



Hrvatsko društvo za infektivne bolesti
Hrvatskoga liječničkog zbora
Croatian Society for Infectious Diseases
of the Croatian Medical Association

Kliničko zbrinjavanje pacijenata s COVID-19

Pripremili članovi radne skupine Hrvatskog društva za infektivne bolesti Hrvatskoga liječničkog zbora (abecednim redom) Josip Begovac, Davorka Dušek, Vladimir Krajinović, Marko Kutleša, Neven Papić, Srđan Roglić, Marija Santini, Goran Tešović, Adriana Vince

Kliničko zbrinjavanje djece s COVID-19

Pripremlili članovi radne skupine Hrvatskoga društva za infektivne bolesti Hrvatskoga liječničkog zbora: Srđan Roglić, Ivo Ivić, Goran Tešović

Kliničko zbrinjavanje pacijenata s COVID-19

COVID-19 je bolest koja se prvi put pojavila tijekom prosinca 2019. u Kini. Kao uzročnik bolesti identificiran je prethodno nepoznat koronavirus, koji je dobio naziv SARS-CoV-2. Bolest se tijekom nekoliko mjeseci proširila na sve kontinente i predstavlja izazov za zdravstvene sustave svih zemalja svijeta.

Svjetska zdravstvena organizacija (SZO) progasila je globalnu pandemiju 11. ožujka 2020. Prvi slučaj COVID-19 u Hrvatskoj dijagnosticiran je 25. veljače 2020. Hrvatska se trenutačno smatra zemljom s lokalnom transmisijom SARS-CoV-2. Prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije, očekuje se da će oko 80% oboljelih imati blagu ili nekomplikiranu bolest bez potrebe za hospitalizacijom, u 15% bolesnika razvit će se potreba za hospitalizacijom i oksigenoterapijom, dok će 5% oboljelih biti liječeno u jedinicama intenzivne medicine.¹

Ovaj dokument donosi upute koje predstavljaju pomoć kliničarima pri donošenju odluka o načinu zbrinjavanja COVID-19 bolesnika te ih, s obzirom na mali broj provedenih istraživanja, treba više smatrati ekspertnim mišljenjima nego smjernicama utemeljenim na dokazima. Do pisanja ovih smjernica nema dovoljno dokaza o učinkovitosti ni jednog od korištenih lijekova u liječenju COVID-19. Prema najnovijim preporukama Američkog društva za infektivne bolesti (IDSA), preporučuje se primjena antivirusnih lijekova za COVID-19 prvenstveno u sklopu kliničkih istraživanja. Ako nema mogućnosti uključivanja u velika međunarodna klinička istraživanja, preporučuje se provoditi manja lokalna.²

U situaciji u kojoj nisu dostupna randomizirana kontrolirana istraživanja, lijekovi se trebaju davati poštujući načela nadziranja primjene neregistriranih lijekova u hitnim situacijama, tzv. *Monitored Emergency Use of Unregistered Interventions Framework* (MEURI). Bolesnici ili njihovi skrbnici prije početka primjene lijekova usmjerenih na SARS-CoV-2 trebaju potpisati informirani pristanak.

COVID-19 je emergentna bolest čija se epidemiologija, dijagnostika te načini liječenja mijenjaju. Ove upute će se, stoga, mijenjati sukladno promjenama koje će se izvjesno događati.

Definicija slučaja COVID-19

Prema SZO-u definicije COVID-19 slučaja su sljedeće³:

Suspektan slučaj

Bolesnik sa znakovima akutne infekcije dišnog sustava (vrućica i barem jedan znak/simptom respiratorne bolesti, npr. kašalj, nedostatak zraka) i anamnestičkim podatkom o putovanju ili boravku u području s lokalnom transmisijom COVID-19 tijekom 14 dana prije početka simptoma,

ili

bolesnik s akutnim respiratornim distresom koji je bio u kontaktu s potvrđenim ili mogućim COVID-19 slučajem tijekom 14 dana prije početka simptoma,

ili

bolesnik s teškom akutnom respiratornom bolešću (vrućica i barem jedan od znakova/simptoma respiratorne bolesti, npr. kašalj, nedostatak zraka, koji zahtijeva hospitalizaciju) i koji nema drugu dijagnozu koja bi u potpunosti objasnila kliničku sliku.

Kada je uspostavljena lokalna transmisija ili transmisija u zajednici, svi bolesnici sa simptomima akutne respiratorne infekcije trebaju se smatrati suspektim slučajevima.

Moguć slučaj

Mogućim slučajem smatra se bolesnik u kojega je test na COVID-19 neodređen ili kod kojeg se testiranje nije moglo učiniti zbog bilo kojeg razloga.

Potvrđen slučaj

Potvrđenim COVID-19 slučajem smatra se svaka osoba s laboratorijski potvrđenom SARS-CoV-2 infekcijom, bez obzira na kliničke znakove i simptome.

