

Fakultet za dentalnu medicinu
Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku
Opća bolnica "Dr. Josip Benčević" Slavonski Brod

PRIRUČNIK ZA LIJEČENJE INTERNISTIČKIH BOLESTI U COVID-19 JEDINICAMA



Slavonski Brod, prosinac 2020.

Glavni urednici: izv. prof. dr.sc. Blaženka Miškić i doc.dr.sc Vesna Čosić

Recenzent: prof.dr.sc. Aleksandar Včev

Izdavač: prof.dr.sc. Aleksandar Včev

Slavonski Brod, prosinac 2020.

Poštovani čitatelju,

Priručnik sadrži postupnike za rješavanje internističkih komplikacija oboljelih od COVID-19.

Namjenjen je svim liječnicima na početku kliničkog usavršavanja i liječnicima, čija specijalnost nije interna medicina. Koristit će se i kao dodatak udžbeniku Interne medicine sa posebnim osvrtom na COVID -19 problematiku.

Nastao je kao potreba tijekom liječenja bolesnika s pridruženim komorbiditetima na COVID odjelima.

Za izradu priručnika korištene su Smjernice za liječenje oboljelih od COVID-19 Klinike za infektivne bolesti „Fran Mihaljević“ Zagreb, te Smjernice Hrvatskog društva za infektivne bolesti Hrvatskog Liječničkog zbora za antivirusno i imunomodulacijsko liječenje oboljelih od COVID-19 i sva recentna literatura iz pojedinih područja interne medicine.

Zahvaljujem se svim učesnicima na izdvojenom vremenu i uloženom naporu.

Izv.prof.dr.sc. Blaženka Miškić, dr.med.

Sadržaj:

1. Uvod o koronavirusnoj bolesti (COVID-19)	
1.1. RAAS i COVID-19.....	
2. PULMOLOGIJA	
2.1. Upala pluća u koronavirusnoj bolesti.....	
2.2. Respiratorne ko-infekcije i sekundarne upale pluća u COVID-19.....	
3 KARDIOLOGIJA	
3.1. Dijagnostika i liječenje kardiovaskularnih bolesti kod oboljelih od COVID-19.....	
4. ENDOKRINOLOGIJA	
4.1. Liječenje glikemijskih poremećaja ubolesnika s COVID-19	
4.2. Liječenje hiponatrijemije praćene umjerenim i blagim kliničkim simptomima u COVID-19.....	
4.3. Poremećaji štitnjače i COVID-19	
5.0. GASTROENTEROLOGIJA	
5.1. Krvarenje iz probavnog sustava na COVID odjelu	
5.2. Liječenje blažeg oblika akutnog pankreatitisa na COVID odjelu	
6. Nefrologija	
6.1 Komplikacije nefroloških bolesnika tijekom COVID-19	
6.2. Postupak s bolesnikom s transplantiranim bubregom u slučaju COVID -19	
7. HEMATOLOGIJA I ONKOLOGIJA	
7.1. Preporuke za liječenje hematoloških bolesnika za vrijeme hospitalizacije u COVID-19 odjelu	
7.2. Moguće onkološke komplikacije pri COVID-19	
8. Primjena vitamina D kod COVID-19 oboljelih	

1. UVOD

Koronavirusna bolest (COVID-19)

Vesna Ćosić¹, Domagoj Vučić², Blaženka Miškić^{1,2}, Josip Samardžić¹, Blaženka Kljajić Bukvić^{2,3}

¹Fakultet za dentalnu medicinu i zdravstvo Osijek, Sveučilište Josip Jurja Strossmajera u Osijeku

²Služba za internističke djelatnosti, Odjel za kardiologiju Opća bolnica "Dr. Josip Benčević" Slavonski Brod

U prosincu 2019. godine identificiran je novi koronavirus, nazvan virus teškog respiracijskog sindroma (eng. Severe acute respiratory syndrome coronavirus-2, SARS-Cov-2), a bolest čija je najteža klinička prezentacija na respiratornom sustavu, nazvana je koronavirusna bolest 2019 (eng. Coronavirus disease 2019, COVID-19). Visoka kontagioznost prije pojave simptoma i kapljični put prijenosa, odgovori su za brzo širenje među ljudima i prijenos infekcije među zemljama i kontinentima. Bolest je već dva mjeseca nakon identifikacije virusa, poprimila obilježja pandemije. Do sada se bilježi preko 100 milijuna oboljelih i preko 2,3 milijuna smrtnih ishoda u svijetu. COVID-19 se može prezentirati različitim kliničkim slikama uključujući i asimptomatske oblike preko blagih do srednje teških i teških oblika koji završavaju smrtno.

Pojava nove virusne bolesti svelikim brojem oboljelih, pokrenula je cijelu znanstvenu zajednicu na istraživanje ne samo epidemioloških i virusoloških obilježja virusa, nego i optimalne načine liječenja i zbrinjavanja oboljelih od COVID-19. Prva izvješća o kliničkim i laboratorijskim prezentacijama koronavirusne bolesti dolaze iz Kine, a kasnije brojna izvješća iznose europski i američki znanstvenici. Nacionalna stručna društva donose smjernice o liječenju koronavirusne bolesti koje su u skladu s međunarodnim stručnim društvima. Pa, tako slijedimo smjernice Svjetske zdravstvene organizacije, Nacionalnog instituta za zdravlje i Centra za kontrolu i prevenciju bolesti Sjedinjenih američkih država, dok na nacionalnoj razini slijedimo smjernice Hrvatskog društva za infektivne bolesti Hrvatskog liječničkog zbora o liječenju odraslih i djece s COVID-19.

Zaključeno je kako trenutno nema jasnih dokaza na temelju velikih randmiziranih kliničkih studija o upotrebi i učinkovitosti pojedinih lijekova i kombinacija lijekova. Osnova liječenja je ublažavanje simptoma, sprječavanje komplikacija i progresije bolesti uz suportivno i simptomatsko liječenje koje može uključivati i mjere intenzivnog liječenja kod teže oboljelih.

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, pri čemu se koristi Modified Early Warning Score (MEWS).

Tablici 1. Procjena težine bolesti prema kliničkim kriterijima*

KLINIČKI OBLIK BOLESTI	DEFINICIJA
Asimptomatska infekcija	Osoba bez kliničkih simptoma i znakova bolesti kod koje je infekcijavirusom SARS-CoV-2 potvrđena laboratorijski (pozitivnim specifičnim molekularnim testom).
Blagi oblik bolesti (bez komplikacija)	Bolesnik sa simptomima nekomplikirane infekcije dišnog sustava kojim 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, septičnišok, 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 imunodeficijencije, CD4+ T-limfocitopenija bez obzira na uzrok, humoralne imunodeficijencije, bolesnici koji ne uzimaju imunosupresive - unutar dvije godine od transplantacije koštane srži, bolesnici s anatomskom ili funkcionalnom asplenijom, šećerna bolest.

Definicija akutnog respiratornog distres sindroma (ARDS) prema acidobaznom statusu iz arterijske krvi:

- blaži oblik: $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 200–300 mmHg,
- srednje teški oblik: $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 100–199 mmHg,
- teški oblik: $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 100$ mmHg.

TABLICA 2. 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>

Čimbenici rizika za razvoj težeg oblika COVID-19

U dijela bolesnika može nastati teži oblik bolesti, uključujući i akutni respiratorni distress sindrom, najčešće između 8. 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 pratihipoksemija)
- viši Sequential Organ Failure Assessment Score(SOFA score)
- d-dimeri > 1 µg/mL
- limfopenija, povišene koncentracije transaminaza, laktat-dehidrogenaze, CRP-a, IL-6 i feritina.

Literatura:

1. Kliničko zbrinjavanje pacijenata s COVID-19. Dostupno na: <https://hdib.hr/wp-content/uploads/2020/04/Klini%C4%8Dko-zbrinjavanje-pacijenata-s-COVID-19.pdf> . Pristupljeno: 15.12.2020.
2. Nadopuna preporuka za kliničko zbrinjavanje pacijenata s COVID-19. Dostupno na: <https://hdib.hr/wp-content/uploads/2020/07/Nadopuna-preporuka-za-klinic%cc%8cko-zbrinjavanje-pacijenata-s-COVID-19.pdf>. Pristupljeno: 15.12.2020.
3. 2. Nadopuna preporuka za kliničko zbrinjavanje pacijenata s COVID-19. Dostupno na: https://hdib.hr/wp-content/uploads/2020/09/2.-Izmjena-preporuka-za-klinic%cc%8cko-zbrinjavanje-pacijenata-s-COVID-19-31.08_.pdf. Pristupljeno: 15.12.2020.

1.1. COVID-19 i renin-angiotenzin-aldosteronski sustav

Marijana Knežević Praveček^{1,2,3}, Blaženka Kljaić Bukvić^{2,3,4}, Blaženka Miškić^{1,2,3}, Krešimir Gabaldo¹, Ivica Dunder¹, Antonija Raguž¹, Domagoj Vučić¹, Domagoj Mišković¹, Katica Cvitkušić Lukenda¹

¹Služba za internističke djelatnosti, Odjel kardiologije, Opće bolnica „Dr Josip Benčević“ Slavonski Brod

²Fakultet za dentalnu medicinu i zdravstvo Osijek, Sveučilište Josip Jurja Strossmayera Osijek,

³Medicinski fakultet Osijek, Sveučilišta Josip Jurja Strossmayera Osijek,

⁴Odjel za pedijatriju, Opće bolnica „Dr Josip Benčević“ Slavonski Brod

KORONA VIRUS I ACE 2 RECEPTOR

Stanični unos koronavirusa ovisi o vezanju šiljastog virusnog proteina na receptore stanice domaćima te potom o proteolitičkoj aktivaciji šiljastog proteina virusa djelovanjem specifičnih staničnih proteaza. Dokazano je SARS-CoV-2 koristi angiotenzin konvertirajući enzim tip 2 (ACE2) kao ulazni receptor i prepoznaje ga sa sličnim afinitetom kao i izolati SARS-CoV(1). Angiotenzin konvertirajući enzim 2 jest membranska aminopeptidaza koja ima važnu ulogu u kardiovaskularnom sustavu. Zbog važne uloge ACE2 ponovno dolazi u fokus renin-angiotenzinski sustav kao važan regulator krvnog tlaka i homeostaze elektrolita. ACE2 je membranski protein tipa I prisutan u plućima, jetri, testisima, srcu, bubrezima i crijevima (2). Obzirom na široku upotrebu ACE inhibitora (ACEI) u liječenju hipertenzije i drugih kardiovaskularnih stanja, postojao je neposredni interes za ACE2 kao potencijalni terapijski cilj (3). Ova je mogućnost istaknuta razmjerno visokom razinom ekspresije ACE2 u srcu i bubrezima. Objavljeni su radovi ukazivali na visoku ekspresiju ACE2, kao i povećanje razine angiotenzina (1-7) u miokardu kod kardiovaskularnih bolesti, poput hipertenzije, ishemične kardiomiopatije (4) i srčanog zatajvanja. Dokazana je visoka ekspresija ACE2 u glomerulima kod dijabetičke

nefropatije (5). Sve to kao kontraregulatorni, vazodilatacijski, antiproliferativni i antifibrotički odgovor na djelovanje angiotenzina 2. Visoka ekspresija ACE 2 kao prirodna protuteža- zaštitni mehanizam. Usprkos istraživanjima za sada standardna terapija zasnovana na pravilima dobre kliničke prakse (6) u liječenju navedenih stanja jest terapija koja blokira reninangitezinski sustav; ACE inhibitori, blokatori receptora angiotenzina II tip 1 (ARB/blokatora AT1R), blokatori mineralokortikoidnih receptora i posljednjih godina fiksna kombinacija inhibitoranepirilizina i blokatora AT1R (7).

UTJECAJ INHIBITORA RAAS NA EKSPRESIJU ACE2

Interakcija između virusa SARS-a i ACE2 prihvaćena je kao potencijalni čimbenik infektivnosti te je nastupila javna zabrinutost zbog primjene terapije blokatora RAAS-a koji mijenjaju razinu dostupnosti ACE2. Upitno je da li promjena ekspresije ACE2 može biti odgovorna za virulenciju bolesti u pandemiji COVID-19.

Različiti inhibitori RAAS imaju različite učinke na razinu ACE2. što rezultira heterogenim učincima na uključene peptide i enzime. Pokazalo se da blokatori AT1R i blokatori mineralokortikoidnog receptora povećavaju razinu ekspresije i aktivnosti ACE2 u različitim eksperimentalnim i kliničkim modelima (8). Moguće i u srcu i bubrezima, tijekom akutnog i kroničnog liječenja kardiovaskularne bolesti kao što su hipertenzija (9), infarkt miokarda (10) i srčano zatajenje (11). Dokazi o regulaciji ekspresije ACE2 od strane ACE inhibitora su kontradiktorni. Primjena ACE inhibitora povećala je razinu mRNA srčane ACE2, ali nije utjecala na aktivnost ACE2 u eksperimentalnim modelima (12).

Reevalucija do sada objavljenih pretkliničkih ispitivanja ukazala je na složenost RAAS, te da učinak inhibitora RAAS nije ujednačen na ekspresiju ACE2. Dvojbene

informacije o utjecaju RAAS sustava su čak preporučavale prekid ACE inhibitora i blokatora AT1R i to profilaktički kod sumnje na COVID-19 (13). Skupina autora je ukazala da distribucija smrtnih slučajeva COVID-19 u svijetu dobro se preklapa s onom populacijom koja ima insuficijenciju vitamina D. U zimskom dijelu godine značajan je nedostatak vitamina D u populaciji sjeverne hemisfere, koja je zahvaćena pandemijom. Vitamin D je negativan endokrini regulator RAAS-a, normalizacija razine vitamina D može sniziti RAAS aktivnost transkripcijskim suzbijanjem ekspresije renina (14). Rezultati eksperimentalnih i prekliničkih radova ne mogu se lako i u potpunosti primijeniti na ljudsku fiziologiju, niti postati klinički značajni. U potpunosti je nejasno djelovanje inhibitora RAAS na plućno specifičnu ekspresiju ACE2 na eksperimentalnim životinjskim modelima i na ljudima kao i da li modifikacija razine ACE2 može olakšati veće uključivanje i unos bjelančevina šiljaka SARS-CoV-2. Potrebne su dodatne studije na ljudima koje bi bolje definirale jedinstvenu interakciju između SARS-CoV-2 i mreže RAAS (15).

ULOGA INHIBITORA RAAS-a U MODULIRANJU IMUNOLOŠKOG ODGOVORA U SARS-CoV-2 INFEKCIJI

Gledajući ulogu ACE2 u složenom RAAS-u, možemo pretpostaviti da se ACE2 ponaša kao prirodni ARB ili ACE inhibitor. Njegova primarna zadaća je organoprotektivna. Nakon vezanja SARS-CoV-2 za membranski receptor, te početnog unosa kroz ACE2 u stanicu, nadalje SARS-CoV2 regulira staničnu ekspresiju ACE2. Snižena razina ACE2 prebacit će ravnotežu RAAS-a na promociju ACE i povećanu sintezu angiotenzina II. Angiotenzin II se pojačano veže za AT1 receptore što dovodi do vazokonstrikcije plućnih žila, povećane propusnosti plućnih krvnih žila, upale, napredovanja upalnih oluja i ozljeda pluća. Kontinuirana virusna

infekcija i replikacija doprinose smanjenoj membranskoj ekspresiji ACE2, barem invitro u uzgojenim stanicama (16). Povećana aktivnost angiotenzina II djelomično je odgovorna za težinu ozljede organa u COVID-19.

Možemo pretpostaviti je da će kronična terapija inhibitorima RAAS-a u bolesnika sa SARS-CoV-2 povećati razinu ACE2. Uslijed povećane promocije ACE2 unutar RAAS prenosit će se ravnoteža prema povećanoj razini angiotenzina (1-7). Angiotenzin (1-7) vežući se pojačano na Mas receptore, imati će protupalno i antioksidativno djelovanje. Na taj način ostvariti će se kardiopulmonalna zaštita (17). Radovina životinjskim modelima pokazali su da ACE2 štiti od akutne ozljede pluća u ARDS različite etiologije (18,19,20). Skupina autora je dokazala da primjena rekombinantnog ACE2 normalizira razinu angiotenzina II u srčanim eksplantatima kod srčanog zatajivanja (21). Stručnjaci su postulirali potencijalno korisne učinke inhibitora RAAS-a na prirodu bolesti COVID-19. Na ovoj razini bolesti ovi lijekovi reguliranjem ACE2 mogu pozitivno modulirati upalnu kaskadu.

Zaključak

Bolest uzrokovana SARS-CoV-2, nazvana je koronavirusna bolest 2019 (eng. Coronavirusdisease 2019, COVID-19), a obilježena je općim simptomima infekcije, koje su praćene upalnim promjenama donjih dišnih puteva. U manjeg broj inficiranih, u osoba starije životne dobi s komorbiditetima, osobito s kardiovaskularnim bolestima, bolest napreduje ka akutnom respiracijskom distresu, akutnoj ozljedi miokarda, višestrukom zatajenju organa i mogućem letalnom ishodu. Tijekom liječenja COVID-19 posebnu pozornost treba posvetiti kardiovaskularnoj zaštiti (21).

