10%) i oteklina na mjestu primjene (> 10%). Navedene nuspojave su obično bile blagog ili umjerenog intenziteta te su se povukle u roku za nekoliko dana. Nuspojave u ispitanika koji su primili cjepivo, a bili su seropozitivni na SARS-CoV-2 (preboljeli COVID-19) bile su slične onima opaženim u općoj populaciji.

Druga skupina cjepiva sadrži genetski izmijenjeni adenovirus koji u stanicama domaćina potiče stvaranje proteina šiljka koronavirusa.

S obzirom na to da se masovna primjena vakcina očekuje tijekom prve polovine 2021. godine, učinci na pandemiju neće se moći očekivati prije jeseni 2021. godine. U ovom trenutku nije poznato trajanje zaštite stečene vakcinacijom.

8. LITERATURA

1. Anderson RM, Fraser C, Ghani AC i sur. Epidemiology, transmission dynamics and control of SARS: the 2002-2003 epidemic. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2004;359(1447):1091-105. doi: 10.1098/rstb.2004.1490.
2. Mackay IM, Arden KE. MERS coronavirus: diagnostics, epidemiology and transmission. *Virology.* 2015;12:222. doi: 10.1186/s12985-015-0439-5.
3. Ge H, Wang X, Yuan X i sur. The epidemiology and clinical information about COVID-19. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2020;39(6):1011-1019. doi: 10.1007/s10096-020-03874-z.
4. Guo YR, Cao QD, Hong ZS i sur. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak - an update on the status. *Mil Med Res.* 2020;7(1):11. doi: 10.1186/s40779-020-00240-0.
5. Cevik M, Kuppalli K, Kindrachuk J, Peiris M. Virology, transmission, and pathogenesis of SARS-CoV-2. *BMJ.* 2020. PMID: 33097561
6. Puelles VG, Lütgehetmann M, Lindenmeyer MT i sur. Multiorgan and Renal Tropism of SARS-CoV-2. *N Engl J Med.* 2020. PMID: 32402155
7. Lindner D, Fitzek A, Bräuninger H i sur. Association of cardiac infection with SARS-CoV-2 in confirmed COVID-19 autopsy cases. *JAMA Cardiol.* 2020;5(11):1281-1285.
8. Hua S, Ming Y, Cheng W i sur. Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China. *Kidney Int* 2020;98(1):219-227.
9. Braun F, Lütgehetmann M, Pfefferle S i sur. SARS-CoV-2 renal tropism associates with acute kidney injury. *Lancet.* 2020; 396(10251): 597–598.

10. Whitcroft KL, Hummel T. Olfactory dysfunction in COVID-19: diagnosis and management. *JAMA*. 2020;323(24):2512-2514. doi: 10.1001/jama.2020.8391.
11. Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM i sur. Multisystem inflammatory syndrome in U.S. children and adolescents. *N Engl J Med* 2020; 383: 334-46.
12. Zhou F, Yu T, Du R i sur. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020; 395:1054-62.
13. Babapoor-Farrokhran S, Gill D, Walker J, Rasekhi RT, Bozorgnia B, Amanullah A. Myocardial injury and COVID-19: Possible mechanisms. *Life Sci*. 2020; 253:117723. doi: 10.1016/j.lfs.2020.117723.
14. Zubair AS, McAlpine LS, Gardin T, Farhadian S, Kuruvilla DE, Spudich S. Neuropathogenesis and neurologic manifestations of the coronaviruses in the age of coronavirus disease 2019: A review. *JAMA Neurol*. 2020;77(8):1018-1027.
15. 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.
16. 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. doi: 10.1001/jama.2020.17052.
17. Li Jiang, Kun Tang, Mike Levin i sur. COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents. *Lancet Infect Dis*. 2020; 20(11): e276–e288
18. 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: NEJMoa2007764. doi: 10.1056/NEJMoa2007764.
19. Horby P, Lim WS, Emberson JR i sur. RECOVERY collaborative group. Dexamethasone in hospitalized patients with COVID-19 - preliminary report. *N Engl J Med*. 2020 Jul 17: NEJMoa2021436. doi: 10.1056/NEJMoa2021436.

20. 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. doi: 10.1001/jama.2020.17023.
21. Furlow B. COVACTA trial raises questions about tocilizumab's benefit in COVID-19. *Lancet Rheumatol*. 2020;2(10):e592. doi: 10.1016/S2665-9913(20)30313-1.
22. Guérin C, Albert RK, Beitler J i sur. Prone position in ARDS patients: why, when, how and for whom. *Intensive Care Med*. 2020;1-12. doi: 10.1007/s00134-020-06306-w.
23. Mulligan MJ. An inactivated virus candidate vaccine to prevent COVID-19. *JAMA*. 2020;324(10):943-945. doi: 10.1001/jama.2020.15539.
24. Jackson LA, Anderson EJ, Rouphael 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.
25. Goodman JL, Grabenstein JD, Braun MM. Answering key questions about COVID-19 vaccines. *JAMA*. 2020. doi: 10.1001/jama.2020.20590.