Klasifikacija težine bolesti

Za procjenu težine bolesti u ovim se uputama koristi *Modified Early Warning Score* (MEWS).⁴ Važno je kod svakog bolesnika izmjeriti i pratiti perifernu saturaciju krvi kisikom (SpO₂) pri udisanju ambijentalnog zraka ili uz suplementaciju O₂ te omjer PaO₂/FiO₂.⁵

TABLICA 1. Modified Early Warning Score (MEWS)

Vitalni parametri (pridružiti samo jednu vrijednost svakom promatranom parametru)							
Bodovi	3	2	1	0	1	2	3
Respiratorna frekvencija (udasi/ 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°C		≥38,4°C	
Neurološki simptomi (Alert, Voice, Pain, Unresponsive)				Budan	Reakcija na glas	Reakcija na bol	Bez reakcije (GCS <9)
MEWS ZBROJ legenda MEWS: 0–2 stabilni pacijent, 3–4 nestabilni, ≥5 kritični SpO ₂ (periferna saturacija O ₂) na ambijentalnom zraku SpO ₂ (periferna saturacija O ₂) na O ₂ terapiji L/min Omjer PaO ₂ /FiO ₂							

Rizični čimbenici za težak oblik COVID-19

Čimbenicima rizika za teški oblik COVID-19 smatraju se životna dob >60 godina i prisutnost komorbiditeta: šećerna bolest, arterijska hipertenzija, druge kardiovaskularne bolesti, kronična plućna bolest, kronična bubrežna bolest, maligna bolest, imunodeficijencija i pretilost.

Te rizične čimbenike treba uzeti u obzir pri donošenju odluke o hospitalizaciji i primjeni antivirusnog liječenja.

Upute za zbrinjavanje COVID-19 bolesnika prema težini bolesti

Prema težini bolesti i prisutnosti rizika za razvoj teškog COVID-19 bolesnici su razvrstani u četiri kategorije uvažavajući Preporuke Nacionalnog instituta za infektivne bolesti „L. Spallanzani“ u Rimu⁶:

1. Blaga ili asimptomatska COVID-19 bolest
2. Srednje teška stabilna COVID-19 bolest (MEWS < 3)
3. Teška nestabilna, ali ne-kritična COVID-19 bolest (MEWS 3-4)
4. Teška kritična COVID-19 bolest (MEWS ≥ 5)

1. Blaga ili asimptomatska COVID-19 bolest

Značajke: radi se o osobama bez simptoma ili sa simptomima nekomplikirane virusne infekcije dišnog sustava kao što su vrućica, opća slabost, kašalj, gubitak teka, mialgije, grlobolja, nazalna kongestija ili glavobolja. Rijetko, bolest može biti praćena proljevom, mučninom i povraćanjem.

Glavni ciljevi: stroge mjere prevencije širenja infekcije (izolacija ili samoizolacija u vlastitom domu ili u drugom odgovarajućem prostoru), kliničko praćenje kako bi se rano identificirali znakovi pogoršanja.

Potreba za hospitalizacijom: nije potrebna, osim ako postoji mogućnost brzog pogoršanja (rizični čimbenici) ili nemogućnost brzog povratka u bolnicu.

Prioritet treba biti izolacija kako bi se ograničila transmisija virusa. Svi bolesnici koji se zbrinjavaju izvan bolnice (u vlastitom domu ili drugom odgovarajućem prostoru) trebaju dobiti upute kako se ponašati u izolaciji i odmah se vratiti u bolnicu dođe li do pogoršanja.¹

Dodatna mikrobiološka dijagnostika: nije potrebna.

Kliničko praćenje:

- u vlastitom domu ili drugom odgovarajućem prostoru – savjetovanje s obiteljskim liječnikom jednom dnevno (moguće putem telefona)
- na drugom mjestu izolacije (organizirana jedinica za izolaciju) – opća klinička procjena i mjerenje temperature od zdravstvenog osoblja dvaput dnevno
- u bolnici – mjerenje vitalnih parametara dvaput dnevno (tjelesna temperatura, SpO₂ (poželjni SpO₂ >94% na ambijentalnom zraku), krvni tlak, puls, respiratorna frekvencija, GCS).

Virusološko praćenje: rutinski virusološki monitoring nije potreban, osim u posebnim epidemiološkim okolnostima (vidjeti *Upute za otpust iz bolnice i prekid izolacije*).

Slikovne pretrage: nisu potrebne. Kod perzistentnog kašlja i/ili kliničkih znakova koji ukazuju na zahvaćanje donjeg respiratornog sustava, učiniti rendgenogram (RTG) srca i pluća.

Antivirusna terapija: nije potrebna.

Supportivna terapija: simptomatska.

2. Srednje teška stabilna COVID-19 bolest (MEWS <3)

Značajke: opća slabost, vrućica (>38°C) i/ili perzistentni kašalj, klinički ili radiološki znakovi zahvaćanja donjega respiratornog sustava. Bolesnici s rizičnim čimbenicima za težak oblik COVID-19. U bolesnika nisu prisutni klinički i/ili laboratorijski parametri teške kliničke slike.

Glavni ciljevi: s obzirom na brojne simptome i veći rizik za nastanak komplikacija, ciljevi kliničkog zbrinjavanja su, osim navedenih za bolesnike s blagom slikom, pomnije praćenje kliničkog stanja kako je kasnije objašnjeno i ubrzanje klirensa virusa primjenom potencijalno učinkovitih antivirusnih lijekova.

Potreba za hospitalizacijom: DA.

Dodatna mikrobiološka dijagnostika:

- obrisak na influencu prema indikaciji kliničara
- SARS-CoV-2 serologija (ako je dostupna)
- *L. pneumophila* antigen u urinu prema indikaciji kliničara
- u slučaju vrućice (> 38 °C) uzeti dva seta hemokultura, po mogućnosti prije davanja nove antimikrobne terapije.