SARS-CoV-2 inficira stanice domaćina putem ACE2 receptora. Patologija bolesti COVID-19 pokazuje povezanost s raspodjelom ACE2 po tkivima (22). Pretklinička

ispitivanja pokazuju da inhibitori RAAS-a mogu povećati ekspresiju ACE2 (8,9,10,12). Interakcija između SARS-CoV-2 i ACE2 prihvaćena je kao potencijalni čimbenik infektivnosti. To je izazvalo zabrinutost u pogledu sigurnosti primjene inhibitora RAAS-a. Nametnulo se pitanje može li promjena u ekspresiji ACE dijelom biti odgovorna za virulenciju bolesti u tekućoj pandemiji COVID-19. U isto vrijeme postoje i preklinički radovi koji pokazuju da poviše razina ACE 2 mogu djelovati kao prirodni regulatora RAAS-a, protuupalno, zaštitno za pluća i srce (18,19,20,21).

Rezultati eksperimentalnih i prekliničkih istraživanja ne mogu se u potpunosti primijeniti na ljudsku fiziologiju. Opservacijske studije u pogledu primjene inhibitora RAAS-a u COVID-19 nisu do sada bile uvjerljive, sugerirajući da ACEI / ARB-i nisu povezani sa ozbiljnošću ili smrtnošću od COVID-19 kod takvih bolesnika (23,24).

Stručna kardiološka društva dala su preporuku nastavka uzimanja ACE inhibitora i ARB za važeće kardiovaskularne indikacije prema pravilima standardne kliničke prakse (25). Svakodnevno se objavljuju novi radovi o specifičnosti liječenja bolesnika s COVID-19.

Iz rezultata prekliničkih radova nastale su nove hipoteze i potaknule istraživače na daljnja ispitivanja. U tijeku je kliničko ispitivanje čiji je cilj utvrditi je li davanje rekombinantnog ACE2 proteina korisno u uspostavi ravnoteže u mreži RAAS i sprečava li ozljedu organa (ClinicalTrials.gov broj, CT04287686). Također očekujemo rezultate kliničkih ispitivanja o sigurnosti i učinkovitosti rekombinantnog humanog ACE2 i ARB (losartana) u COVID-19 (26). Vjerujemo da će posmrtna ispitivanja koja će se provesti na umrlim bolesnicima s COVID-19 dati odgovarajuće, znanstveno utemeljene odgovore na mnoga otvorena pitanja o patogenezi SARS-CoV-2 infekcije (27).

Stručnjaci su postulirali potencijalno štetne i potencijalno korisne učinke inhibitora RAAS u patogenezi COVID-19. Stručna društva preporučila nastavak primjene ovih lijekova ako su propisani za važeće kardiovaskularne indikacije i savjetuje nas kliničare da ih i dalje primjenjujemo ili isključujemo iz terapije ukoliko su izvan djelovanja suprotno standardnoj kliničkoj praksi. U tijeku pandemije moramo biti svjesni da prekid RAAS inhibitora ili zamjena nekom drugom skupinom antihipertenziva kod umjerenih hipertenzija neće imati gotovo nikakvih posljedica, dok u visoko rizičnih kardioloških bolesnika, uključujući one koji imaju zatajenje srca ili su imali infarkt miokarda, prekid terapije može rezultirati kliničkom nestabilnošću i nepovoljnim zdravstvenim ishodima bez obzira na COVID.

Potrebne su nam rezultati kliničkih ispitivanja o sigurnosti i učinkovitosti inhibitora RAAS-a u COVID-19. Do tada inhibitore RAAS treba nastaviti primjenjivati u liječenju stabilnih pacijenata bez obzira na rizik ili oboljenje od COVID-19.

Literatura:

1. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Krüger N, Müller M, Drosten C, Pöhlmann S. The novel coronavirus 2019 (2019-nCoV) uses the SARS-coronavirus receptor ACE2 and the cellular protease TMPRSS2 for entry in to target cells. bioRxiv 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.01.31.929042>
2. Turner Aj, Hooper NM. The angiotensin-converting enzyme gene family: genomics and pharmacology. *Trends Pharmacol. Sci.* 2002; 23: 177-183
3. Acharya KR, Sturrock ED, Riordan JF, Ehlers MR. ACE revisited: a new target for structure-based drug design. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2003; 2: 891-902
4. Averill DB, Ishiyama Y, Chappell MC, Ferrario CM. Cardiac Angiotensin-(1-7) in Ischemic Cardiomyopathy. *Circulation.* 2003; 108: 2141-2146.
5. Tikellis C1, Johnston CI, Forbes JM et al. Characterization of renal angiotensin-converting enzyme 2 in diabetic nephropathy. *Hypertension.* 2003; 41: 392-397
6. Predel HG, Graas F, Rudinger G, Randerath O. Management of arterial hypertension: Transfer from clinical guidelines in todaily practice – Results of a survey in German practitioners offices. *J Educ Health Promot.* 2020 Feb 28;9:34.
7. Seferovic PM, Ponikowski P, Anker SD et al. Clinical practice update on heart failure 2019: pharmacotherapy, procedures, devices and patient management. An expert consensus meeting report

- of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2019 Oct;21(10):1169-1186.
8. Keidar S, Gamliel-Lazarovich A, Kaplan et AL. Mineralocorticoid receptor blocker increases angiotensin-converting enzyme 2 activity in congestive heart failure patients. *CircRes.* 2005 Oct 28;97(9):946-53.
9. Klimas J, Olvedy M, Ochodnicka-Mackovicova K et al. Perinatally administered losartan augments renal ACE2 expression but not cardiac or renal Mas receptor in spontaneously hypertensive rats. *J Cell Mol Med* 2015;19:1965–1974.
10. Ishiyama Y, Gallagher PE, Averill DB, Tallant EA, Brosnihan KB, Ferrario CM. Upregulation of angiotensin-converting enzyme 2 after myocardial infarction by blockade of angiotensin II receptors. *Hypertension* 2004;43:970–976 .
11. Furuhashi M, Moniwa N, Mita T et al. Urinary angiotensin-converting enzyme 2 in hypertensive patients maybe increased by olmesartan, an angiotensin II receptor blocker. *Am J Hypertens* 2015;28:15–2.
12. Mourad JJ, Levy BI. Interaction between RAAS inhibitors and ACE2 in the context of COVID-19. *Nat RevCardiol.* 2020 May;17(5):313.
13. Sommerstein R and Gräni C. Rapid response to Preventing a covid-19 pandemic: ACE inhibitors as a potential risk factor for fatal Covid-19, *BMJ* 2020;368:m810.
14. Weihua Yuan et al. 1,25-dihydroxyvitamin D3 suppresses renin gene transcription by blocking the activity of the cyclic AMP response element in the renin gene promoter. *The Journal of Biological Chemistry* vol. 282, no. 41, pp. 29821–29830, October 12, 2007.
15. Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T, McMurray JJV, Pfeffer MA, Solomon SD. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors in Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;382(17):1653–1659.
16. Dijkman R, Jebbink MF, Deijs M, et al. Replication-dependent down regulation of cellular angiotensin-converting enzyme 2 protein expression by human coronavirus NL63. *J Gen Virol* 2012;93:1924-1929.
17. Cole-Jeffrey CT, Liu M, Katovich MJ. ACE2 and microbiota: emerging targets for cardio pulmonary disease therapy. *J CardiovascPharmacol* 2015;66:540–550.
18. Kuba K, Imai Y, Rao S et al. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. *Nat Med.* 2005;11(8):875–9.
19. Zou Z, Yan Y, Shu Y et al. Angiotensin-converting enzyme 2 protects from lethal avian influenza A H5N1 infections. *Nat Commun.* 2014;5:3594.
20. Khan A, Benthin C, Zeno B et al. A pilot clinical trial of recombinant human angiotensin-converting enzyme 2 in acute respiratory distress syndrome. *Crit Care.* 2017;21(1):234.
21. Basu R, Poglitsch M, Yogasundaram H, Thomas J, Rowe BH, Oudit GY. Roles of angiotensin peptides and recombinant human ACE2 in heart failure. *J Am CollCardiol* 2017;69:805-819.
22. Zheng, Y., Ma, Y., Zhang, J. et al. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat Rev Cardiol* 17, 2020;259–260.

23. Position Statement of the ESC Council on Hypertension on ACE-Inhibitors and Angiotensin Receptor Bloc [https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-\(CHT\)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-anglers](https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-(CHT)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-anglers)

24. Rico-Mesa JS, White A, Anderson AS. Outcomes in Patients with COVID-19 Infection Taking ACEI/ARB. *Curr Cardiol Rep.* 2020;22(5):31.

25. Li J, Wang X, Chen J, Zhang H, Deng A. Association of Renin-Angiotensin System Inhibitors With Severity or Risk of Death in Patients With Hypertension Hospitalized for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infection in Wuhan, China. *JAMA Cardiol.* Published online April 23, 2020.

26. Zou X, Chen K, Zou J, Han P, Hao J, Han Z. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. *Front Med.* 2020 Mar 12.

27. Albini A, DiGuardo G, Lombardo M. Inhibitors of the renin-angiotensin-aldosterone system and CoViD-19-affected patients: A two-faced Janus? *BMJ* 2020;368:m1091.

2. UPALA PLUĆA U KORONAVIRUSNOJ BOLESTI (COVID-19)

Blaženka Kljaić Bukvić^{1,2}, Vesna Ćosić², Josip Samardžić³, Domagoj Vučić⁴, Blaženka Miškić^{2,5}

¹ Odjel za pedijatriju, Opća bolnica "Dr. Josip Benčević" Slavonski Brod

² Fakultet za dentalnu medicinu i zdravstvo Osijek, Sveučilište Josip Jurja Strossmayera Osijek

³ Služba za kirurške djelatnosti, Opća bolnica "Dr. Josip Benčević" Slavonski Brod

⁴ Služba za internističke djelatnosti, Odjel za kardiologiju Opća bolnica "Dr. Josip Benčević" Slavonski Brod

⁵ Služba za internističke djelatnosti, Odjel gastroendokrinologije i dijabetologije Opća bolnica "Dr. Josip Benčević", Slavonski Brod

Koronavirusna bolest uzrokuje blage kliničke simptome u većine zaraženih osoba. Međutim, infekcija u 20% zaraženih osoba može uzrokovati teže kliničke oblike koje je potrebno liječiti u bolnici, a od njih, u 20% bolest napreduje ka teškoj upali pluća i akutnom respiratornom distres sindromu zbog kojeg je potrebno primijeniti mehaničku ventilaciju. Nažalost, bolesnici kojima se provodi invazivna ventilacija, imaju visoku smrtnost, koja se prema izvješćima kreće i do 50% (1, 2).

Patofiziologija infekcije SARS-CoV-2

SARS-CoV-2 ulazi u ljudsku stanicu procesom endocitoze aktivirane vezanjem šiljastog proteina S za receptor angiotenzin konvertirajućeg enzima 2 (eng. angiotensin converting enzyme 2, ACE2). ACE2 se nalazi u stanicama različitih organa, poput pluća, crijeva, srca i bubrega i sudjeluje u radu više organskih sustava. Proširenost receptora za SARS-CoV-2 omogućuje njegovu pleiotropnost, zahvaćanje više organskih sustava, što koronavirusnu bolest čini multisistemnom. Jedna od značajnijih uloga ACE2 je sudjelovanje u homeostazi sustava renin-angotenzin-aldosteron koji regulira promet tekućine i elektrolita, čime utječe na funkcioniranje bubrežnog i kardiovaskularnog sustava. Međutim, bitna je njegova uloga u plućima, jer je uočen njegov zaštitni učinak na oštećenja plućnog parenhima tijekom akutnog respiracijskog distres sindroma potaknutog infekcijom različitim infektivnim uzročnicima. Uloga ACE2 na pluća je zaštitna, a smatra se kako vezanje SARS-CoV-2 oslabljuje njegovo zaštitno djelovanje.

Patohistološke promjene kod upale pluća u koronavirusnoj bolesti

Makroskopski dominiraju eksudativne lezije s manjim područjima fibroze. Mikroskopski se nalazi obostrana, difuzna ozljeda alveola, vaskularna kongestija, mikrotromboza, intra-alveolarni edem, hemoragija, deskvamacija i reaktivna hiperplazija pneumocita, intersticijski mononuklearni infiltrati s dominirajućim limfocitima (20). Infekcija i aktivacija alveolarnih stanica, pokreće aktivaciju kaskade neutrofila te putem vaskularnih endotelnih stanica i trombocita, potičući hiperkoagulabilnost i upalu, stanje nazvano imunotromboza. Pomak neutrofila u alveole i plućni intersticij, zajedno s njihovom odgođenom apoptozom, rezultiraju razvojem citokinske oluje koja proizvodi ekstremno oštećenje tkiva i često fatalnu disfunkciju pluća (3). Patohistološke promjene objašnjavaju hipoksemiju ovih bolesnika. Ona je direktno posljedica smanjenoga difuzijskog kapaciteta zbog destrukcije parenhima i zadebljanja difuzijske membrane. Upalne i krvožilne promjene, vode ka fibrozi. Intraalveolarna i intersticijska fibroza su ireverzibilne promjene koje su razlogom kronične respiracijske insuficijencije, restriktivnim poremećajem ventilacije, a ako su jako izražene, mogu biti i razlogom nemogućnosti odvajanja od respiratora (4).

Klinička i laboratorijska obilježja upale pluća u koronavirusnoj bolesti

Viremija u prvih 5-7 dana uzrokuje opće simptome infekcije (vrućica, mialgija, glavobolja, dispneja, grlobolja, proljev, mučnina, povraćanje, gubitak mirisa ili okusa, bolovi u trbuhu, rinoreja). Nakon viremične faze, u dijela bolesnika javljaju se simptomi dišnog sustava, poput suhog, nadražanog kašlja, nedostatka zraka, dispneje i hipoksemije. Laboratorijski nalazi upućuju na porast reaktanata akutne faze upale (C-reaktivnog proteina (CRP), feritin sedimentacija eritrocita), limfopenija, porast transaminaza, laktat dehidrogenaze (LDH) i poremećaj koagulacije. Međutim, porast CRP (>100mg/L), feritina (500 ug/L), d-dimera (>1g/L), LDH (>245 U/L), kreatinin kinaze i troponina 2x iznad gornje granice normalnih vrijednosti, uz limfopeniju (<800x10⁶/L), upućuje na teži oblik bolesti (5).

Radiološka obilježja upale pluća u koronavirusnoj bolesti

Radiološko potvrđivanje upale pluća u svakoj ustanovi započinje s rtg snimkom pluća i srca, a nadopunjuje se ultrazvukom pluća i kompjuteriziranom tomografijom (CT). Glavno obilježje upale pluća u koronavirusnoj bolesti je uzorak zrnatog stakla (engl. ground glass opacities) koji je tipično subpleuralne lokalizacije, bilateralan, periferne distribucije uz čestu multilobarnu zahvaćenost. U većine bolesnika zahvaćeni su donji režnjevi. Uz područja izgleda zrnatog stakla mogu se naći i zone fokalnih konsolidacija, a ako se zadebljanja inter i intralobularnih septi superponiraju, dobivamo sliku ludog popločenja (engl. crazy paving pattern). Nekoliko dana nakon nastupa bolesti može se naći tzv. obrnuti halo znak (engl. reverse halo sign), područja konsolidacije okružena zonom zrnatog stakla. Tijekom infekcije, mijenjaju se obilježja upale pluća: na početku dominira zrnato staklo, između 6 do 11 dana ovaj uzorak prelazi u konsolidaciju sa zadebljanjem septa i razvojem uzorka ludog popločenja. Nakon 14 dana dolazi do smanjenja broja zahvaćenih lobula, rezolucije uzorka ludog popločenja i konsolidata (6). UZV pluća, superioran je u odnosu na rtg pluća, a prema nekim istraživanjima približio se CT u dijagnostici upale pluća u koronavirusnoj bolesti. UZV pluća registrira pneumonične infiltrate bazalno i periferno, uzorak multiplih B linija u 2 ili više regija uz pojedinačne B linije u više regija, najčešće regije 5 i 6 obostrano (7). Kompjutorizirana tomografija je indicirana kod hospitaliziranih simptomatskih bolesnika (8).

Diferencijalna dijagnoza

- Bakterijska pneumonija je obilježena konsolidacijom u plućnom parenhimu ograničenom na jedan segment ili lobus.
- Druge virusne pneumonije teže je razlikovati, ali koronavirusna pneumonija češće zahvaća periferna područja plućnog parenhima, rjeđe ima limfadenopatiju i pleuralne izljeve
- Neinfektivni uzroci- plućni edem, lijekovima izazvan pneumonitis.

Liječenje

Kortikosteroidi: Za teže oblike koronavirusne bolesti, zbog koje su bolesnici na respiracijskoj potpori kisikom ili strojnom prodisavanju, preporučena je primjena 6mg *deksametazona* na dan tijekom 10 dana ili do poboljšanja i otpusta iz bolnice. Ekvivalentne doze drugih kortikosteroida su: metilprednizolon 32mg, prednizon 40mg, hidrokortizon 150mg. Tijekom terapije, potrebno je pratiti neželjene reakcije, poput hiperglikemije, bakterijskih i gljivičnih infekcija. Ne preporuča se primjena deksametazona za sprječavanje ili liječenje blagih i umjereno teških oblika koronavirusne bolesti (9-13).