Kliničko praćenje:

- elektrokardiogram (EKG) kod primitka
- klinička reevaluacija dva do triput dnevno
- mjerenje vitalnih znakova (tjelesna temperatura, SpO₂, krvni tlak, puls, respiratorna frekvencija, GCS) triput dnevno
- analiza plinova u arterijskoj krvi (osobito između petog i sedmog dana bolesti); ako se pogoršava SpO₂, razmotriti potrebu daljnjeg zbrinjavanja bolesnika u dogovoru s intenzivistom
- u slučaju odluke o primjeni antivirusne terapije, potrebno je svakodnevno napraviti EKG i pratiti mjerenje QT intervala.

Virusološki monitoring: rutinski virusološki monitoring nije potreban, osim u posebnim epidemiološkim okolnostima (vidjeti *Upute za otpust iz bolnice i prekid izolacije*).

Slikovne pretrage:

- RTG srca i pluća: koristan kao prvi radiološki pregled, za praćenje i brzu procjenu plućnih/torakalnih hitnih stanja; brz i jednostavan, može se učiniti prijenosnim uređajem
- kompjutorizirana tomografija (CT) toraksa bez kontrasta: nema apsolutne indikacije u ovoj fazi bolesti; klinička prezentacija je presudna pri donošenju odluke.

Antivirusna terapija: do pisanja ovih smjernica nema dokaza o učinkovitosti ni jednog od korištenih lijekova u liječenju COVID-19*. Prema procjeni nadležnog kliničara, dostupnosti lijekova te mogućnosti uključivanja u međunarodna ili lokalna istraživanja, a uzimajući u obzir komorbiditete i interakcije s drugim lijekovima te moguće neželjene reakcije:

- hidrosiklorokin 2 x 400 mg p. o. prvi dan, potom 2 x 200 mg p. o. tijekom četiri dana (ukupno pet dana),
ili
- klorokin fosfat 2 x 500 mg p. o. (2 x 300 mg baze) prvi dan, potom dalje četiri dana 1 x 500 mg p.o. (1 x 300 mg baze),
ili
- lopinavir/ritonavir 2 x 2 tablete (200/50 mg p. o.) tijekom 10 dana.

Supportivna terapija: simptomatska. Oralna ili parenteralna rehidracija – oprezno zbog mogućnosti volumnog opterećenja. Hitna dostupnost O₂ u slučaju potrebe. Razmotriti potrebu za antibioticima, a u slučaju isključenja bakterijske infekcije prekinuti liječenje istima nakon najdulje tri dana. Provoditi profilaksu tromboembolijskog incidenta niskomolekularnim heparinom u uobičajenim dozama.⁷

3. Teška nestabilna, ali ne kritična COVID-19 bolest (MEWS 3-4)

Značajke: klinički i/ili laboratorijski pokazatelji pogoršanja izmjene plinova (dispneja, tahipneja, kratkoća daha, potreba za suplementacijom O₂ putem maske > 4L/min za postizanje SpO₂ ≥ 92%) bez kritičnih znakova (akutni respiratorni distres, hipertenzija, šok, poremećaji svijesti).

Glavni ciljevi: dodatni ciljevi osim navedenih za stabilnog pacijenta su sljedeći:

1. intenzivni nadzor bolesnika, osobito između petog i sedmog dana od početka simptoma kako bi se osigurali optimalna skrb i neposredna životna potpora
2. održavanje odgovarajuće SpO₂ (SpO₂ ≥ 92%) primjenom O₂ putem maske
3. primjena potencijalno učinkovitih antivirusnih lijekova
4. empirijsko ili ciljano liječenje mogućih bakterijskih koinfekcija.

Potreba za hospitalizacijom: DA.

Dodatna mikrobiološka dijagnostika: kao kod stabilnog bolesnika. Uvesti ostalu dijagnostiku ovisno o kliničkoj slici (npr. anti-HIV, *P. jirovecii* u bronhoalveolarnom lavatu ili trahealnom aspiratu, obrisak nosa na MRSA, itd.).

Kliničko praćenje:

- učestala klinička reevaluacija
- učestalo mjerenje vitalnih znakova (tjelesna temperatura, krvni tlak, puls, frekvencija disanja, SpO₂, GCS) kako bi se što prije otkrilo brzo pogoršanje funkcija koje zahtijevaju pojačanu razinu zdravstvene skrbi
- analiza plinova arterijske krvi (uglavnom između petog i sedmog dana, ili ako se pogorša kliničko stanje), pogoršanje procijeniti s intenzivistom
- u slučaju odluke o primjeni antivirusne terapije, potrebno je svakodnevno napraviti EKG i pratiti QT interval.

Virusološki monitoring: rutinski virusološki monitoring nije potreban osim u posebnim epidemiološkim okolnostima (vidjeti Upute za otpust iz bolnice i prekid izolacije).

Posebni imunološki i biokemijski monitoring: razina IL-6 u plazmi, D-dimeri, feritin, fibrinogen, laktat dehidrogenaza (LDH).

Slikovne pretrage: RTG srca i pluća kao kod stabilnog pacijenta. CT toraksa prema indikaciji kliničara, uz uporabu kontrasta samo u slučajevima specifičnih kliničkih sumnji (npr. pitanje plućne embolije).

Ehokardiografija je indicirana u slučaju sumnje na zatajenje srca kao čimbenika koji pridonosi respiracijskom zatajenju.

Antivirusna terapija: do pisanja ovih smjernica nema dokaza o učinkovitosti ni jednog od korištenih lijekova u liječenju COVID-19*. Prema procjeni nadležnog kliničara, dostupnosti lijekova te mogućnosti uključivanja u međunarodna ili lokalna istraživanja, a uzimajući u obzir komorbiditete i interakcije s drugim lijekovima te moguće neželjene reakcije:

- hidroksiklorokin 2 x 400 mg p. o. prvi dan, potom 2 x 200 mg p. o. tijekom četiri dana (ukupno pet dana),
ili
- klorokin fosfat 2 x 500 mg p. o. (2 x 300 mg baze) prvi dan, potom dalje četiri dana 1 x 500 mg p. o. (1x300 mg baze),
ili
- lopinavir/ritonavir 2 x 2 tablete (200/50 mg p. o.) tijekom 10 dana,
ili
- remdesivir (prvi dan 200 mg iv., potom 100 mg iv. dnevno idućih devet dana) tijekom ukupno 10 dana.
Ne preporučuje se kombinirana terapija hidroksiklorokinom i lopinavirom/ritonavirirom.

Imunomodulacijska terapija:

1. Razmotriti uporabu sistemskih steroida samo u slučaju kliničkih znakova koji upućuju na nadolazeće pogoršanje respiratorne funkcije, a prema preporukama za liječenje ARDS-a. Nema jedinstvenog stava o učinkovitosti i protokolu doziranja kortikosteroida i trajanju terapije. Načelno, razmotriti njihovu primjenu nakon sedmog dana od pojave simptoma u srednje teškom i teškom ARDS-u (prema Berlinskim kriterijima) ako je konkomitantna bakterijska infekcija malo vjerojatna.

Odluka o načinu primjene kortikosteroida ovisi o stanju bolesnika i iskustvu kliničara.

Neke od predloženih shema:

- a) metilprednizolon 1 mg/kg intravenski tri dana, potom 0,5 mg/kg iv. dva do četiri dana
 - b) metilprednizolon 250 mg iv. tri dana, potom postupno smanjenje tijekom sedam dana
 - c) deksametazon 20 mg iv. pet dana, potom 8 mg iv. tri dana, potom 4 mg iv. dva dana
2. Primjenu tocilizumaba razmotriti u bolesnika s pogoršanjem kliničkog stanja prema dolje navedenim kriterijima.

Supportivna terapija: primjena O₂, oralna ili intravenska rehidracija, oprezno zbog mogućnosti volumnog opterećenja. Provoditi profilaksu tromboembolijskog incidenta u svih bolesnika niskomolekularnim heparinom.

Antimikrobna terapija: razmotriti potrebu za antibioticima, a u slučaju isključenja bakterijske infekcije prekinuti liječenje antibioticima nakon tri dana.

4. Teška kritična COVID-19 bolest (MEWS ≥5)

Značajke:

- akutni respiratorni distress sindrom (ARDS)
- hipotenzija – šok
- multiorgansko zatajenje (MOF)
- poremećaj svijesti.

Glavni ciljevi: uza sve navedeno za nestabilnog pacijenta još i sljedeće:

1. potpora životnih funkcija i intenzivni monitoring
2. brzo prepoznavanje i rješavanje komplikacija
3. aktivno traženje pridružene dijagnoze
4. primjena lijekova koji su namijenjeni smanjenju upalnog odgovora u ARDS-u.

Potreba za hospitalizacijom: DA u JIL.

Dodatna mikrobiološka dijagnostika: kao kod nestabilnog pacijenta. Uzeti trahealni aspirat ili bronhoalveolarni lavat (BAL) za bakteriološku i po potrebi mikološku dijagnostiku.

Kliničko praćenje: strogo monitoriranje i intenzivno liječenje, počevši od pacijenata s umjerenim ARDS-om, prema Berlinskoj definiciji (100 mm Hg < PaO₂/FiO₂ ≤ 200 mm Hg).

U slučaju odluke o primjeni antivirusne terapije, potrebno je svakodnevno napraviti EKG i pratiti QT interval.

Virusološki monitoring: rutinski virusološki monitoring nije potreban, osim u posebnim epidemiološkim okolnostima (vidjeti Upute za otpust iz bolnice i prekid izolacije).

Posebni imunološki i biokemijski monitoring: IL-6 u plazmi, D-dimeri, feritin, fibrinogen, LDH.

Slikovne pretrage: kao kod nestabilnog pacijenta.

Antivirusna terapija: do pisanja ovih smjernica nema dokaza o učinkovitosti ni jednog od korištenih lijekova u liječenju COVID-19*:

- hidrosiklorokin 2 x 400 mg p. o. prvi dan, potom 2 x 200 mg p. o. tijekom četiri dana (ukupno pet dana),
ili
- klorokin fosfat 2 x 500 mg p. o. (2 x 300 mg baze) prvi dan, potom dalje četiri dana 1 x 500 mg p. o. (1 x 300 mg baze),
ili
- remdesivir (prvi dan 200 mg iv., potom 100 mg iv. dnevno tijekom idućih devet dana) ukupno 10 dana.