Antivirusni lijekovi: Za hospitalizirane bolesnike s koronavirusne bolesti, kojima je potrebna suplementacija kisikom, preporuča se *remdesivir* u dozi od 200 mg intravenski prvi dan, potom 100mg dnevno, ukupno 5 dana (s produljenjem na 10 dana ukoliko izostane kliničko poboljšanje ili se provodi strojno prodisavanje). Primjena remdesivira skraćuje oporavak i snižava mortalitet. Važno je naglasiti kako se indikacije i opravdanost primjene remdesivira razlikuju među stručnim društvima. Američka agencija za hranu i lijekove (eng. Food and Drug Administration) je odobrila primjenu baricitiniba, inhibitora Janus kinaze, imunomodulatornog lijeka, koji se primjenjuje u kombinaciji s remdesivirom (4mg dnevno tijekom 14 dana, oralno) (9-12, 14).

U bolesnika s teškom kritičnom koronavirusnom bolesti može se primijeniti *tocilizumab* imajući na umu kontraindikacije i praćenje nuspojava i laboratorijskih nalaza prema uputi o lijeku. Preporučena je doza 8 mg/kg i.v. (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). Preporučuje se profilaktički primijeniti peroralni aciklovir (2x400mg) za prevenciju HSV reaktivacije. Dodatna doza tocilizumaba se eventualno primjenjuje nakon 12-24 sata ovisno o kliničkom odgovoru na prvu dozu lijeka (15, 16).

Ne preporuča se primjena azitromicina kao imunomodulirajućeg agensa, potom hidrosiklorokina/klorokina, niti lopinavira/ litonavira. Nema dokaza o učinkovitosti profilaktičke niti terapijske primjene antibiotika u liječenju koronavirusne pneumonije. Primjena antibiotika je opravdana kod pojave znakova sekundarnih bakterijskih infekcija. Preporuča se primjena paracetamol za snižavanje vrućice, ali

nema nedvojbenih dokaza za neprimjenjivanje nesteroidnih protuupalnih lijekova čiji primjenu treba nastaviti ukoliko je indicirano. Inhalacijsku terapiju potrebno je primjenjivati putem raspršivača pojedinačnih dota (eng. metred dose inhaler, MDI) te izbjegavati nebulizatore, odnosno individualizirati njihovu primjenu zbog stvaranja aerosola i širenja infekcije. Za sada nema nedvojbenih dokaza o optimalnom liječenju koronavirusne bolesti. Istraživanja upućuju na smanjenje mortaliteta kod primjene deksametazona te kliničko poboljšanje uz dodavanje remdesivira, dok druge terapijske opcije nemaju nedvojbenu učinkovitost.

Respiracijska potpora započinje s nadoknadom kisika sustavima za niski i visoki protok kisika. Tijekom nadoknade kisika, savjetuje se pronacijski položaj, u bolesnika koji su pri svijesti i hemodinamski stabilni. Optimalna saturacija kisikom (SpO₂) je od 92 do 96%, primjenom najmanje moguće frakcije udahnutog kisika (FiO₂). Ne preporuča se hiperoksija (SpO₂>96%).

Primjenom nazalne kanile postiže se protok do 6 L/min, dok maska za lice osigurava veći protok (10-20 L/min). Uz progresiju bolesti, kisik se nadoknađuje s većim protocima, putem nazalne kanile visokog protoka (eng High Flow Nasal Canila, HFNC) ili neinvazivnom ventilacijom. Razvoj akutnog respiratornog distres sindroma, prepoznaje se po brzom pogoršanju, hipoksemiji unatoč protoku iznad 50L/min, FiO₂>0,6, hiperkapniji i tahipneji, kada treba razmotriti intubaciju i mehaničku ventilaciju (9).

Slika 1. Farmakoterapija bolesnika s koronavirusnom bolesti s obzirom na težinu bolesti (9).

Blagi i umjereno teški oblici COVID-19	<ul style="list-style-type: none">• Nema dovoljno podataka za preporuku dostupnog antivirusnog, imunomodulacijskog liječenja ili primjene specifičnih antitijela
Hospitalizirani, bez potrebe za suplementacijom kisika	<ul style="list-style-type: none">• Deksametazon se ne bi trebao primjenjivati• razmotriti mogućnost primjene remdesivira u bolesnika s visokim rizikom za progresiju bolesti
Hospitalizirani, potrebna je primjena kisika niskog protoka	<ul style="list-style-type: none">• Remdesivir (kisik niskog protoka)• Remdesivir i deksametazon (potrebna je veća suplementacija kisikom)• Deksametazon (ukoliko remdesivir nije dostupan)
Hospitalizirani, potrebna je primjena kisika visokog protoka ili neinvazivne ventilacije	Primjeni jednu opciju: Deksametazon ili Deksametazon i remdesivir
Hospitalizirani, provodi se mehanička ventilacija	Deksametazon

LITERATURA:

1. Shi S., Qin M., Shen B., Cai Y., Liu T., Yang F. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol.* 2020;5(7):802–810.
2. Wu P., Duan F., Luo C., Liu Q., Qu X., Liang L. Characteristics of ocular findings of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Hubei Province, China. *JAMA Ophthalmol.* 2020;138(5):575–578.
3. Morris G, Bortolaschi CB, Puri BK, Olive L, Marx W, Athan E i sur. Preventing the development of severe COVID-19 by modifying immunothrombosis. *Life Sci.* 2021 Jan 1;264:118617. doi: 10.1016/j.lfs.2020.118617.
4. von der Thüsen J, van der Eerden M. Histopathology and genetic susceptibility in COVID-19 pneumonia. *Eur J Clin Invest* 2020;e13259. DOI: 10.1111/eci.13259.
5. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S i sur. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med.* 2020;180(7):934.
6. Bao C, Liu X, Zhang H, Li Y, Liu J. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) CT Findings: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Am Coll Radiol.* 2020;17(6):701
7. Abrams ER, Rose G, Fields JM, Esener D. Point-of-Care Ultrasound in the Evaluation of COVID-19. *J Emerg Med.* 2020;59(3):403.
8. ACR Recommendations for the use of Chest Radiography and Computed Tomography (CT) for Suspected COVID-19 Infection. Dostupno na: <https://www.acr.org/Advocacy-and-Economics/ACR-Position-Statements/Recommendations-for-Chest-Radiography-and-CT-for-Suspected-COVID19-Infection>. Pristupljeno 8.2.2021.
9. National Institutes of Health. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. Dostupno na : <https://covid19treatmentguidelines.nih.gov/>. Pristupljeno 8.02.2021.
10. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19. Dostupno na: <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/>. Pristupljeno: 8.02.2021.

11. World Health Organization. Corticosteroids for COVID-19: Living guidance. Dostupno na: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Corticosteroids-2020.1>. Pristupljeno: 8.02.2021.
12. Siemieniuk R, Rochwerg B, Agoritsas T, et al. A living WHO guideline on drugs for covid-19. BMJ 2020; 370:m3379.
13. Sterne JAC, Murthy S i sur. 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; 324:1330.
14. Fact sheet for healthcare providers: Emergency use authorization (EUA) of baricitinib. Dostupno na :<https://www.fda.gov/media/143823/download>. Pristupljeno 8.02.2021.
15. National Health Service. Interim Position Statement: Interleukin-6 inhibitors (tocilizumab or sarilumab) for patients admitted to ICU with COVID-19 pneumonia (adults).
Dostupno na:
file:///Users/testaccount/Downloads/IL6_Inhibitors_Position_Statement.pdf.
Pristupljeno: 8.02.2021.
16. Hrvatsko društvo za infektivne bolesti. 2. NADOPUNA PREPORUKA ZA KLINIČKO ZBRINJAVANJE PACIJENATA S COVID-19. Dostupno na: <https://hdib.hr/covid19/>. Pristupljeno 8.02.2021.

2.1. Respiratorne ko-infekcije i sekundarne bakterijske upale pluća u COVID-19

Blaženka Kljajić Bukvić^{1,2}, Vesna Čosić², Josip Samardžić², Domagoj Vučić³, Blaženka Miškić^{2,4},

¹ Odjel za pedijatriju Opća bolnica "Dr. Josip Benčević" Slavonski Brod

² FDMZ Sveučilište J. J. Strossmayer u Osijeku

³ Odjel za kardiologiju Opća bolnica "Dr. Josip Benčević" Slavonski Brod

⁴ Odjel gastroendokrinologije i dijabetologije Opća bolnica "Dr. Josip Benčević" Slavonski Brod

Respiratorne infekcije uzrokovane s više virusnih patogena (virusne ko-infekcije) ili uzrokovane i virusima i bakterijama (mješovite virusne i bakterijske upale pluća) dobro su poznati entiteti u etiologiji upala pluća. Sekundarne bakterijske upale pluća (stečene tijekom konzervativnog liječenja tijekom hospitalizacije ili vezane uz invazivnu mehaničku ventilaciju) mogu se javiti u inicijalnoj fazi virusnih pneumonija ili se pojavljuju tijekom faze oporavka. Podatci o ko-infekciji, miješanoj infekciji ili sekundarnoj bakterijskoj infekciji kod COVID-19 su ograničeni te nema jasnih smjernica za liječenje i praćenje (1, 2). Izvješća koja prikazuju serije bolesnika pokazuju kako se incidencija ko-infekcija kreće od 0 do 19%, dok je incidencija mješovitih virusnih i bakterijskih pneumonija niska. Sekundarne bakterijske pneumonije također se rjeđe opisuju (do 8%), ali su obilježene značajnim pogoršanjem kliničkog stanja i mortalitetom, pogotovo u starijih od 65 godina (3, 4).

Virusne ko-infekcije. U bolesnika s COVID-19, osim jasnog dokaza SARS-CoV-2 metodom lančane reakcije polimeraze (eng. polymerase chain reaction, PCR), treba uzeti uzorke gornjeg dijela dišnog sustava i testirati na Influenzu A i B, respiratorni sincicijski virus te druge respiratorne viruse (PCR). Ukoliko se izolira Influenza A ili B, primijeniti oseltamivir.

Miješane bakterijske i virusne infekcije kao i sekundarne bakterijske infekcije, obilježene su leukocitozom i neutrofilijom i porastom C-reaktivnog proteina (CRP). Prokalcitonin (PCT) nije visoko specifičan niti osjetljiv u razgraničavanju etiologije pneumonija iz opće populacije. Izolirana infekcija SARS-CoV-2, blage do umjereno teške kliničke slike, obilježena je normalnim i niskim koncentracijama PCT, te ima nisku vjerojatnost nazočnosti bakterijske infekcije, stoga se antibiotici ne preporučavaju. Međutim, pogoršanje kliničkog statusa, vrućica, promjenakaraktera sputuma, leukocitoza s neutrofilijom, bakterijski upalni infiltrati, novonastala hipoksemija ili povećana potreba za dodavanjem kisika, upućuje na sekundarnu

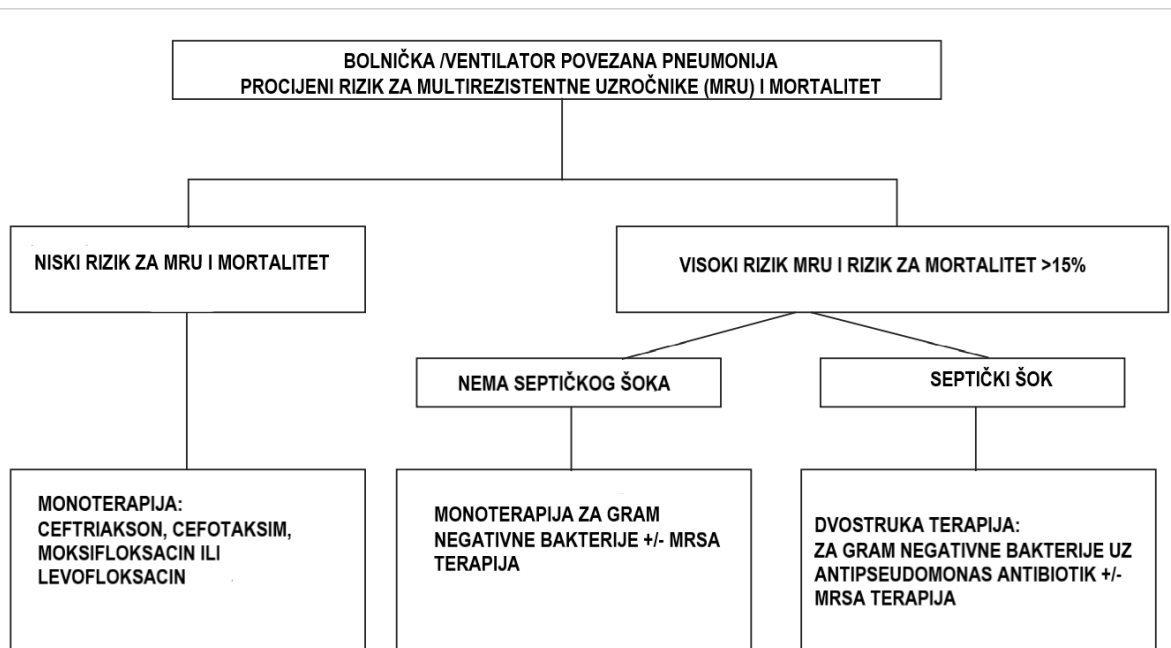
bakterijsku infekciju pluća ili sepsu. Treba razmotriti i druge izvore infekcije, poput centralnog venskog ili urinarnog katetera, te uvesti primjerenu antibiotsku terapiju. Za teške kliničke slike COVID-19 u kojima se razvija respiratorna insuficijencija, treba primijeniti empirijsku antibiotsku terapiju, jer vrijednosti PCT mogu biti povišene i kod ARDS-a i multiorganskog zatajenja, a radiološke pretrage pluća mogu biti ograničavajuće kod obostranih infiltrata u ARDS-a. Liječenje pneumonije iz opće populacije slijedi smjernice međunarodnih i nacionalnih društava (5), a ovise o rizičnim čimbenicima bolesnika, izoliranom uzročniku i lokalnoj mikrobiološkoj situaciji. Najčešći uzročnici upala pluća iz opće populacije su *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Chlamydia pneumoniae* spp. Neophodno je uzeti uzorke iz respiratornog sustava (brisevi gornjih dišnih putova, iskašljaj i aspirat traheje kod ventiliranih bolesnika). Iz urina uzimaju se uzorci za antigene *Streptococcus pneumoniae* i *Legionella pneumophila*. Uzorci krvi za hemokulturu te seruma za određivanje IgM i IgG za *Mycoplasma pneumoniae* (5).

Sekundarne bakterijske ili bolničke (nozokomijalne) pneumonije javljaju se 48 sati nakon prijema u bolnicu, odnosno 48 sati od uvođenja mehaničke ventilacije (*pneumonija povezana s mehaničkom ventilacijom*). Klinička prezentacija je jednaka, ali zahtijevaju agresivnu empirijsku primjenu antibiotika širokog spektra koji djeluju na uzročnike poput meticilin rezistentni *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, gram negativne enterobakterije druge multirezistentne uzročnike (6). U bolesnika s ARDS-om tijekom COVID-19, opisana je i plućna aspergiloza. Bolesnici su bili imunodeficijentni ili su imali ko-infekciju s virusom influence, a dokazan je galaktoman u kulturi. Kod aspergiloze, neophodno je uvođenje antifungalnog lijeka vorikonazola.

Liječenje upale pluća iz opće populacije započinje empirijskom primjenom ko-amoksiklava (3x1,2grama iv.) uz makrolid (azitromicin 1x500mg/dan/ 5-7 dana), ev. respiratornim fluorokinolonom: levofloksacin 1–2x500 mg iv, moksifloksacin 1x 400mg iv) ako postoje rizični čimbenici bakterijske rezistencije ili alergija na beta-laktamske antibiotike. Teške upale pluća iz opće populacije se liječe primjenom beta-laktamskog antibiotika (penicilin G4x2 000 000 i.j. iv, ko-amoksiklav 3x1,2 g iv, , ceftriakson 1x2g iv) uz makrolid (azitromicin). U bolesnika s opravdanom sumnjom ili dokazom *Pseudomonas aeruginosa* liječenje se provodi antipseudomonasnim

antibioticima, redovito kombinacijom antibiotika iz dvije različite skupine, odnosno beta-laktamskim antibiotikom (piperacilin-tazobaktam 3x4,5g iv, ceftazidim, cefepim) u kombinaciji s ciprofloksacinom 2x400mg iv ili karbapenemom (imipenem 3x1g, meropenem 3x1g). Pri mikrobiološkom dokazu antibiotik izbora za stafilokoknu pneumoniju jest antistafilokokni penicilin (kloksacilin, flukloksacilin) u intravenskoj primjeni (4x2,0 g), a alternativno se mogu rabiti cefazolin, klindamicin i vankomicin. S. aureus rezistentan na meticilin (MRSA) stečen u bolnici mora se liječiti vankomicinom (2x1 g) odnosno linezolidom (2x600 mg). Trajanje liječenja pneumonije iz opće populacije je 7-10 dana, a sekundarne pneumonije i one povezane s mehaničkom ventilacijom je 7 dana, ovisno o tijeku i komplikacijama (5).

Slika 1. Algoritam empirijskog antibiotskog liječenja bolničkih pneumonija i pneumonija vezanih uz mehaničku ventilaciju (6).



MRU-multirezistentni uzročnici; MRSA-meticilin rezistentni Staphylococcus aureus; nizak rizik za mortalitet je definiran kao rizikom smrtnog ishoda $\leq 15\%$

Literatura:

1. NIH-COVID-19 Treatment Guidelines. Dostupno na: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/critical-care/>. Pristupljeno 10.02.2021

2. World Health Organization.(2020) Clinical management of COVID-19: interim guidance, 27 May 2020.World Health Organization. Dostupno na: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/332196>.Pristupljeno 10.02.2021.
3. Wu CP, Adhi F, Highland K. Recognition and management of respiratory co-infection and secondary bacterial pneumonia in patients with COVID-19. *Cleve Clin J Med*. 2020 Nov 2;87(11):659-663. doi: 10.3949/ccjm.87a.ccc015. PMID: 32393593.
4. Rawson TM, Moore LSP, Zhu N, Ranganathan N, Skolimowska K, Gilchrist M, i sur. Bacterial and fungal co-infection in individuals with coronavirus: A rapid review to support COVID-19 antimicrobial prescribing. *Clin Infect Dis*. 2020. Epub 2020/05/03
5. Kuzman I, Rakušić N, Čivljak R, Puljiz I, Kutleša M, Topić A i sur. SMJERNICE ZA LIJEČENJE PNEUMONIJA IZ OPĆE POPULACIJE U ODRASLIH. *Liječnički vjesnik [Internet]*. 2017 [pristupljeno 10.02.2021.];139(7-8):0-0. Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/189744>. Pristupljeno 10.02.2021.
6. Torres A, Niederman MS, Chastre J, Ewig S, Fernandez-Vandellos P, Hanberger H i sur. International ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia: Guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia (HAP)/ventilator-associated pneumonia (VAP) of the European Respiratory Society (ERS), European Society of Intensive Care Medicine (ESICM), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and Asociación Latinoamericana del Tórax (ALAT). *Eur Respir J*. 2017 Sep 10;50(3):1700582. doi: 10.1183/13993003.00582-2017. PMID: 28890434.

3. Kardiološki poremećaji

3.1. Dijagnostika i liječenje kardiovaskularnih bolesti kod oboljelih od COVID-19

Katica Cvitkušić Lukenda^{1,2}, Krešimir Gabaldo¹, Marijana Knežević Praveček¹, Ivica Dunder¹, Domagoj Vučić^{1,2}, Antonija Raguž¹, Ivan Bitunjac¹, Vesna Čosić³

¹Odjel za kardiologiju, Opća bolnica "Dr. Josip Benčević" Slavonski Brod

²Poslijediplomski interdisciplinarni sveučilišni studij – Molekularne bioznanosti, Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Sveučilište u Dubrovniku, Institut Ruđer Bošković Zagreb

³Fakultet za dentalnu medicinu i zdravstvo Osijek, Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku

Uvod

Pandemija COVID-19 nam je ukazala na brojna kardiovaskularna događanja kod oboljelih. Porast markera srčane ozljeda često se utvrdi i nagovještaj je lošije prognoze bolesnika, a u obdukcijским istraživanjima u 35% slučajeva su nađene nekroze miokarda kao posljedice tromboze malih krvnih žila u srcu [1]. Bolesnici s težim oblikom bolesti i potrebom liječenja u jedinicama intenzivne skrbi imaju veću vjerojatnost razvoja poremećaja srčanog ritma, tako su opisani ventrikularni i supraventrikularni poremećaji ritma [2]. U provedenim istraživanjima učestalost plućne embolije i duboke venske tromboze je iznosila 16,5% i 14,8%, s tim da učestalost raste kod bolesnika s teškom kliničkom slikom, koji zahtijevaju liječenje u intenzivnim jedinicama [3].

Akutni koronarni sindrom – Srčani infarkt sa ST elevacijom (eng. ST-elevation myocardial infarction, STEMI)

Dijagnoza: Protrahirana retrosternalna bol sa širenjem u vrat, čeljust, ramena i ruke trajanja ≥ 20 min.

Elektrokardiogram (EKG): ST elevaciju u najmanje 2 susjedna odvoda: ≥ 1 mm u svim odvodima osim V2 i V3; V2 i V3 ≥ 2 mm (M) i $\geq 1,5$ mm (Ž) ili blok lijeve ili desne grane (novonastali ili nepoznatog vremena nastanka).

Liječenje:

- 1) Kisik na nazalni kateter 4-5 L/min.
- 2) Acetilsalicilna kiselina (ASK) 300 mg per os,
- 3) Prasugrel 60 mg per os (mlađi od 75 g. i negativna anamneza za cerebrovaskularni inzult) ili Brilique 180 mg per os ili Klopidoogrel 600 mg.
- 4) Nitrolingual sprej 2x pod jezik, po potrebi ponoviti.
- 5) Morfij 2-5 mg intravenski (iv), po potrebi ponoviti
- 6) Monitoring EKGa, tlaka, pulsa, saturacije kisikom.

Pozvati dežurnog kardiologa i organizirati transport u kardiološku intervencijsku salu radi urgentne koronarografije i perkutane koronarne intervencije (eng. Percutaneous coronary intervention, PCI) sa svim mjerama zaštite od prijenosa infekcije COVID-19 – razina zaštite 3[4,5].

Akutni koronarni sindrom – Srčani infarkt bez ST elevacije (eng. Non ST segment elevation myocardial infarction, NSTEMI)

Dijagnoza: Protrahirana retrosternalna bol sa širenjem u vrat, čeljust, ramena i ruke trajanja ≥ 20 min.

EKG: ST denivelacija u 2 susjedna odvoda $\geq 0,5$ mm ili inverzija T vala u 2 susjedna odvoda za $\geq 0,5$ mm s prominentnim R valom ili $R/S > 1$; odsustvo ishemijskih EKG promjena ne isključuje NSTEMI.

Liječenje:

- 1) Kisik na nazalni kateter 4-5 L/min.
- 2) ASK 300 mg per os.
- 3) Enoxaparin 1 mg/kg/12 sati sc. Oštećena bubrežna funkcija s glomerularnom filtracijom < 30 ml/min/1,73 m² 1 mg/kg/24 sata sc.
- 4) Nitrolingual sprej 2x pod jezik, po potrebi ponoviti.
- 5) Morfij 2-5 mg iv, po potrebi ponoviti.
- 6) Monitoring EKG-a, tlaka, pulsa, saturacije kisikom.

Pozvati dežurnog kardiologa radi procjene strategije liječenja: invazivna vs. konzervativna[4,5].

Kronični koronarni sindrom (stabilna angina pectoris)

Bolesnici trebaju nastaviti uzimati svoju standardnu terapiju: ASK, statin, beta blokator, trimetazidin, antihipertenzivi[4].

Kronično srčano zatajivanje

Bolesnici trebaju nastaviti uzimati svoju standardnu terapiju: Inhibitori angiotenzin-konvertirajućeg enzima (eng. Angiotensin-converting enzyme inhibitors, ACEi)/ blokatori receptora angiotenzina (eng. Angiotensin receptor blockers,ARB) ili sacubitril/valsaratan, beta blokator,mineralokortikoid receptor antagonist (eplerenon ili spironolakton), diuretik (fursemid)[4].

Akutno srčano zatajivanje (novonastalo ili akutizacija kroničnog srčanog zatajivanja)

Liječenje:

- 1) Kisik na nazalni kateter 4-5 L/min
- 2) Monitoring EKGa, tlaka, pulsa, saturacije kisikom
- 3) Diuretik Fursemid 20-120 mg iv
- 4) Ukoliko je bolesnik hipertenzivan dati Nitrolingual sprej 2x pod jezik
- 5) Morfij 2-5 mg iv
- 6) Novonastali tahikardni poremećaj ritma dati amiodaron 150-300 mg iv kroz 30-60 minuta,
- 7) U slučaju fibrilacije atriya dati digoksin 1-2 amp.iv.

Konzultacija kardiologaradi procjene urgentnosti ultrazvuka srca i daljnjeg liječenja[4,7].

Arterijska hipertenzija

Bolesnici trebaju nastaviti uzimati standardnu antihipertenzivnu terapiju.

Kontrolirati kalij u serumu, jer je isti često snižen kod oboljelih od COVID-19[4].

Venska tromboembolija (VTE) – Plućna embolija (PE) i duboka venska tromboza (DVT)

COVID-19 rezultira hiperkoagulabilnim stanjem s plućnom mikro- i makrovaskularnom bolesti što dovodi do pogoršanja hipoksije.

Profilaksa VTE:

- Enoksaparin 4.000–6.000 internacionalnih jedinica (i.j.) subkutano (eng. Subcutaneous, s.c.) (0.4–0.6 ml) 1x dnevno, ovisno o tjelesnoj masi i drugim rizičnim čimbenicima. Teža bubrežna disfunkcija kreatinin klirens (CrCl) 15–30 ml/min doza je 2.000 i.j. s.c. (0.2 ml) 1x dnevno.
- Dalteparin 5.000 i.j. s.c. (0,2 ml) 1x dnevno
- Nadroparin 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.

Potrebno je razmotriti plućnu emboliju u slučaju pogoršanja respiratornog statusa.

U dijagnostičkom algoritmu učiniti D-dimere i višeslojnu kompjuteriziranu tomografsku (eng. Multi-slice computed tomography, MSCT) angiografiju plućne arterije.

Liječenje VTE:

1. Enoksaparin 1mg/kg/12 satisc. ukoliko je bubrežna funkcija uredna. Bubrežno zatajivanje s glomerularnom filtracijom < 30 ml/min/1,73 m² 1 mg/kg/24 sata sc.
2. Uvođenje varfarina ili novih oralnih antiokoagulansa (NOAK)

Konzultacija kardiologa radi procjene urgentnosti ultrazvuka srca i daljnjeg liječenja [4,9]

Aritmije

Kod bolesnika koji imaju fibrilaciju ili undulaciju atriya antiaritmijske lijekove treba prekinuti i uvesti lijekove za kontrolu frekvencije ukoliko će se primjenjivati azitromicin, hidroksiklorokin i antivirusna terapija.

Razmotriti i interakcije s antikoagulantnom terapijom.

U slučaju hemodinamski nestabilne ventrikularne tahikardije(VT)/ventrikularne fibrilacije(VF) i fibrilacije atriya(FA)/undulacije atriya(UA) lijek izbora je iv. amiodaron 150-300 mg / kroz 10-20 minuta uz monitoring tlaka, pulsa, EKGa. Mada treba izbjegavati kombinaciju s hidroksiklorokinom i azitromicinom.

Posebno treba obratiti pažnju na prevenciju Torsades de Pointes (TdP) VT zbog primjene lijekova koji prolongiraju QTinterval kao antivirusni lijekovi, hidroksiklorokin i azitromicin, kao i mogućeg elektrolitskog disbalansa, bubrežnog zatajivanja i/ili bradikardije.

Terapija Torsade VT je obustava lijekova koji prolongiraju QT interval, ciljna razina kalija u serumu > 4,5 mmol/L, iv.nadoknada magnezija i porast srčane frekvencije (ukidanjem bradikardnih lijekova, iv. izoproterenol ili privremeni elektrostimulator srca) [4,10].

Supraventrikularna tahikardija

- 1) iv adenzin 6 mg kao brzi bolus kroz 1-2 sekunde, ukoliko ne dođe do konverzije ritma za 1-2 minute, ponoviti 12 mg iv bolus kroz 1-2 sekunde. Ova doza od 12 mg u brzom bolusu se može još jednom ponoviti ukoliko nije došlo do konverzije ritma.
- 2) Hemodinamska nestabilnost –elektrokardioverzija.

Konzultacija kardiologa radi procjene daljnje strategije liječenja[4,8].

Fibrilacija atriya

- 1) iv amiodaron u slučaju hemodinamske nestabilnosti 150-300 mg kroz 10-20 minuta. Razmotriti mogućnost prolongacije QT intervala obzirom na konkomitantnu antivirusnu terapiju, hidroksiklorokin i azitromicin.
- 2) Profilaksa tromboembolijskih incidenata: enoksaparin 1 mg/kg/12 sati sc, varfarin internacionalni normirajući omjer (eng.International normalized ratio,INR) 2,0-3,0 ili NOAK.
- 3) Hemodinamska nestabilnost – elektrokardioverzija.

Konzultacija kardiologa radi procjene daljnje strategije liječenja[4,6].

Ventrikularne aritmije

VF ili hemodinamski nestabilna VT:

- VF - Asinkrona defibrilacija 200 J bifazični ili 360 J monofazični uređaj
- Hemodinamski nestabilna VT– sinkronizirana elektrokardioverzija.

Postojana monomorfna VT:

- Elektrokardioverzija kod bolesnika koji uzimaju QT prolongirajuće antivirusne lijekove, posebno ako su umjetno ventilirani.
- iv.lidokain 100 mg iv ukoliko je bolesnik hemodinamski stabilan i uzima lijekove koji prolongiraju QT interval.
- iv. amiodaron s poznatom strukturnom bolesti srca i oštećenom funkcijom lijevog ventrikla, uz oprez zbog učinka na korigirani QT interval (eng. Corrected QT interval,QTc) - hidrosiklorokin i azitromicin.

Ukoliko je QTc > 460 ms razmotriti obustavljanje QT prolongirajućihlijevova.

Transtorakalni ultrazvuk srca u slučaju hemodinamske nestabilnosti. Isključiti srčanu ishemiju kao uzrok VT/VF[4,10].

Bradikardije

- Svi lijekovi koji uzrokuju bradikardiju se trebaju obustaviti.
- Atropin 0,5 do 1 mg iv
- Implantacija privremenog i/ili trajnog elektrostimulatora srca.

QTc evaluacija i prevencija lijekovima induciranih aritmija

Identifikacija rizičnih čimbenici za QTc prolongaciju:

- Kongenitalni sindrom dugog QT intervala (eng.Long QT syndrome,LQTS), poznata QT prolongacija, ženski spol, dob > 65 g, strukturna bolest srca, bubrežno oštećenje i jetreno oštećenja
- Hipokalemija, hipokalcemija, hipomagnezemija, upotreba QT prolongirajućih lijekova i bradikardija.
- Korekcija kalija u serumu na vrijednosti > 4,5 mmol/L.

- Bazalni EKG – ukoliko je QTc > 500 ms postoji rizik od nagle smrti i razvoja TdP VT. Konzultirati kardiologa, odvagnuti dobrobiti kao i rizike lijekova koji produljuju QTc. Monitorirati EKG bolesnika – telemetrija.
- Učiniti EKG nakon 1 dana terapije, ukoliko je QTc < 500 ms ili je razlika u bazalnom EKGu i onom nakon započete terapije < 60 ms, nije potreban monitoring, obrnuto staviti bolesnika na monitoring (telemetriju)[4,10].

Antikoagulantna terapija

Apiksaban: standardna doza 2x5 mg per os, reducirana doza 2x2,5 mg ukoliko su 2 od 3 kriterija prisutna (Tjelesna težina ≤ 60 kg, dob ≥ 80 godina, serum kreatinin ≥ 133 umol/L, ili CrCl 15 – 29 mL/min).

Dabigatran: standardne doze 2x150 mg per os i 2x110 mg per os (dob ≥ 80 godina, istovremen primjena verapamila, povećan rizik od gastrointestinalnog krvarenja). Kontraindiciran kod CrCl < 30 mL/min.

Edoksaban: standardna doza 1x60 mg per os, reducirana doza od 1x30 mg per os ukoliko je tjelesna težina < 60 kg, CrCl 15- 50 mL/min, istovremena primjena jakih inhibitora P glikoproteina (eng. P glycoprotein inhibitors, P-gp inhibitors) - ciklosporin, dronedaron, eritromicin i ketokonazol.

Rivaroksaban: standardna doza 1x20 mg, reducirana doza 1x15 mg ukoliko je CrCl 15-50 mL/min.

Kod bolesnika s oštećenim gutanjem NOAK-i se mogu primijeniti na slijedeći način:

- Primjena u zdrobljenom obliku (npr. putem nazogastrične sonde) neće utjecati na bioraspoloživost apiksabana, edoksabana i rivaroksabana.
- Apiksaban se može dati kao oralna otopina ili putem nazogastrične sonde ili gastričnog tubusa natašte (hrana negativno utječe na bioraspoloživost zdrobljenih tableta).
- Rivaroksaban tablete se mogu zdrobiti i umiješati u vodu ili pire od jabuke i uzeti oralno ili s dodatkom vode dati putem nazogastrične sonde i potom dati obrok.
- Dabigatran kapsule se ne smiju otvarati, jer to rezultira 75% povećanjem bioraspoloživosti lijeka[4,6].

Tablica 1. Interakcije antikoagulantnih lijekova s COVID-19 terapijom [4]

Anticoagulants	NOACs				Comments	VKAs			LMWH, UFH				
	DABIGATRAN ETEXILATE	APIXABAN	EDOXYABAN	RIVAROXABAN		WARFARIN	ACENOCOUMAROL	PHENPROCOUMON	ENOXAPARN	FONDAPARINUX	DALTEPARIN	HEPARIN	
COVID-19 therapies													
CHLOROQUINE ^{20, 270, 271}	↑	↑	↑	↑	Any NOAC may be used (with caution)								
HYDROXYCHLOROQUINE ^{20, 270, 271}	↑	↑	↑	↑									
AZITHROMYCINE ^{20, 70, 272}	↑		↑	↑	If CrCl <30 mL/min dabigatran should be avoided. If renal function is impaired CrCl <50 mL/min rivaroxaban should be used with caution.	↑						↑ ^a	
ATAZANAVIR ^{270, 271, 273}	↑ ^d ↑ ^c	↑ ^d ↑ ^c	↑ ^a	↑ ^d ↑ ^c		Reduced dose edoxaban (30 mg OD) may be used with caution	↑		↑				
LOPINAVER/RITONAVIR ^{20, 270, 271, 273}	↔ ↓	↑ ^b	↑ ^a	↑	Dabigatran may be used with caution (should be avoided if CrCl <30 mL/min)	↓	↓	↓↑					
RIBAVIRIN ^{20, 270, 271, 273}						↓							
REMEDESIVIR ^{20, 270, 271}					Any NOAC may be used (with caution)								
FAVIPIRAVIR ²⁷⁰													
BEVACIZUMAB ²⁷⁰													
ECULIZUMAB ²⁷⁰													
TOCILIZUMAB ^{20, 270, 271}		↓		↓			↓	↓	↓				
FINGOLIMOD ^{20, 270}													
INTERFERON ^{20, 270}													
PIRFENIDONE ^{20, 270}													
METHYLPREDNISOLONE ^{20, 270}							↓						↓
NITAZOXANIDE ^{270, 271}							↑	↑	↑				

CrCl= kreatinin klirens; LMWH= niskomolekularni heparin; NOAC = ne-vitamin K antagonisti oralni antikoagulansi; OD = 1xdnevno; UHF = nefrakcionirani heparin; VKA = vitamin K antagonisti.