Imunomodulacijska terapija:

1. Razmotriti uporabu sistemskih steroida samo u slučaju kliničkih znakova koji upućuju na nadolazeće pogoršanje respiratornih funkcija, a prema preporukama za liječenje ARDS-a. Nema jedinstvenog stava o učinkovitosti i protokolu doziranja kortikosteroida i trajanju terapije. Načelno, razmotriti njihovu primjenu nakon sedmog dana od pojave simptoma u srednje teškom i teškom ARDS-u (prema Berlinskim kriterijima) ako je konkomitantna bakterijska infekcija malo vjerojatna.

Odluka o načinu primjene kortikosteroida ovisi o stanju bolesnika i iskustvu kliničara.

Predložene sheme:

- a) metilprednizolon 1 mg/kg intravenski tri dana, potom 0,5 mg/kg iv. dva do četiri dana
 - b) metilprednizolon 250 mg iv. tri dana, potom postupno smanjenje tijekom sedam dana
 - c) deksametazon 20 mg iv. pet dana, potom 8 mg iv. tri dana, 4 mg iv. dva dana.
2. Tocilizumab: do pisanja ovih smjernica nema dovoljno dokaza o učinkovitosti tocilizumaba u liječenju COVID-19. Davanje tocilizumaba treba se temeljiti na sljedećim kriterijima, a imajući na umu kontraindikacije i praćenje nuspojava i laboratorijskih nalaza prema uputi o lijeku⁸:
 - a) $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300 \text{ mm Hg}$
 - b) brzo pogoršanje izmjene respiratornih plinova s ili bez neinvazivne ili invazivne ventilacije.

Preporučuje se 8 mg/kg iv. (maksimalno 800 mg/dozi) koja se primjenjuje tijekom jednog sata (dozu tocilizumaba treba modificirati prema nalazima hepatograma i KKS-a uvidom u uputu o lijeku). Dodatna doza se eventualno primjenjuje nakon 12-24 sati ovisno o kliničkom odgovoru na prvu dozu lijeka:

- odsustvo ili slabi klinički odgovor ili kliničko pogoršanje
- neuspjeh u redukciji vrijednosti CRP-a (pouzdan surogat IL-6) manje od 50% osnovne vrijednosti ili više.

Preporučuje se da odluku o primjeni tocilizumaba donese stručni konzilij koji se sastoji od najmanje tri člana, uključujući infektologa i intenzivista. Mišljenje konzilija se šalje bolničkom povjerenstvu za lijekove te se tocilizumab može primijeniti kada povjerenstvo zahtjev odobri.

Supportivna terapija:

- u ustanovama u kojima postoje oprema i uvjeti za provođenje u bolesnika s hipoksemijskom respiratornom insuficijencijom može se provoditi liječenje s HFNC-jem (*high flow nasal cannula*) – liječenje kisikom s visokim protokom putem nazalnih kanila; u tom slučaju staviti bolesniku na lice kiruršku masku
- kod odraslih bolesnika s akutnom hipoksemijskom respiratornom insuficijencijom, ako nema opreme ni uvjeta za provođenje oksigenacije putem HFNC-ja i ako nema potrebe za hitnom endotrahealnom intubacijom, može se probati primjena neinvazivne mehaničke ventilacije uz nadzor i česte evaluacije eventualnog respiratornog pogoršanja
- prema indikaciji protektivna invazivna mehanička ventilacija
- prebacivanje bolesnika u položaj na trbuh (*proning*) u centrima gdje je moguće provoditi zahvat i hemodinamsko monitoriranje (trajanje 12-16 sati)⁹
- antimikrobna terapija (širokospektralni empirijski antibiotici ili na temelju mikrobioloških rezultata)
- intenzivno liječenje i monitoriranje prema bolničkim protokolima
- razmotriti VV ECMO u slučaju refraktorne hipoksemije usprkos invazivnoj mehaničkoj ventilaciji.

Indikaciju daje nadležni specijalist intenzivne medicine nakon dogovora s regionalnim VV ECMO centrom.

*Uprava za hranu i lijekove SAD-a izdala je odobrenje za hitnu primjenu remdesvira 1. svibnja 2020. godine. Interna analiza randomiziranog kliničkog pokusa Američkog nacionalnog instituta za alergije i zarazne bolesti (NIAID) pokazala je da je došlo do bržeg ozdravljenja te tendencije niže smrtnosti u skupini ispitanika koji su primali remdesivir. Lijek je odobren samo za bolničku primjenu u djece i odraslih s težim oblicima bolesti ($\text{SpO}_2 \leq 94\%$ na sobnom zraku, potreba za liječenjem kisikom, mehaničkom ventilacijom ili izvantjelesnom membranskom oksigenacijom).

LITERATURA

1. WHO. Clinical management of severe acute respiratory infection when COVID-19 is suspected – Interim guidance. [cited 2020 Jan 28]. Available from: [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)
2. IDSA. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19 [cited 2020 Apr 11]. Available from: <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/>
3. WHO. Global surveillance for COVID-19 caused by human infection with COVID-19 virus [cited 2020 Mar 20]. Available from: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/global-surveillance-for-covid-v-19-final200321-rev.pdf>
4. Modified Early Warning Score (MEWS) for Clinical Deterioration. Available from: <https://www.mdcalc.com/modified-early-warning-score-mews-clinical-deterioration>.
5. FiO_2 Estimation Calculation. Available from: <https://www.easycalculation.com/medical/fio2-estimate.php>.
6. Nicastri E, Petrosillo N, Bartoli TA, et al. National Institute for the Infectious Diseases "L. Spallanzani", IRCCS. Recommendations for COVID-19 clinical management. Infect Dis Rep. 2020;12(1):8543.
7. COVID-19 and VTE/Anticoagulation: Frequently Asked Questions. [cited 2020 Mar 27] Available from: <https://www.hematology.org/covid-19/covid-19-and-vte-anticoagulation>
8. A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Tocilizumab in Patients With Severe COVID-19 Pneumonia (COVACTA). [cited 2020 Apr 8] Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04320615>
9. Alhazzani W, Møller MH, Arabi YM, et al. Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Intensive Care Med. 2020 Mar 28. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00134-020-06022-5>

Kliničko zbrinjavanje djece s COVID-19

COVID-19 je naziv koji se prema preporuci Svjetske zdravstvene organizacije koristi za bolest koju uzrokuje novo-otkriveni koronavirus SARS-CoV-2. Bolest se pojavila potkraj 2019. godine u Kini i u nekoliko mjeseci proširila se na sve kontinente zbog čega je Svjetska zdravstvena organizacija 11. ožujka 2020. proglasila globalnu pandemiju.

Prema dostupnim podacima, djeca čine mali udio oboljelih od COVID-19 (do 2%) i bolest je u djece blažega tijeka nego u odraslih.^{1,2} Također, teški oblici bolesti rijetki su u djece, a smrtnost je značajno manja nego u odraslih.³

Zbog navedenoga su i podaci o terapijskim mogućnostima za COVID-19 u djece oskudni. Stoga se u odluci o antivirusnom i imunomodulatornom liječenju djece oslanjamo na iskustva s odraslim bolesnicima kao i liječenja bolesti uzrokovanih prethodnim epidemijskim koronavirusima (SARS-CoV i MERS-CoV). Napominjemo da u trenutku pisanja ovoga dokumenta nema dokaza o učinkovitosti navedenih terapijskih opcija.

Liječenje je prema glavnini svjetskih smjernica i preporuka poželjno provoditi u sklopu kliničkog istraživanja.^{4,5} Međutim, u Hrvatskoj nema niti jednog kliničkog istraživanja potencijalnih lijekova za COVID-19 koje uključuje djecu. Stoga preporučujemo da se za primjenu navedenih lijekova izvan odobrene indikacije traži suglasnost tri specijalista i pristanak nadležnoga povjerenstva za lijekove, kao i da roditelj/staratelj potpiše informirani pristanak.

Definicija slučaja COVID-19

Potvrđenim slučajem COVID-19 smatra se svako dijete u kojeg je SARS-CoV-2 dokazan metodom lančane reakcije polimeraze iz relevantnog uzorka (dišni putovi, krv, stolica, cerebrospinalni likvor) bez obzira na kliničke simptome.⁶

Klasifikacija težine bolesti

TABLICA 1. Procjena težine bolesti (modificirano prema 7)	
Klinički oblik bolesti	Opis
Asimptomatska infekcija	SARS-CoV-2 test je pozitivan, ali nema kliničkih simptoma ni znakova bolesti.
Blaga bolest	Simptomi infekcije gornjih dišnih putova: vrućica, kašalj, grlobolja, začepjenost nosa, glavobolja, umor, mialgije; radiogram pluća je uredan.
Pneumonija	Respiratorni simptomi poput kašlja, tahi/dispneje; radiološki se verificira pneumonija, ali nije opsežna.
Teška pneumonija	Pneumonija i bilo što od navedenog: a) respiratorna frekvencija ≥ 60 /min u dojenčadi ili ≥ 50 /min u starijih od godinu dana (u mirovanju i bez vrućice) b) oksigenacija periferne krvi kisikom $< 92\%$ pri udisanju sobnoga zraka c) znakovi respiratornog distresa – stenjanje, širenje nosnica, uvlačenje juguluma/interkostalnih prostora, cijanoza, apneje d) poremećaj svijesti / konvulzije e) odbijanje obroka ili poteškoće hranjenja i znakovi dehidracije
Kritična bolest	a) respiratorna insuficijencija s potrebom mehaničke ventilacije b) šok c) sindrom sepse

Rizični čimbenici za težak oblik COVID-19

Rizični čimbenici određeni su prvenstveno prema rizičnim čimbenicima za teži oblik COVID-19 u odraslih uz oskudne podatke za djecu.⁸

Pretpostavljeni rizični čimbenici za težu bolest u djece:

- kronična bolest srca ili pluća, teška anemija, šećerna bolest ili pretilost
- imunodeficijencija (uključujući i malignu bolest).

Rizične čimbenike treba uzeti u obzir pri donošenju odluke o hospitalizaciji i modalitetu liječenja.

Simptomatsko liječenje

Simptomatsko liječenje djece s COVID-19 ne razlikuje se bitno od liječenja djece s drugim respiratornim infekcijama. Uključuje primjerenu hidraciju, primjenu antipiretika/analgetika i aspiraciju gornjih dišnih putova u manje djece. Iako nema potvrde da nesteroidni antireumatici djeluju nepovoljno na tijek COVID-19, preporučujemo za antipirezu prvenstveno koristiti paracetamol kao i tijekom drugih infekcija. Lijekovi za ublažavanje ili pospješivanje kašlja nisu učinkoviti u djece pa ih treba izbjegavati.

Respiratorna potpora provodi se kao i kod drugih respiratornih infekcija i uključuje suplementaciju kisika (ako je saturacija periferne krvi kisikom manja od 92%), neinvazivnu i invazivnu mehaničku ventilaciju i u rijetkim slučajevima izvantjelesnu membransku oksigenaciju.