Siva boja: Nisu nađenipodaci. **Zelena boja**: Ne očekuju se klinički značajne interakcije, ili potencijalne interakcije su slabog intenziteta i ne zahtijevaju dodatne akcije/monitoring ili prilagodbu doze. **Žuta boja**: Potencijalne interakcije koje mogu zahtijevati dodatni monitoring(npr. češći monitoring INR-a na antikoagulacijskoj terapiji). **Narančasta boja**: Potencijalne interakcije koje mogu zahtijevati prilagodbu doze. **Crvena boja**: Lijek ne treba istovremeno davati.

Tablica 2. Potencijalne interakcije lijekova koji se koriste za liječenje COVID-19[4]

Lijekovi za liječenje Covid 19	Interakcije	Akcija
Klorokin i hidroksiklorokin	Beta blokera QT prolongirajući lijekovi	Monitor EKG
Metilprednizolon	Varfarin	Monitor INR
Antiretrovirusni lijekovi	Varfarin	Monitor INR
	Statini	Započeti malom dozom rosvastatina i atorvastatina
	NOAK	Izbjegavati apiksaban i rivaroksaban
	Antiaritmici	QT prolongirajući lijekovi i male doze digoksina s oprezom

Literatura:

1. Pellegrini D, Kawakami R, Guagliumi G, Sakamoto A, Kawai K, Gianatti A, i sur. Microthrombi As A Major Cause of Cardiac Injury in COVID-19: A Pathologic Study. *Circulation*. 2021 Jan 22. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.051828. Epub ahead of print. PMID: 33480806.
2. Bhatla A, Mayer MM, Adusumalli S, et al. COVID-19 and cardiac arrhythmias. *Heart Rhythm*. 2020;17(9):1439-1444. doi:10.1016/j.hrthm.2020.06.016
3. Suh YJ, Hong H, Ohana M, Bompard F, Revel MP, Valle C, i sur. Pulmonary Embolism and Deep Vein Thrombosis in COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Radiology*. 2021;298: E70-E80.
4. The European Society for Cardiology. ESC Guidance for the Diagnosis and Management of CV Disease during the COVID-19 Pandemic. Dostupno na: <https://www.escardio.org/Education/COVID-19-and-Cardiology/ESCCOVID-19-Guidance>. Pristupljeno: 10.06.2020.
5. Collet J-P, Thiele H, Barbato E, i sur. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2020;2020:1–79.
6. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, i sur. (2020). ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. (2020). 10.1093/eurheartj/ehaa612.2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic

heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC, *European Heart Journal*, Volume 37, Issue 27, 14 July 2016, Pages 2129–2200, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw128>

7. Brugada J, Katriotis DG, Arbelo E, Arribas F, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C. i sur.; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the management of patients with supraventricular tachycardia: the Task Force for the management of patients with supraventricular tachycardia of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2020;41:655–720.
8. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J*. 2020;41(4):543–603.
9. Al-Khatib SM, Stevenson WG, Ackerman MJ, Bryant WJ, Callans DJ, Curtis AB, i sur. 2017 AHA/ACC/HRS guideline for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Heart Rhythm* 2018;15:e73–e189.

4. ENDOKRINOLOŠKI POREMEĆAJI

Liječenje glikemijskih poremećaja u bolesnika s COVID-19

Nataša Moser¹, Sidbela Zukanović¹, Maja Jurić Samardžić¹, Vesna Ćosić², Gorana Pavković¹, Blaženka Miškić¹

¹Odjel za gastroenterologiju, endokrinologiju i dijabetologiju, Opća bolnica "Dr. Josip Benčević" Slavonski Brod

²Fakultet za dentalnumedicinu I zdravstvo Osijek Sveučilište JJ Strossmayera Osijek

Uvod

Šećerna bolest je složena, kronična bolest koja, osim kontrole glikemije, traži višestruko stratificiranu strategiju smanjenja rizika za razvoj komplikacija.

Svjetske procjene govore da 463 milijuna osoba u dobi od 20 do 79 godina živi sa šećernom bolešću. Čak polovica oboljelih osoba nema postavljenu dijagnozu bolesti te neme terapiju.

U Europi od šećerne bolesti boluje 59 milijuna osoba u dobi od 20 do 79 godina.

Prema podacima CroDiab Registra osoba sa šećernom bolešću, u Hrvatskoj je u 2019. godine bilo 315 298 osoba sa šećernom bolesti, a broj oboljelih povećava se iz godine u godinu. Ranija istraživanja pokazuju da u Hrvatskoj tek 60% oboljelih osoba ima postavljenu dijagnozu tako da se procjenjuje da je ukupan broj oboljelih blizu 500.000. Šećerna bolest je 4. vodeći uzrok smrti sa udjelom od 5.4% u 2018. godini(1).

Pojavnost COVID-19 u oboljelih od šećerne bolesti

Nema dovoljno podataka koji pokazuju je li vjerojatnije da će oboljeli od šećerne bolesti dobiti COVID-19 u usporedbi s općom populacijom. Problem je što je vjerojatnije da će oni imati teže komplikacije ako ga dobiju, a ne veće šanse za zarazu virusom. Što više kroničnih bolesti netko ima (dijabetes, kardiovaskularna bolest, starije osobe), to povećava rizik od ozbiljnih komplikacija od COVID-19(2,3).

Liječenje hiperglikemije, dijabetičke ketoacidoze (DKA) i hiperosmolarnog stanja

Razine glukoze u krvi normalno se povećavaju za vrijeme akutne bolesti jer se oslobađaju hormoni stresa.

Liječenje hiperglikemije i trajni nadzor oboljelih je potreban kod svih oboljelih od tipa 1 i tipa 2 šećerne bolesti za vrijeme liječenja koronavirusne bolesti.

Terapija COVID-19 infekcije zahtjeva davanje kortikosteroida u većim dozama pri čemu dodatno dolazi do poremećaja glukoregulacije. Inzulinska terapija je terapija izbora.

Važe opće preporuke kod bazal-bolus režima inzulinske terapije:

Ukupna dnevna doza inzulina: 0.4-0.5 j/kg/dan;

½ doze bazalnog (dugodjelujućeg), ½ doze kratkodjelujućeg (bolus) inzulina; (2,3)

U praksi je česta sljedeća prilagodba:

1. KRATKODJELUJUĆI INZULIN

Insulin aspart, Insulin lispro, Insulin glulisine (NovoRapid, Humalog, Apidra) daje se sc. pred glavne obroke:

- 2 j manje od izmjerenog GUPa
- ako je glukoza u plazmi (GUP) < 6 NE davati NovoRapid
- nikada ne davati više od 12-14 j

2. DUGODJELUJUĆI INZULIN

Insulin detemir, ev. Insulin glargine (Levemir, Lantus ili biosimilari Semglee, Abasaglar) obično se daje navečer u 22 sata, ali kod visoke glikemije može i dva puta dnevno: u 8 i 22 sata;

- kod bolesnika koji su na terapiji glukokortikoidima, a imaju niži GUP ujutro, dugodjelujući inzulini se može dati jednom dnevno u jutro uz kratkodjelujući pred glavne obroke;

npr. GUP u 22 sata: 10-11 mmol/l dati 8 j Levemira sc.

12-13 mmol/l dati 10 j

14-15 mmol/l	12 j
16-17mmol/l	14 j
18-20 mmol/l	16 j
20 mmol/l	18 j

- ako je GUP >20 mmol/l dati kratkodjelujući humani inzulin ACTRAPID u intravenskoj infuziji, npr. 0,9% NaCl 500 ml+8 j Actrapida iv infuzija/2-4 sata ovisno o dobi bolesnika i srčanoj funkciji (sporija iv. infuzija kod srčane insuficijencije, uz eventualno furosemid ampulu iv);
- ako je serumski natrij povišen Actrapid dati u 0.45% NaCl po istom principu;
- kada je GUP 13 mmol/l i niži Actrapid davati u 5% Glukozi 500 ml+8 j (ili 10 j ili 12 j ili 14 j ovisno o GUPu)
- kada bolesnik dobiva inzulin u 5% glukozi pratiti serumski kalij zbog moguće hipokalemije te ga po potrebi nadoknaditi
- ako je bolesnik u ketoacidozi davati Actrapid u iv. infuziji dok pH ne bude uredan i ne davati dugodjelujući inzulin dok pH ne bude uredan, znači tijekom 24 sata inzulin davati intravenski (2)
- Nadokanada volumena u **DKA**:
 - 0.9% NaCl 1000 ml iv tijekom prvog sata;
 - 0.9% NaCl s KCl 1000 ml iv tijekom sljedeća 2 sata;
 - 0.9% NaCl s KCl 1000 ml iv tijekom sljedeća 2 sata;
 - 0.9% NaCl s KCl 1000 ml iv tijekom sljedeća 2 sata;
 - 0.9% NaCl s KCl 1000 ml iv tijekom sljedeća 4 sata;
 - 0.9% NaCl s KCl 1000 ml iv tijekom sljedeća 4 sata;
 Nadzirati kardiovaskularni status i u skladu s kliničkom slikom prilagoditi brzinu iv. infuzije, pp diuretik kako je ranije navedeno.
- bolesnicima u ketoacidozi višekratno kontrolirati serumski kalij, nadoknađivati ga postupno u iv infuziji već kod vrijednosti manje od 5.5 mmol/l dati 10 mmol KCl, a ako je 3.0-4.5 mmol/l dati 20 mmol KCl, ako je niži od 3.0 mmol/l dati 30 mmol, ali u sporijoj iv. infuziji tj. u drugoj, usporednoj boci
- preporuka je održavati kalij u granicama 4.5-5.5 mmol/l
- hipokalemija i hiperkalemija su po život opasna stanja, vrlo česta u DKA

- korekcija acidoze bikarbonatima se ne preporuča jer može pogoršati intracelularnu acidozu i precipitirati edem mozga; izuzetak su teška stanja dijabetičke ketoacidoze gdje će inicijalno liječenje započeti intenzivist te bolesnici s kroničnom bubrežnom bolešću za koje je svakako potrebno konzultirati internistu
- u početku liječenja DKA satno nadzirati GUP, elektrolite, acidobazni status kasnije svaka 2 sata te individualno po procjeni
- ne preporuča se brza korekcija hiperglikemije zbog opasnosti od hipoglikemije i edema mozga
- ukoliko postoji mogućnost, kratkodjelujući inzulin može se davati i putem insulinske pumpe; 50 jedinica Actrapida razrijediti s 0.9% NaCl do 50 ml, tako u 1 ml otopine ima 1 jedinica inzulina; početi s dozom 0.1 jedinica/kg/h
- kada je nastupilo poboljšanje, pH venske krvi je veći od 7.3, a bolesnik jede i uzima tekućinu na usta, može se započeti supkutana primjena kratkodjelujućeg inzulina pred obroke, najbolje kod obroka dati inzulin sc, ali iv. infuziju s inzulinom nastaviti još 1 sat; također će trebati primjena dugodjelujućeg inzulina 1 ili 2 puta dnevno (navečer i/ili ujutro) uz dovoljan unos tekućine(2,3,4).

Hiperosmolarno stanje

- u liječenju **hiperosmolarnog stanja** glavni cilj je postupno i sigurno normalizirati osmolalnost, nadokanditi tekućinu (0.9% NaCl), korigirati elektrolitski poremećaj te normalizirati glikemiju
- ostali ciljevi su utvrditi i liječiti uzrok poremećaja, prevenirati venske tromboze, edem mozga, ulceracije stopala
- potrebno je satno pratiti osmolalnost seruma po izračunu: $(2 \times \text{Na} [\text{mmol/L}] + \text{glukoza} [\text{mmol/L}] + \text{urea} [\text{mmol/L}])$
- preporuka za snižavanje razine glukoze u krvi je ne više od 5 mmol/l /h
- održavati je u granicama 10-15 mmol/l dok stanje bolesnika ne bude bolje; smanjiti dozu inzulina na 0.05 j/kg/h
- optimalno snižavanje razine natrija u serumu je 0.5 mmol/l, nikako više od 10-12 mmol/l/dan
- profilaksa niskomolekularnim heparinom, kojeg ionako većina oboljelih od COVID-19 infekcije prima

- svi bolesnici sa šećernom bolešću tipa 2 koji budu hospitalizirani, a imali su do tada peroralne antidijabetike, obavezno ih ukinuti i liječiti inzulinom
- naročito ukinuti metformin i inhibitore kotransportera natrij glukoza 2 (eng. Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors, SGLT2) (Siofor, Gluformin, Glucophage, Aglurab, Meglucon, Forxiga, Xigduo, Jardiance, Synjardy, Steglatro, Segluromet) jer postoji opasnost od laktacidoze i dijabetičke euglikemijske ketoacidoze.
- bolesnici s dijabetičkom ketoacidozom i hiperosmolarnim stanjem liječe se u jedinicama intenzivnog liječenja (3,4).

Postupak kod hipoglikemije

Hipoglikemijom smatramo vrijednost glukoze u plazmi manjom od 3.9 mmol/l.

Bolesnik je pri svijesti i sposoban je gutati

Dati 15-20 g brzodjelujućih ugljikohidrata „slatkiš” koji sadržava glukoze, npr keks, kolač, komadić čokolade, voćni sok s dodanim šećerom, gazirani sok 150-200 ml.

Ako je GUP manji od 2.8 mmol/l dati 20-30 g brzodjelujućih ugljikohidrata

Provjeriti GUP nakon 15 minuta te ako je još uvijek ispod 4.4 mmol/l ponoviti postupak. Sve navedeno je moguće ponoviti do 3 puta, a ako hipoglikemija perzistira dati glukozu intravenski.

Ne davati „dijetetske slatkiše” koji sadržavaju fruktozu jer fruktoza ne prelazi hematoencefalnu barijeru.

Kada je GUP iznad 4.4 mmol/l, dati 20 g dugodjelujućih ugljikohidrata, npr. krišku kruha ili 200-300 ml mlijeka(2,3).

Bolesnik nije pri svijesti ili nije sposoban gutati

Provjeriti ABC status.

Dati intravenski 2 ampule (20 ml) 40% Glukoze ili 150 ml 10% Glukoze tijekom 10 minuta i nastaviti 5% 500 ml Glukoze iv.

Provjeriti GUP nakon 10 minuta, ako je GUP još uvijek manji od 4.4 mmol/l ponoviti postupak (vezano uz 40% Glukoze ili 10% glukozu).

Kada je GUP veći od 4.4 mmol/l dati 20 g dugodjelujućih ugljikohidrata (kriška kruha ili 200-300 ml mlijeka)(5,6,7,8).

Nakon postizanja euglikemije GUP treba nadzirati svakih 15-30 minuta najmanje 2 sata ilidulje ovisno o etiologiji. Potom nastaviti praćenje GUPa svakih sat vremena i konzultirati dijabetologa/dežurnog internistu o daljnjem praćenju glikemije.

Ako simptomi hipoglikemije perzistiraju unatoč euglikemiji razmotriti druga stanja, npr. moždani udar, delirij, predoziranje drugim lijekovima(6,7,8).

ZA SVE NEJASNOĆE GLEDE LIJEČENJA INZULINOM ILI HIPOGLIKEMIJE KONZULTIRATI DIJABETOLOGA/DEŽURNOG INTERNISTU.

Literatura:

1. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Prevensija nezaraznih bolesti. Dostupno na adresi: <https://www.hzjz.hr/sluzba-epidemiologija-prevencija-nezaraznih-bolesti/odjel-za-koordinaciju-i-provođenje-programa-i-projekata-za-prevenciju-kronicnih-nezaraznih-bolest/dijabetes/>. Datum pristupa: 1.12.2020.
2. Endocrinology Advisor. Akirov A. Recommendations for Management of Diabetic Ketoacidosis in COVID-19. Dostupno na adresi: <https://www.endocrinologyadvisor.com/author/amit-akirov-md/page/2/>. Datum pristupa: 1.12.2020.
3. Diabetes organisation. How coronavirus impacts people with diabetes. Dostupno na adresi: <https://www.diabetes.org/coronavirus-covid-19/how-coronavirus-impacts-people-with-diabetes>. Datum pristupa: 1.12.2020.
4. Medscape. Diabetic ketoacidosis (DKA) Treatment&management. Dostupno na adresi: <https://emedicine.medscape.com/article/118361-treatment#d10>. Datum pristupa: 1.12.2020.
5. Gardner D, Shoback D. Greenspan's Basic&Clinical Endocrinology. 10.izd. Kina: McGraw-Hill Education; 2018.
6. American Diabetes Association. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: *Standards of Medical Care in Diabetes-2021*. Diabetes Care. 2021 Jan;44(Suppl 1):S111-S124. doi: 10.2337/dc21-S009. PMID: 33298420.
7. NHS Highland. Algorithm for the treatment and management of hypoglycaemia in adults with diabetes mellitus in hospitals. Dostupno na adresi: https://www.nhshighland.scot.nhs.uk/YourHealth/Diabetes/Documents/hypoalgorithm_vsn8.pdf. Datum pristupa: 10.12.2020.
8. Matfin G. Endocrine and Metabolic Medical Emergencises. 1.izd. Oxon:Endocrine Press; 2014.

4.1. Liječenje hiponatrijemije praćene umjerenim i blagim kliničkim simptomima pri COVID-19 infekciji

Maja Jurić Samardžić¹, Nataša Moser¹, S. Zukanović¹, G. Pavković¹, Lorena Vuleta¹, Blaženka Miškić¹

¹Odjel za gastroenterologiju, endokrinologiju i dijabetes Opća bolnica "Dr. Josip Benčević" Slavonski Brod

Hiponatrijemija je primarno poremećaj ravnoteže vode u organizmu. Radi se o apsolutnom ili relativnom višku vode u usporedbi s ukupnim natrijem u organizmu.

15-20 % hospitaliziranih pacijenta ima vrijednost Na u serumu < 135 mmol/l, a 1-4 % hospitaliziranih pacijenta ima vrijednost Na < 130 mmol/L.

S obzirom na vrijednost serumske koncentracije natrija razlikujemo:

- blagu hiponatrijemiju (Na(s) 130 – 135 mmol/L)
- umjerenu ili srednje tešku (Na(s) 125 – 129 mmol/L)
- tešku hiponatrijemiju (Na(s) < 125 mmol/L).

KLASIFIKACIJA HIPONATRIJEMIJE OVISNO O TEŽINI SIMPTOMA

	KONCENTRACIJA Na	NEUROLOŠKI SIMPTOMI	TRAJANJE HIPONATRIJEMIJE
TEŠKA	<125 mmol/L	Povraćanje, grčevi, respiratorni distress, koma	AKUTNA (<24-48h)
UMJERENA	<130 mmol/L	Konfuzno stanje, poremećaj ravnoteže, mučnina, poremećaj mentalnog stanja	SUBAKUTNA/SUBKRONIČNA (>24-48 h)

BLAGA	<135 mmol/L	Glavobolja, iritabilnost,poremećaj koncentracije I raspoloženja,depresija	KRONIČNA(nekoliko dana-više tjedana/mjeseci)
-------	-------------	--	---

U pristupu bolesniku s hiponatrijemijom najvažnija je klinička slika.

Hiponatrijemiju praćenu teškim kliničkim simptomima moramo odmah započeti liječiti bez obzira na njenu etiologiju

Mjerenje **natrija u jednokratnom uzorku urina** uz osmolalnost seruma i urina osnovnesu pretrage u evaluaciji bolesnika s hiponatrijemijom.

Izračun **osmolalnosti seruma**: $\text{Na} \times 2 \text{ (mmol/L)} + \text{urea (mmol/L)} + \text{GUK (mmol/L)}$
(Normalna vrijednost: 275 – 295 mOsm/kgH₂O)

UZROCI HIPONATRIJEMIJE

1.HIPERTONIČNA HIPONATRIJEMIJA

Kada serum sadrži dodatne topive tvari koje povisuju efektivnu osmolalnost dolazi do pomaka vode iz intracelularnog u ekstracelularni odjeljak što snižava serumsku koncentraciju natrija. Najčešći primjer je **hiperglikemija**, a rjeđe primjena manitola, maltoze ili radiokontrasta.

Kod bolesnika s hiperglikemijom potrebno je korigirati koncentraciju natrija na način da se za porast glukoze od 5,5 mmol/L

iznad normalne vrijednosti izmjerena koncentracija natrija poveća za 2,4 mmol/L.

2.IZOTONIČNA HIPONATRIJEMIJA– pseudohiponatrijemija

Kod bolesnika s izraženom hipertrigliceridemijom, hiperkolesterolemijom i hiperproteinemijom koncentracija natrija može biti lažno snižena (pseudohiponatrijemija) zbog interferencije u laboratorijskom testu.

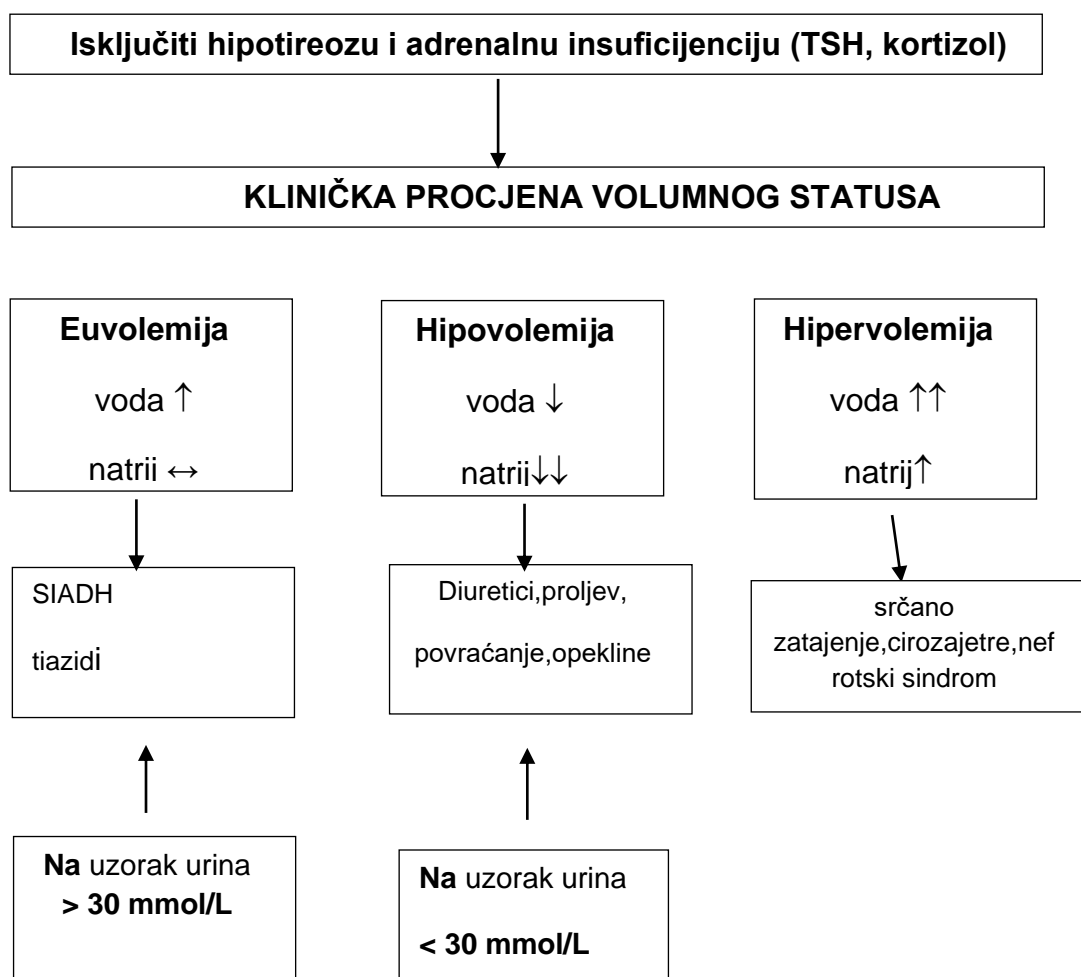
3. HIPOTONIČNA HIPONATRIJEMIJA

Na (s) < 135 mmol/L i osmolalnost (s) <275 mOsm/kgH₂O

U kliničkoj praksi ovo je najčešći oblik hiponatrijemije.

U slučaju kada je uz hiponatrijemiju osmolalnost (u) < 100 mOsm/kgH₂O radi se o prekomjernom unosu vode odnosno primarnoj polidipsiji

DIJAGNOSTIČKI PRISTUP HIPOTONIČNOJ HIPONATRIJEMIJI



*tireoidni stimulirajući hormon(TSH)

LIJEČENJE HIPONATRIJEMIJE PRAĆENE TEŠKIM KLINIČKIM SIMPTOMIMA

Liječenje hiponatrijemije praćene teškim kliničkim simptomima nije ovisno o etiologiji hiponatrijemije

Primijeniti boluse 150 mL 3% NaCl tijekom 20 minuta ili otopinu 3% NaCl u kontinuiranoj infuziji (brzina infuzije (u mL): **1,5 x tjelesna masa (kg)/h**)

Kontrolirati koncentraciju Na⁺ u serumu svakih 2 sata

U slučaju porasta koncentracije Na⁺ > 5 mmol/L → odmah prekinuti infuziju 3% NaCl

CILJ KOREKCIJE HIPONATRIJEMIJE: porast koncentracije Na⁺ u serumu za 6 – 8 mmol u 24h

GORNJI LIMIT KOREKCIJE Na⁺: 10 mmol u 24h (prebrza korekcija hiponatrijemije može dovesti do **osmotske demijelinizacije**, pogotovo kod bolesnika s udruženom hipokalijemijom i jetrenom lezijom)

AKO JE PORAST KONCENTRACIJE Na⁺ > 10 mmol u 24h: u terapiju uvesti 5% glukozu ili dezmpresin s ciljem hitnog snižavanja koncentracije natrija

UPUTA ZA PRIPREMU 3% otopine NaCl: 100 mL 10% NaCl + 340 mL 0,9% NaCl

LIJEČENJE HIPONATRIJEMIJE PRAĆENE UMJERENIM I BLAGIM KLINIČKIM SIMPTOMIMA

Liječenje hiponatrijemije praćene umjerenim i blagim kliničkim simptomima ovisno je o volumnom statusu

1. EUVOLEMIJSKA HIPONATRIJEMIJA

NAJČEŠĆI UZROK: Sindrom neprimjerenog lučenja antidiuretskog hormona (SIADH) (Na^+ u uzorku urina >30 mmol/L)

LIJEČENJE: ograničenje unosa tekućine

Ograničenjem unosa tekućine postiže se cilj da dnevni unos tekućine bude 500 mL manji od dnevne diureze. Furstova formula omogućava izračun dopuštenog unosa tekućine u bolesnika s euvolemijskom hiponatrijemijom. Ograničenje unosa tekućine se odnosi na sve oblike tekućine.

FURSTOVA FORMULA: $\frac{\text{Na}^+_{\text{urin}} (\text{mmol/L}) + \text{K}^+_{\text{urin}} (\text{mmol/L})}{\text{Na}^+_{\text{Serum}} (\text{mmol/L})}$

Na⁺Serum (mmol/L)

Rezultat Furstove formule	Preporučeni unos tekućine
----------------------------------	----------------------------------

≥ 1	0
----------	---

0.5 – 1	do 0,5 L
---------	----------

≤ 0.5	do 1 L
------------	--------

2. HIPOVOLEMIJSKA HIPONATRIJEMIJA

NAJČEŠĆI UZROCI: primjena diuretika, proljev, povraćanje, opekline (Na^+ u uzorku urina < 30 mmol/L)

LIJEČENJE: infuzija 0,9% NaCl

3. HIPERVOLEMIJSKA HIPONATRIJEMIJA

NAJČEŠĆI UZROCI: srčanozatajivanje, ciroza jetre, nefrotski sindrom (Na^+ u uzorku urina < 30 mmol/L)

LIJEČENJE: ograničenje unosa tekućine, furosemide

LITERATURA:

1.Hrvatsko društvo za endokrinologiju i dijabetologiju HLZ. ALGORITAM ZA DIJAGNOSTIKU I LIJEČENJE HIPONATRIJEMIJE. Dostupno na adresi: www.hded.com.hr. Datum pristupa: 15.12.2020.

2.Matfin G. Endocrine and Metabolic Medical Emergences. 1.izd. Oxon:Endocrine Press; 2014.

4.3. Bolesti štitnjače i COVID-19

Blaženka Miškić^{1,2*}, Vesna Ćosić^{2*}, Nataša Moser¹, Lorena Vuleta¹, Maja Jurić Samardžić¹, Sidbela Zukanović¹, Gorana Pavković¹

¹Odjel za gastroenterologiju, endokrinologiju i dijabetes OB“ Dr Josip Benčević „Sl.Brod

²Fakultet za dentalnu medicinu i Zdravstvo, Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera Osijek, Osijek

*Equal contributed

Bolesti štitnjače uključujući hipertireozu, hipotireozu i autoimune bolesti se uglavnom liječe ambulantno ali mogu predstavljati problem oboljelima od COVID-19 infekcije.

Hormoni štitnjače imaju imunomodulatorni učinak i na stečenu i adaptivnu imunost genomskim i negenomskim mehanizmima(1). Aktivacija citokina i T 1 pomagačkih stanica (eng.T-helper 1, Th1) prisutna u autoimunim bolestima štitnjače odgovara imunološkoj reakciji u slučajevima virusne infekcije. Potvrđeno je da fiziološke razine i L-tiroksina (T4) i 3,3', 5-trijodo-L-tironina (T3) potiču proizvodnju proupalnih citokina i tako sudjeluju u citokinskoj oluji što je karakteristika virusnih infekcija (19,20) Tiroksin T4 aktivira humane trombocite (2), što također može podržavati patološko zgrušavanje, kao komplikaciju virusnih infekcija.

Radi visoke razine ekspresije angiotenzin konvertirajućeg enzima 2 (eng. Angiotensin converting enzyme 2, ACE2) u kombinaciji s transmembranskom proteazom serin 2 (TMPRSS2) kao ključnim molekularni kompleksom za ulazak i zarazu stanica domaćina (3,4) koja je u štitnjači čak veća nego u plućima jasno je da uz SARS-CoV-2 infekciju može doći do različitih

imunoloških poremećaja u štitnjači koji mogu nastati nefiziološkim sistemskim imunološkim odgovorom tijekom virusne infekcije, na osnovi hipotalamus- hipofiza-štitnjača (HHT) kao direktnim virusnim učinkom na štitnjaču(5).

Pri prijemu na COVID-19 odjele bitno odrediti razinu TSH i slobodnih hormona radi uvida u stanje štitnjače.

Posebnu pažnju obratiti na pojavu subakutnog tiroiditisa (SAT) vezanog uz bolove u vratu, umor i tahikardiju koja ostane uz smirenje COVID-19 infekcije. Simptomi mogu u visokom postotku početi u COVID-19 remisiji. Kontrola nalaza TSH, Ft3, ft4 po pojavi simptoma i obvezatno nakon 1-2 mjeseca iza hospitalizacije.

20% hospitaliziranih zbog COVID-19 u jedinicama intenzivnog liječenja može imati hipertireoze bez kliničkih simptoma (6) u sklopu SAT-a. Prava klinička hipertireoza nađe se u oko 53,4% pacijenata kao posljedica upalom imunoposredovane destrukcije tkiva štitnjače (6). Atake fibrilacije atrijske sa tromboembolijskim incidentima imalo je od 16 do 32% takvih bolesnika, što je utjecalo na konačne ishode liječenja(7). Potvrđena je teža klinička slika oboljelih sa hipertireozom kao i dulje vrijeme hospitalizacije (6). Hipertireozu liječiti višekratnim dozama karbimazola i metima do 30mg dnevno, obratiti pažnju na moguću pojavu i pogoršanje oftalmoloških tegoba.

Hipotireoza se našla od 5 do 10,2% oboljelih, smrtnost je veća nego u eutiroidnih bolesnika ali niža od hipertiroidnih(6).

Hipotireoza može nastati i tijekom i u post COVID-19 razdoblju kao posljedica autoimunog procesa. Postepeno poboljšanje nalaza hormona i TSH po završetku COVID-19 infekcije ukazuje na prolazne učinke COVID-19 na HHT osnovu. U težim oblicima COVID-19 infekcije uz niske razine TSH i T3 treba razmišljati o „sindromu netireoidne bolesti“ izazvanom velikom stresnom situacijom (tj. Sistemskom virusnom bolešću)(8). Preporuča se kontrola nalaza hormona i TSH nakon 4-6 tjedana preporuča se nastaviti dosadašnju supstitucijsku terapiju uz korekcije ovisno o nalazu TSH. U slučaju mogućeg SAT potrebna kontrola hormona i TSH nakon 4-6 tj radi moguće spontane remisije bolesti(9).

Literatura:

1. De Vito P, Incerpi S, Pedersen JZ, Luly P, Davis FB, Davis PJ. Thyroid Hormones as Modulators of Immune Activities at the Cellular Level; *Thyroid* 2011; Vol. 21 (8): 879-90. <https://doi.org/10.1089/thy.2010.0429>.
2. Davis PJ, Mousa SA, Schechter GP. New Interfaces of Thyroid Hormone Actions With Blood Coagulation and Thrombosis. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2018; 24 (7): 1014–9. <https://doi.org/10.1177/1076029618774150>.
3. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>.
4. Ziegler CGK, Allon SJ, Nyquist SK, et al. SARS-CoV-2 Receptor ACE2 Is an Interferon-Stimulated Gene in Human Airway Epithelial Cells and Is Detected in Specific Cell Subsets across Tissues. *Cell*. 2020; 181 (5): 1016-35.e19. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.04.035>.
5. Gu J, Gong E, Zhang B, et al. Multiple organ infection and the pathogenesis of SARS. *J Exp Med*. 2005; 202 (3): 415–24. <https://doi.org/10.1084/jem.20050828>.
6. Lania A, Sandri MT, Cellini M, Mirani M, Lavezzi E, Mazziotti G. Thyrotoxicosis in patients with COVID-19: the THYRCOV study. *Eur J Endocrinol*. 2020; 183 (4): 381–7. <https://doi.org/10.1530/EJE-20-0335>.
7. Akamizu T. Thyroid Storm: A Japanese Perspective. 2018; 28 (1): 32–40. <https://doi.org/10.1089/thy.2017.0243>.
8. Van denBerghe G. Non-Thyroidal Illness in the ICU: A Syndrome with Different Faces. *Thyroid*. 2014; 24 (10): 1456–65. <https://doi.org/10.1089/thy.2014.0201>.
9. Ippolito S, Dentali F, Tanda ML. SARS-CoV-2: SARS-CoV-2: a potential trigger for subacute thyroiditis? Insights from a case report. *J Endocrinol Invest*. 2020; 43 (8): 1171–2. <https://doi.org/10.1007/s40618-020-01312-7>.