Antivirusno liječenje

Indikacije za antivirusno liječenje

Antivirusno liječenje djeteta s COVID-19 preporučujemo samo u hospitaliziranih bolesnika i u slučaju teške pneumonije i kritične bolesti. Većina tih bolesnika oporavit će se uz simptomatsko liječenje. Stoga odluku o antivirusnom liječenju treba donijeti za svakoga bolesnika pojedinačno, a pritom uzeti u obzir kliničku sliku, moguće koinfekcije, radiološki nalaz i nalaze laboratorijskih pretraga (porast CRP-a, izraženija limfopenija, porast LDH) te rizične čimbenike i vjerojatnost progresije bolesti.⁴

Donese li se odluka o antivirusnom liječenju, treba ga početi čim prije.

Eksperimentalna terapija

• lopinavir/ritonavir

- o dostupni pripravci: tablete a 200 mg/50 mg i suspenzija a 80 mg/20 mg po ml
- o može se davati djeci starijoj od 14 dana (za prematuruse vrijedi korigirana dob)
- o primjenjuje se dvaput dnevno s hranom (tablica 2)
- o POZOR: suspenzija sadrži alkohol
- o NUSPOJAVE: mučnina, povraćanje, proljev, hepatotoksičnost, produljenje QT intervala, AV blok
- o prije uvođenja treba provjeriti uzima li dijete lijek s kojim je moguća interakcija (posebno ako se metaboliziraju putem citokrom P450 oksidaze)
- o trajanje terapije: 10-14 dana

TABLICA 2. Doziranje lopinavira/ritonavira u djece (doza se daje dvaput dnevno)			
Dob/TM	doza	doza suspenzije (80/20mg/ml)	doza tbl (1 tbl = 200/50 mg)
14 dana – 6 mj.	16/4 mg/kg TM	0,2 ml/kg TM	/
>6 mj.			
7 – 10 kg	12/3 mg/kg TM	0,15 ml/kg TM	0,5 tbl
10 – 15 kg			
15 – 20 kg	10/2,5 mg/kg TM	0,125 ml/kg TM	1 tbl
20 – 25 kg			
25 – 30 kg			
30 – 35 kg			
35 – 40 kg			
>40 kg	400/100 mg		2 tbl

• klorokin fosfat

- o dostupni pripravci: tablete a 250 mg
- o NUSPOJAVE: osip, mučnina, hiper/hipoglikemija, proljev
- o potreban je oprez u dijabetičara zbog moguće hipoglikemije
- o može utjecati na produljenje QT intervala, potreban oprez pri istovremenom uzimanju lijekova koji produljuju QT interval
- o u bolesnika s deficitom glukoza-6-fosfat dehidrogenaze može doći do hemolize

- o uzimanje s hranom smanjuje učestalost gastrointestinalnih nuspojava
- o doziranje:
 - › djeca > 10 kg: 1. dan: 10 mg/kg TM, nakon 12 h 5 mg/kg TM, 2-5. dan: 2 x 5 mg/kg;
 - › djeca > 40 kg: 1. dan: 1 g, nakon 12 h 500 mg, 2-5. dan: 2 x 500 mg p.o.
- o trajanje terapije: pet dana
- **hidroksiklorokin sulfat**
 - o dostupni pripravci: tablete a 200 mg
 - o NUSPOJAVE: kao klorokin fosfat
 - o doziranje⁹:
 - › 1. dan: 2 x 6,5 mg/kg (najviše 2 x 400 mg) p.o., 2.-5. dan: 2 x 3,5 mg/kg (najviše 2 x 200 mg)
 - o trajanje terapije: 5 dana

Kontraindikacije

Apsolutne kontraindikacije:

- o preosjetljivost na neki od sastojaka navedenih lijekova

Relativne kontraindikacije:

- o produljeni QT interval > 500 ms (oprez kod primjene)

Posebna upozorenja:

- o moguće je produljenje QT intervala, rijetko je produljenje PR intervala
- o često se javljaju mučnina i povraćanje te bolovi i grčevi u mišićima

- **remdesivir (GS-5734)**

Potrebno je od Gileada tražiti milosrdnu primjenu lijeka (<https://rdvcu.gilead.com/>).

- o Kontraindikacije:
 - › multiorgansko zatajivanje
 - › potreba za vazopresorom
 - › ALT > 5 x povišen
 - › klirens kreatinina manji od 30 mL/min
 - › dijaliza ili kontinuirana veno-venska hemodijafiltracija (CVVHDF)
 - › istovremena primjena drugih eksperimentalnih antivirusnih lijekova (npr. lopinavir/ritonavir)
- o primjena jednom dnevno
- o doziranje
 - › **djeca (< 40 kg):** 1. dan: 5 mg/kg IV, od 2. dana: 2.5 mg/kg IV
 - › **odrasli i starija djeca (≥ 40 kg):** 1. dan: 200 mg IV, od 2. dana: 100 mg IV
- o trajanje liječenja: 10 dana
- o primjenjuje se u infuziji tijekom 30 minuta
- o potrebna svakodnevna kontrola bubrežne funkcije i jetrenih enzima
- o NUSPOJAVE: hepatotoksičnost
- o oprez pri primjeni lijekova koji se metaboliziraju preko citokrom P450 oksidaze