4. GASTROENTEROLOŠKI POREMEĆAJI

Krvarenje iz probavnog sustava tijekom COVID-19 infekcije

Ivan Balen¹, Vesna Ćosić², Ines Rajkovača¹, Blaženka Miškić², Đuro Miškić³, Josip Samardžić^{2,3}, Zvonimir Mahovne¹

¹Odjel za gastroenterologiju, endokrinologiju i dijabetologiju, Opća bolnica “Dr. Josip Benčević” Slavonski Brod

² Fakultet za dentalnu medicinu i zdravstvo Osijek Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera Osijek

³Služba za kirurške djelatnosti, Opća bolnica “Dr. Josip Benčević” Slavonski Brod

Dosadašnja istraživanja ukazuju kako su pacijenti s COVID-19 infekcijom podložni razvoju venskog tromboembolizma^[1]. Zbog toga je indicirana tromboprofilaksa u liječenju oboljelih. Rizik i incidencija krvarenja iz gastrointestinalnog sustava u oboljelih od COVID 19 infekcije nije poznat. Hospitalizirani pacijenti često imaju kardiovaskularne komorbiditete i uzimaju antiagregacijsku i/ili antikoagulantnu terapiju^[2].

Krvarenje iz probavnog trakta dijelimo na:

- krvarenje iz gornjeg i krvarenje iz donjeg gastrointestinalnog sustava. Granica je Treitzov ligament.
- 4 x je češće krvarenje iz gornjeg gastrointestinalnog sustava.

5 kliničkih znakova krvarenja:

1. Hematemeza je povraćanje svježe krvi ili hematiziranog sadržaja nalik talogu crne kave
2. Melena je crna, katranasta stolica neugodnog mirisa, a u 90 % slučajeva ukazuje na krvarenje iz gornjeg dijela gastrointestinalnog sustava (GIS-a), iako može potjecati iz tankog crijeva i desnog kolona. Za pojavu melene krv mora biti zadržana minimalno 8 sati u crijevu da crijevne bakterije razgrade hemoglobin, a dovoljan je gubitak 50 mililitara krvi.
3. Hematokezija je pojava svjetlocrvene ili tamnocrvene krvi kroz rectum koja se obično javlja pri krvarenju distalno od Treitzovog ligamenta, ali se može javiti i u masivnom krvarenju iz gornjeg dijela GIS-a praćenog ortostatskom hipotenzijom.
4. Okultno krvarenje je kronično krvarenje koje bolesnik ne zamjećuje do pojave anemije ili pozitivnog testa stolice na okultno krvarenje.
5. Opskurno krvarenje je rekurentno akutno ili kronično krvarenje kod kojeg izvor ostaje nepoznat nakon rutinskih endoskopskih i radioloških pretraga, a uzrok je obično u tankom crijevu

Najčešći uzroci krvarenja iz gornjeg gastrointestinalnog sustava: vrijed želuca i duodenuma (38%), varikoziteti želuca i jednjaka (16%), ezofagitis (13%), tumor gornjeg dijela probavnog trakta (7%), angiodisplazije (6%), erozije (4%)^[3].

Pacijenti s COVID-19 infekcijom s srednje teškom i teškom kliničkom slikom imaju veći rizik u odnosu na generalnu populaciju za razvojem stres ulkusa^[4].

Najčešći uzroci krvarenja iz donjeg gastrointestinalnog sustava: divertikuloza/divertikulitis (60%), upalne bolesti crijeva (13%), benigne anorektalne promjene (11%), neoplazme (9%), koagulopatije (4%), AV malformacije (3%)^[5].

Inicijalna klinička evaluacija bolesnika s krvarenjem iz GIT-a uključuje procjenu ozbiljnosti krvarenja mjerenjem vitalnih znakova

Znakovi za uzbunu: tahikardija, sistolički tlak < 90 mmHg, hladni ekstremiteti, sinkopa, perzistirajuća obilna hematemeza i prisutnost krvave stolice. Ovi znakovi ukazuju na gubitak cirkulirajućeg volumena za više od 20%

U anamnezi obratiti pažnju na:

- Prirodu i dužinu krvarenja,
- Učestalost krvarenja,
- Kod ponavljanoog krvarenja – raniji uzrok te kako je zaustavljeno (spontano, endoskopski, kirurški),
- Abdominalnu bol, febrilitet,
- Nenamjerno gubitak tjelesne težine,
- Promjenu frekvencije i konzistencije stolica s ili bez primjesa krvi ili sluzi,
- konzumacija alkohola i pušenje cigareta,
- kronično ili povremeno korištenje nesteroidnih antireumatika (NSAR), antiagregacijske i/ili antikoagulantne terapije,
- raniju ulkusnu bolest, trenutnu antiulkusnu terapiju,
- podatke o abdominalnim operacijama i polipektomijama, radioterapijskom liječenju i kroničnim bolestima (srčane, plućne, bubrežne bolesti, dijabetes, maligna b.),
- pozitivnu obiteljsku anamnezu na tumore GIT-a.

Laboratorijska obrada: kompletna krvna slika (ponavljati svakih 4-6h), glukoza u krvi (GUK), aspartat aminotransferaza (AST), alanin aminotransferaza (ALT), alkalna fosfataza (ALP), gamaglutamil transferaza (GGT), bilirubin, urea, kreatinin, Na, K, Cl, plinska analiza arterijske krvi, krvna grupa ABO i RhD, veliki koagulogram

Svim bolesnicima snimiti elektrokardiogram.

Rendgen (RTG) slika torakalnih organa: u bolesnika sa sumnjom na aspiraciju želučanog sadržaja ili respiratornu insuficijenciju

Nativni RTG abdomena: kod sumnje na perforaciju šupljeg organa, opstrukciju ili dilataciju crijeva.

HIPOVOLEMIJSKI ŠOK: osnovno je primjeniti A B C protocol,

- Primjena kisika preko maske ili nazalnog katetera,
- Osigurati dva venska puta,
- Volumna nadoknada intravaskularnog volumena,
- Urinarni kateter – praćenje diureze,
- Restriktivna transfuzijska strategija: ciljni raspon hemoglobina: 7 - 9 g/dl,
- Transfuzijski prag trombocita: $50 \times 10^9/L$ ^[6]
- Aktivno krvarenje – primjena svježe smrznute plazme (SSP)

Kod svih bolesnika sa sumnjom na krvarenje iz gornjeg dijela GI sustava (hematemeza, povraćanje poput taloga kave, melena, obilno krvarenje iz rektuma) indicirano je postavljanje nazogastrične sonde. Ona smanjuje nagon na povraćanje. Nije kontraindicirana kod pacijenata s mogućim krvarenjem iz varikoziteta. Daljnje postupanje ovisno o izgledu aspirata nazogastrične (NZG) sonde: ako je žuč – odstraniti NZG sondu, ako je sadržaj proziran moguće je krvarenje iz duodenuma, ako je poput taloga crne kave krvarenje je sporo ili je prestalo, ako je sadržaj krvav radi se o aktivnom krvarenju.

Kod krvarenja iz donjeg gastrointestinalnog sustava indicirano je učiniti i kolonoskopiju i gastrokopiju. Za pretragu je potrebno konzultirati gastroenterologa. Ukoliko je hematokezija masivna, uz konzultaciju kirurga indicirano je učiniti višeslojnu kompjuteriziranu tomografsku angiografiju (MSCT angiografiju).

Kod sumnje na krvarenje iz gornjeg gastrointestinalnog trakta indicirana je primjena inhibitora protonske pumpe (IPP): Održavaju pH > 6,0, sprječavaju fibrinolizu stvorenog ugruška. Pantoprazol: 80 mg i.v. / bolus + 8 mg/h infuzija (24h = 192 mg ≈ 5 amp) / 48-72 h. Profilaksa IPPom u pacijenata na tromboprofilaktičnoj terapiji i terapiji kortikosteroidima je indicirana ^[7] (pantoprazol 40 mg x 1)

Uvjet za hitnu gastrokopiju je hemodinamski i respiratorno stabilan bolesnik (sistolčki tlak iznad 100 mmHg i frekvencijom pulsa ispod 100/min). Oprez kod

COVID-19 pacijenata, razmotriti rizik respiratorne insuficijencije i kardiopulmonalnih komplikacija. U pacijenata s COVID-19 upalom pluća rizik endoskopije može biti veći od koristi ^[8]. Gastroskopija je procedura koja generira aerosol i predstavlja rizik prijenosa bolesti na endoskopičara, tehničara i ev. anesteziologa u timu ^[9].

Fleksibilna sigmoidoskopija i anoskopija- mogu biti dovoljne kod bolesnika sa simptomima tipičnog hemoroidalnog krvarenja.

Svim drugim bolesnicima s hematohezijom treba učiniti kolonoskopiju, koja se može učiniti elektivno, nakon rutinske pripreme, osim ukoliko ne postoji obilno aktivno krvarenje.

Literatura:

1. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormalcoagulationparameters are associatedwithpoorprognosisinpatientswithnovelcoronaviruspneumonia. *J ThrombHaemost.* 2020;18(4):844-847. doi:10.1111/jth.14768
2. Mauro A, De Grazia F, Lenti MV, i sur. Upper gastrointestinal bleeding in COVID-19 inpatients: Incidence and management in a multicenter experience from Northern Italy [published online ahead of print, 2020 Aug 14]. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2020;S2210-7401(20)30216-3. doi:10.1016/j.clinre.2020.07.025
3. Barkun AN, Bardou M, Kuipers EJ, i sur. International consensusrecommendations on the management ofpatientswithnonvaricealuppergastrointestinalbleeding. *Ann Intern Med.* 2010;152(2):101-113. doi:10.7326/0003-4819-152-2-201001190-00009
4. Krag M, Perner A, Wetterslev J, i sur. Prevalence and outcome of gastrointestinal bleeding and use of acid suppressants in acutely ill adult intensive care patients. *Intensive Care Med.* 2015;41(5):833-845. doi:10.1007/s00134-015-3725-1
5. Strate LL, Naumann CR. The role of colonoscopy and radiological procedures in the management of acute lower intestinal bleeding. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2010;8(4):333-e44. doi:10.1016/j.cgh.2009.12.017
6. Gralnek IM, Dumonceau JM, Kuipers EJ, i sur. Diagnosis and management of nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy.* 2015;47(10):a1-a46. doi:10.1055/s-0034-1393172
7. Hunt RH, East JE, Lanis A, i sur. COVID-19 and Gastrointestinal Disease. Implications for the Gastroenterologist [published online ahead of print, 2020 Oct 9]. *Dig Dis.* 2020;1-21. doi:10.1159/000512152
8. Cavaliere K, Levine C, Wander P, Sejpal DV, Trindade AJ. Management of upper GI bleeding in patients with COVID-19 pneumonia. *Gastrointest Endosc.* 2020;92(2):454-455. doi:10.1016/j.gie.2020.04.028

9. Philip M, Lakhtakia S, Aggarwal R, Madan K, Saraswat V, Makharia G. Joint Guidance from SGEI, ISG and INASL for Gastroenterologists and Gastrointestinal Endoscopists on the Prevention, Care, and Management of Patients With COVID-19. *J Clin Exp Hepatol.* 2020;10(3):266-270. doi:10.1016/j.jceh.2020.04.001

Liječenje blažeg oblika akutnog pankreatitisa tijekom COVID-19 infekcije

Ivan Balen¹, Ines Rajkovača¹, Maja Miletić¹, Vesna Ćosić², Zvonimir Mahovne¹, Josip Samardžić^{2,3}, Đuro Miškić³, Blaženka Miškić^{1,2}

¹Odjel za gastroenterologiju, endokrinologiju i dijabetologiju, Opća bolnica "Dr. Josip Benčević" Slavonski Brod

²Fakultet za dentalnu medicinu I zdravstvo Osijek, Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera, Osijek

³Služba za kirurške djelatnosti, Opća bolnica "Dr. Josip Benčević" Slavonski Brod

Akutni pankreatitis je najčešća gastroenterološka bolest koja zahtjeva prijem na bolničko liječenje s godišnjom incidencijom 34 na 100 000 osoba u visokorazvijenim državama ⁽¹⁾.

Dijagnoza akutnog pankreatitisa se postavlja temeljem 2 od 3 dijagnostička kriterija: bolovi u gornjem dijelu trbuha (sa/bez širenja u leđa), porast serumskih amilaza 3 x iznad gornje referentne vrijednosti, slikovna potvrda akutnog pankreatitisa ultrazvuk (UZV), višeslojna kompjuterizirana tomografija (MSCT) ili magnetska rezonanca (MR) abdomena ⁽²⁾.

Najčešći uzroci: bilijarni pankreatitis (žučni kamenci – 45%), alkohol (20%), nakon endoskopske retrogradne kolangiopankreatografije (ERCP), lijekovi, hiperkalcemija, hipertrigliceridemija ⁽³⁾.

Virusom uzrokovani pankreatitisi su do sada opisani vezano uz mumps, ospice, coxsackie virus, Epstein Barr virus (EBV), hepatitis A virus ⁽⁴⁾. Povezanost COVID-19 infekcije i akutnog pankreatitisa još nije jasno dokazana ⁽⁵⁾.

Laboratorijski nalazi koje treba učiniti: serumska amilaza, jetreni enzimi s bilirubinom (ž. kamenci), urea, kreatinin, Na, K, Cl, Ca, lipidogram, kompletna krvna slika (KKS), C reaktivni protein (CRP), laktat dehidrogenaza (LDH).

Konzervativnaterapija uključuje: primjerenu nadoknadu tekućine, suzbijanje bolova, potporu organskih sustava te smanjivanje egzokrineuloge pankreasa.

Liječenje blagog akutnog pankreatitisa se može provesti na Odjelu, liječenje teških oblika akutnog pankreatitisa zahtjeva intenzivno liječenje (smrtnost 20-40%⁽⁶⁾) zbog čega je svim pacijentima s akutnim pankreatitisom potrebno redovito praćenje krvnog tlaka, pulsa, temperature, unosa hrane i tekućine te 24h diureze.

Inicijalni **dijetni režim** je ništa na usta uz intravensku nadoknadnu tekućine i elektrolita sve dok bolesnik ima bolove u truhu (uobičajeno prvi 48h-72h). Nakon čega se započinje s dijetom baziranoj na čaju/dvopeku te se u dnevnim intervalima, ovisno o laboratorijskim nalazima i općem stanju, dijeta pojačava na akutnu pankreatičnu, a zatim na pankreatičnu. Rutinska primjena parenteralne prehrane nije preporučljiva⁽⁷⁾.

Nadoknada tekućine: tijekom prvih 24-48 h u količini do 250ml/h (prosječno 3-4 L kristaloidnih otopina/24h u slučaju blagog pankreatitisa). Pratiti 24h diurezu i titirati otopine kristaloida. Ovisno o kardijalnom statusu pacijenta u svrhu sprečavanja razvoja kardijalne dekompenzacije i pl. edema titirati diuretik (furosemid).

Terapijske opcije za bolove: Analgin do 2x1 ampi.v. u 100 fiziološke otopine(F.O.), Ketonal 100 mg do 2x1 amp u 100 F.O. i.v., Tramal 50-100 mg s.c. po potrebi (do 400 mg/dnevno).

Rutinska primjena antibiotika (meropenem ovisno o klirensu kreatinina) nije indicirana, indikacija za primjenu antibiotika su sekundarne bakterijske infekcije (inficirana nekroza pankreasa, pneumonija)⁽²⁾.

U slučaju mučnine i povraćanja ordinirati Reglan i Peptoran (do 2x1 amp/dnevno) intravenozno. Intravenska primjena IPP-a nije rutinski indicirana.

Redovita kontrola KKS, CRP, elektroliti, kreatinin, urea, hepatogram s uk. bilirubinom zbog praćenja komplikacija bolesti.

Potrebno je učiniti **UZV abdomena** radi isključenja bilijarnog pankreatitisa. **MSCT abdomena** je najbolje učiniti nakon 72 - 96h od početka simptoma zbog dokazivanja nekrotizirajućeg pankreatitisa⁽²⁾. Ponekad se učini i inicijalno radi dokazivanja etiologije bolova u truhu.

Konzilijarni pregled gastroenterologa u slučaju lošeg općeg stanja pacijenta i neudomica u liječenju pankreatitisa.