Prije uvođenja antivirusne terapije:

1. konsenzus tri specijalista (od kojih je barem jedan specijalist pedijatrijske infektologije)
2. informirani pristanak roditelja/staratelja
3. provjeriti interakcije lijekova na <http://www.covid19-druginteractions.org/> i www.hiv-druginteractions.org
4. učiniti EKG
5. odrediti razinu Mg i albumina u krvi

Tijekom primjene antivirusnih lijekova:

1. pratiti razinu serumskoga Mg i održavati je oko 1 mmol/L
2. učiniti kontrolni EKG treći dan terapije
3. bilježiti (i prijaviti) nuspojave
4. kontrolirati KKS, ureu, hepatogram, amilaze i lipaze treći i sedmi dan liječenja

Skupine lijekova koji se metaboliziraju preko citokrom P450 oksidaze: amiodaron, antikoagulansi, kemoterapeutici, blokatori endotelinskih receptora, imunosupresivi (ciklosporin, takrolimus, sirolimus), antikonvulzivi, rifampin, antimikotici, oralni kontraceptivi, simvastatin.

Imunomodulatorno liječenje

Indikacije za imunomodulatorno liječenje

Imunomodulatorno liječenje djeteta s COVID-19 preporučujemo, kao i antivirusno, samo u hospitaliziranih bolesnika i u slučaju teške pneumonije ili kritične bolesti. Dodatni kriterij je postojanje izrazito pojačanog imunološkog odgovora (sekundarna hemofagocitna limfocitocitoza, citokinska oluja) temeljeno na laboratorijskim nalazima (povišeni CRP, feritin, IL-6).¹⁰

Odluku treba donijeti pojedinačno za svakoga bolesnika i također uz konsenzus tri specijalista (od kojih je barem jedan specijalist pedijatrijske infektologije, a jedan (pedijatrijske) imunologije). Potreban je informirani pristanak roditelja/staratelja.

Imunomodulatorna terapija:

- **tocilizumab**
 - o doziranje:
 - › < 30 kg: 12 mg/kg TM IV jednokratno
 - › ≥ 30 kg: 8 mg/kg TM (najviše 800 mg) IV jednokratno
 - o daje se tijekom jednoga sata
 - o doza se modificira prema nalazima hepatograma i KKS uvidom u uputu o lijeku¹¹
 - o u slučaju izostanka odgovora (kliničkog i laboratorijskog) može se primijeniti još jedna doza nakon 12 sati
 - o kontraindikacija je poznata preosjetljivost na lijek ili sastojak lijeka
 - o NUSPOJAVE: hepatotoksičnost, lokalne reakcije, hipertenzija, glavobolja, proljev

LITERATURA

1. **The Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team.** Vital Surveillances: The Epidemiological Characteristics of an Outbreak of 2019 Novel Coronavirus Diseases (COVID-19) — China, 2020. *China CDC Weekly*. 2020;2(8):113–22. Available from: <http://weekly.chinacdc.cn/en/article/id/e53946e2-c6c4-41e9-9a9b-fea8db1a8f51>.
2. **Dong Y, Mo X, Hu Y, et al.** Epidemiology of COVID-19 Among Children in China. *Pediatrics*. 2020 Mar 16. pii: e20200702.
3. **CDC COVID-19 Response Team; Bialek S, Bondy E, Bowen V, et al.** Severe Outcomes Among Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) — United States, February 12–March 16, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020 Mar 27;69(12):343–6. Available from: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/mm6912e2.htm>.
4. **Chiotos K, Hayes M, Kimberlin DW, et al.** Multi-center initial guidance on use of antivirals for children with COVID-19/SARS-CoV-2. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2020 Apr 22. pii: p1aa045.
5. **IDSA.** Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19. Apr 2020. Available from: <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/>.
6. **WHO.** Global surveillance for COVID-19 caused by human infection with COVID-19 virus – Interim guidance. Available from: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/global-surveillance-for-covid-v-19-final200321-rev.pdf>.
7. **WHO.** Clinical management of severe acute respiratory infection when COVID-19 is suspected – Interim guidance. Available from: [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).
8. **CDC COVID-19 Response Team.** Coronavirus Disease 2019 in Children — United States, February 12–April 2, 2020. *Morb Mortal Wkly Report (MMWR)*. 2020 Apr 10;69(14):422–6. Available from: https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/mm6914e4.htm?s_cid=mm6914e4_w.
9. **Avdic E.** Hydroxychloroquine. *John Hopkins ABX Guide*. John Hopkins Medicine. Mar 2020. Available from: https://www.hopkinsguides.com/hopkins/view/Johns_Hopkins_ABX_Guide/540748/all/Hydroxychloroquine.
10. **Zhou F, Yu T, Du R, et al.** Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020 Mar 28;395(10229):1054–62.
11. **A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Tocilizumab in Patients With Severe COVID-19 Pneumonia (COVACTA).** Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04320615>.

Medix *Specijalizirani
medicinski
dvomjesečnik*

Preporuke za kliničko zbrinjavanje pacijenata s COVID-19 i
Preporuke za zbrinjavanje djece s COVID-19 realizirane su kao
prilog časopisa Medix br. 141, travanj 2020.

Izjava o stručnoj i ekonomskoj neovisnosti: Doprinos ovim stručnim preporukama je
isključivo volonterski. Autori nisu primili nikakav honorar, niti bilo kakvu drugu nagradu.