Literatura:

1. Xiao AY, Tan ML, Wu LM, i sur. Global incidence and mortality of pancreatic diseases: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression of population-based cohort studies. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2016;1(1):45-55. doi:10.1016/S2468-1253(16)30004-8
2. Working Group IAP/APA Acute Pancreatitis Guidelines. IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. *Pancreatol*. 2013;13(4 Suppl 2):e1-e15. doi:10.1016/j.pan.2013.07.063
3. Boxhoorn L, Voermans RP, Bouwense SA, i sur. Acute pancreatitis. *Lancet*. 2020;396(10252):726-734. doi:10.1016/S0140-6736(20)31310-6
4. Kottanattu L, Lava SAG, Helbling R, Simonetti GD, Bianchetti MG, Milani GP. Pancreatitis and cholecystitis in primary acute symptomatic Epstein-Barr virus infection – Systematic review of the literature. *J Clin Virol*. 2016;82:51-55. doi:10.1016/j.jcv.2016.06.017
5. De-Madaria E, Capurso G. COVID-19 and acute pancreatitis: examining the causality. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021;18(1):3-4. doi:10.1038/s41575-020-00389-y
6. Schepers NJ, Bakker OJ, Besselink MG, i sur. Impact of characteristic of organ failure and infected necrosis on mortality in necrotising pancreatitis. *Gut*. 2019;68(6):1044-1051. doi:10.1136/gutjnl-2017-314657
7. Al-Omran M, Albalawi ZH, Tashkandi MF, Al-Ansary LA. Enteral versus parenteral nutrition for acute pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;2010(1):CD002837. Published 2010 Jan 20. doi:10.1002/14651858.CD002837.pub2

6. NEFROLOŠKI POREMEĆAJI

Komplikacije nefroloških bolesnika tijekom COVID-19 infekcije

Nikolina Bukal¹, Marijana Kovačević¹, Ninoslav Leko¹, Vesna Ćosić²

¹Odjel za opću internu, pulmologiju i nefrologiju s dijalizom Opća bolnica „Dr. Josip Benčević“ Slavonski Brod

² Fakultet za dentalnu medicinu i zdravstvo Osijek, Sveučilište JJ Strossmayera Osijek

Nefrološki bolesnik (akutno bubrežno oštećenje, kronična bubrežna bolest, liječenje hemodijalizom/peritonejskom dijalizom ili s transplantiranim bubregom) je posebno osjetljiv na infekciju COVID-19 što zbog osnovne bolesti, starije životne dobi uz pripadajuće komorbiditete (arterijska hipertenzija, šećerna bolest...), te primjene lijekova koji djeluju na imunološki sustav. Virus SARS CoV-2 krvlju dolazi do bubrega i izaziva oštećenje koje se manifestira proteinurijom, hematurijom te porastom dušičnih retenata (ureja, kreatinin) i D-dimera(1,2,3,4).

Do danas je utvrđeno nekoliko mehanizama oštećenja bubrega u COVID-19 infekciji:

1. Dehidracija: posljedica povišene tjelesne temperature ili smanjenog unosa tekućine naročito u osoba starije životne dobi što dovodi do smanjenja brzine glomerularne filtracije. To je potencijalno reverzibilno stanje ako se na vrijeme prepozna i liječi, ako traje duže dovodi do akutne tubularne nekroze (1,2).
2. Citokinska oluja koja se odvija u dva koraka, prvenstveno je karakterizirana povišenom razinom interleukina (IL) 6, koja pridonosi značajnoj sustavnoj

upalnoj reakciji. Citokini (poput IL-6, IL-1, tumor nekrotizirajućeg faktora, interferona) ulazeći u cirkulaciju mogu stimulirati patološke reakcije te izazvati opsežnu endotelnu disfunkciju, diseminiranu intravaskularnu koagulaciju i multiorgansko zatajenje (eng. Multiple organ failure, MOF) (3,4,5).

3. Hipoksija: bubreg je najosjetljiviji organ na hipoksiju! Kardiorenalni sindrom, posebno zatajenje desne klijetke sekundarno u sklopu pneumonije može dovesti do hipoperfuzije bubrega, slično kao i disfunkcija lijeve klijetke sa smanjenim srčanim volumenom, nedovoljnim punjenjem arterija i posljedičnom hipoperfuzijom bubrega.(3,4,5)
4. SARS CoV2 može oštetiti tubul infiltracijom bubrežnog parenhima proupalnim stanicama u sklopu upalnog odgovora ili izravno kroz put ovisan o angiotenzin-konvertirajućem enzimu 2 (ACE2) i uzrokovati akutnu tubularnu nekrozu(5,6).

Ostali mehanizmi oštećenja bubrega uključuju: neprimjerenu primjenu nesteroidnih protuupalnih lijekova, neprilagođenu dozu nefrotoksičnih lijekova uključujući i antibiotika glomerularnoj filtraciji; neregulirana arterijska hipertenzija i/ili šećerna bolest; razvoj mikroembolija i mikrotromba u sklopu hiperkoagulabilnosti.

Prva istraživanja pokazala su nisku incidenciju **akutnog bubrežnog oštećenja (ABO)** od 3-9%, međutim recentniji radovi pokazuju incidenciju i do 17%. ABO definirano je kao klinički sindrom koji nije obilježen specifičnim simptomima nego smanjenjem glomerularne filtracije, ekskretorne funkcije bubrega i diureze sa posljedičnim porastom dušičnih retenata u krvi. Od ukupnog broja oboljelih od COVID-19 infekcije 5-6% bolesnika manifestirat će se teškom kliničkom slikom i zahtijevat će liječenje u intenzivnim jedinicama ili mehaničku ventilaciju. Prema iskustvima centara u Europi i SAD ABO se pojavljuje u 20-40% pacijenata primljenih na intenzivnu njegu. Oko 20% takvih bolesnika zahtjeva će bubrežnu nadomjesnu terapiju (eng. Renal replacement therapy, RRT) s medijanom od 15 dana od početka bolesti. Ključno je na vrijeme prepoznati i započeti sa NBF (nadamještanjem bubrežne funkcije) jer ABO je jedan od glavnih rizičnih čimbenika za smrtnost bolesnika(6).

KDIGO-klasifikacija za ABO:

STADIJ AOB:	KREATININ U SERUMU	IZLUČIVANJE URINA
1.	apsolutno povećanje $\geq 26,5\mu\text{mol/L}$ unutar 48h ili porast kreatinina od osnovne vrijednosti za 50-99% unutar 7 dana	$<0,5\text{mL/kg/h}$ više od 8h
2.	porast kreatinina za 100-199% od osnovne vrijednosti unutar 7 dana	$<0,5\text{mL/kg/h}$ više od 16h
3.	porast kreatinina za $> 200\%$ unutar 7 dana ili nadomještanje bubrežne funkcije	$<0,3\text{mL/kg/h}$ tijekom 24h ili anurija tijekom 12h

Konzervativne mjere liječenja ABO:

1. *Korekcija volumnog statusa* –cilj: povećanje arterijskog tlaka, glomerularne filtracije (GF) i diureze

KDIGO (2B): za povećanje cirkulirajućeg volumena u bolesnika s rizikom od nastanka ABO ili s već razvijenom ABO predlaže se uporaba izotoničnih kristaloidnih otopina, osim u bolesnika s hemoragičnim šokom

Kome?: oligurični, hipotenzivni i tahikardni bolesnici, bolesnici sa evidentnim uzrokom hipovolemije (povraćanje, proljev, dehidracija...)

Koliko?: 1000-3000 ml, 75-100ml/h uz praćenje odgovora: arterijski tlak(AT), diureza, puls, ultrazvuk (UZV) srca, održavati srednji arterijski tlak (eng. Mean arterial pressure, MAP) iznad 65 mmHg, ne prekoračiti 10% tjelesne težine(TT)

KDIGO (1C): U bolesnika s vazomotornim šokom i ABO ili rizikom za nastanak ABO preporuča se upotreba vazopresora u kombinaciji s tekućinom.

2. *Korekcija elektrolitskog statusa*

Hiperkalijemija s promjenama u elektrokardiogramu (EKGu): Ca glukonat (10%) = 10-30 ml dovodi do stabilizacije membrane kardiomiocita za 1-2 min, $K > 6,5$ ODMAH zvati nefrologa!

Hiperkalijemija bez promjena u EKGu: infuzija glukoze i inzulina (25g glukoze sa 10 ij kratkodjelujućeg inzulina kroz 15 min), salbutamol inhalacija, NaHCO_3 50-

150 mmol (pomak K u stanicu za 15-20 min), ionski izmjenjivači per os (npr Sorbisterit)

Hipokalcemija asimptomatska: CaCO₃ 1-2g između obroka

Hipokalcemija simptomatska: Ca-glukonat 1-2g u infuziji polako

3. *Korekcija metaboličke acidoze*: samo ako je pH < 7,1

8,4% NaHCO₃ putem centralne vene tijekom 20-30 min, 2,1% NaHCO₃ putem periferne

vene, izračunat deficit bikarbonata: 0,4 x TT (kg) x (24-razina HCO₃) Kontrola Ca!!

4. *Kontrola glikemije*: ne preporuča se intenzivna inzulinska terapija

KDIGO(2C): U kritično bolesnih pacijenata predlaže se primjena inzulina s ciljem održavanja glukoze u plazmi 6,1-8,3 mmol/L. (6).

Farmakološko liječenje COVID-19 infekcije:

- Prema Smjernicama za liječenje oboljelih od korona virusne bolesti 2019 (COVID-19) verzija 2 od 19. studenog 2020.
- OPREZ: paziti na prilagodbu doze ovisno o bubrežnoj funkciji!!
- Remdesivir: kontraindiciran kod klirensa kreatinina < 30 ml/min, bolesnika na kroničnoj dijalizi ili kontinuirana veno-venska hemodijafiltracija (CVVHDF)
- Enoksaparin odrasli s klirensom kreatinina 15-30 ml/min: 2000 ij.sc (0,2 ml) 1xdnevno

NADOMJESNO BUBREŽNO LIJEČENJE – konzultacija NEFROLOGA!

U bolesnika s teškim oblikom COVID-19 infekcijom primjena kontinuiranog nadomjesnog bubrežnog liječenja pokazala se učinkovitom jer osim što poboljšava volumni status omogućuje uklanjanje makromolekula (mnogi upalni čimbenici: TNF-a, IL-6 i IL-1) i time smanjuje količinu cirkulirajućih citokina (6,7,8,9).

KRONIČNA BUBREŽNA BOLEST klinički je sindrom obilježen progresivnim i trajnim oštećenjem ekskrecijske, endokrine i metaboličke funkcije bubrega. Bolesnici s KBB i COVID-19 infekcijom trebaju redovito uzimati antihipertenzivnu terapiju,

uključujući i inhibitore angiotenzin- konvertirajućeg enzima (eng. Angiotensin-converting enzyme inhibitors, ACEi) i blokatori receptora angiotenzina (eng. Angiotensin receptor blockers,ARB) u jednakim dozama(8,9).

HEMODIJALIZA je jedan od metoda nadomjesnog liječenja terminalnog stadija KBB. Takvi bolesnici pod povećanim su rizikom zaraze iako studije pokazuju da češće imaju blaži oblik bolesti vjerojatno zbog manje aktivnog imunskog sustava i izostanka citokinske oluje. U cilju sprječavanja epidemije, Hrvatsko društvo za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju (HDNDT) izdalo je preporuke o zbrinjavanju bolesnika u doba COVID-19(9,10,11,12).

DOSTUPNO NA:

https://www.hdndt.org/system/hdndt/research_articles/files/000/000/001/original/COVID_preporuke_2304.pdf?1587662295

ZA SVE NEJASNOĆE OKO NEFROLOŠKOG BOLESNIKA KONZULTIRATI NEFROLOGA!

Literatura:

1. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, i sur. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;382(18):1708–1720.
2. Henry BM, Lippi G. Chronic kidney disease is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection. *Int Urol Nephrol.* 2020. doi:10.1007/s11255-020-02451-9.
3. Micarelli D, Moccia F, Costantini S, Feriozzi S. COVID-19 is a complex disease with wide spectrum of clinical patterns and an emerging problem for nephrologist. *J Nephrol.* 2020; 2020;9(4):e33. doi: 10.34172/jnp.2020.33
4. Li Z, Wu M, Yao J, Guo J, Liao X, Song S i sur. Caution on Kidney Dysfunctions of COVID-19. 2020. doi:10.1101/2020.02.08.20021212
5. Behrens EM, Koretzky GA. Review: cytokine storm syndrome: looking toward the precision medicine era. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69(6):1135–1143.
6. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury, *Kidney Int Suppl.* 2012; 2:1
7. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, i sur. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area. *JAMA* 2020; published online April 22. DOI:10.1001/jama.2020.6775.
8. Ronco C, Reis T, Husain-Syed F. Management of acute kidney injury in patients with COVID-19. *Lancet Respir Med* 2020; 8: 738–42.

9. Pane MP, Jai R, Raymond RT i sur. Coronavirusdisease 2019 (COVID-19): Issuerelated to kidneydiseaseandhypertensionupdated: Jan 04,2021.

10. Arthur YK, Rajesh TG i sur. Coronavirusdisease 2019 (COVID-19): Management inhospitalizedadults. Updated: Jan 13,2021.

11. Smjernice za liječenje oboljelih od koronavirusne bolesti 2019 (COVID-19) verzija 2 od 19.studenog 2020. Ministarstvo zdravstva RH. Dostupno na stranici:<https://www.koronavirus.hr/smjernice-za-lijecenje-obiljelih-od-covid-19/805>. Pristupljeno 15.12.2020.

12. Preporuka rada u dijaliznim centrima tijekom COVID-19 infekcije (ver. 23042020). Ivan Bubić, Bosiljka Devčić, Sanjin Rački za Hrvatsko društvo za nefrologiju, dijalizu i transplataciju.

Kako postupati s bolesnicima transplantiranim bubregom u slučaju COVID -19 infekcije

Ninoslav Leko ¹Nikolina Bukal¹, Blaženka Miškić², Marijana Kovačević¹, Vesna Ćosić², Zrinko Pešut³

1. Odjel za opću internu, pulmologiju i nefrologiju s hemodijalizom, Ob“ Dr Josip Benčević“ Sl.Brod

2. Fakultet za dentalnu medicinu i zdravstvo Osijek

3. Odjel za kardiologiju, Ob“ Dr Josip Benčević“ Sl.Brod

Radi trajne postransplantacijske imunopresivne terapije pacijenti sa transplantiranim bubregom su ugroženiji od infekcije COVID-19 od ostale populacije (1). Pojava COVID-19 epidemije znatno je usporila transplantacijski program (2). Klinička prezentacija COVID-19 u transplantiranih je po kineskim autorima bila vrućica u 98%, kašalj 76% i bolovi i slabost u mišićima 74%. rjeđe glavobolja, 8% , hemoptize 5 i proljev 3%(3). Slično je bilo i u Montefiore centru (4).

Ranije prepoznavanje bolesti je radi ciljanog epidemiološkog praćenja, kod transplantiranih bolesnika, utjecalo na konačne ishode liječenja koji su pri COVID-19 infekciji znatno lošiji od ostale populacije. Smrtnost u Mentefiori centru je bila 3x veća u odnosu na ostalu populaciju (4); u ostalim ustanovama oko 25-40% (5,6).

Liječenje je zahtjevalo individualni pristup. Imunokompromitirane osobe u postransplantacijskom periodu treba liječiti različitim načinima i različitim intenzitetima po svim preporukama liječenja COVID-19 infekcije. Za sada ne postoje jasne smjernice, samo mišljenja pojedinih stručnjaka, ekspertnih skupina ili stručnih društava (7,8)

Liječenje:

Trenutnu imunosupresivnu terapiju NE TREBA mijenjati. (1)

U pojavi simptoma neophodno je napraviti višeslojnu kompjuteriziranu tomografiju (MSCT) radi isključivanja pneumonije.

Kod blagih simptoma bez radioloških znakova pneumonije kod osoba na trojnoj Imunosupresivnoj terapiji* potrebno je obustaviti antiproliferativni lijek CellCept. Bolesnici na dvojnoj imunosupresivnoj terapiji** najčešće su bez steroida pa se preporučuje antiproliferativni lijek (CellCept) zamijeni niskom dozom steroida: 6 mg Dexamethasona (9,10)

Smanjivanje doze inhibitora kalcijneurina ovisi o početnim simptomima infekcije kao i ostalim lijekovima primjenjenim u terapiji COVID-19. Preporuča se održavati ciljnu vrijednost vršne koncentracije inhibitora proliferacijskih signala takrolimusa- (Takrolimus, Advagraft) oko 3 mg/ml, a ciklosporina oko 50 ng/ml/ uz pažljivo praćenje. (9,10) Po izlasku iz kritičnog stanja preporuča se postupno vraćati imunosupresivnu terapiju kao pri liječenju citomegalovirusnih (CMV) pneumonija.

U teškim oblicima infekcije preporuča se ukidanje i antiproliferativnog lijeka i inhibitora kalcijneurina (individualan pristup) (10).

Kod akutnog odbacivanja presatka ne preporuča se anti deplecijska terapija radi mogućeg pojačanja infekcije i značajnije lošeg ishoda. Nisu potvrđeni učinci povećanja doze kortikosteroida u tim situacijama(11).

Radi održavanja adekvatnih doza imunosupresiva bitno je znati interakcije pojedinih lijekova za liječenje COVID-19 sa imunosupresivima. Unatoč potencijalnim komplikacijama zbog angiotenzin konvertaze 2 (ACE2) kao receptora za ulaz SARS-COV-2 u stanicu postojao je strah upotrebe ACE inhibitora pri COVID-19 infekcijama, ali radi ostalih bitnih učinaka na hipertenziju i smanjenje kardiovaskularne smrtnosti za sada se preporuča njihova upotreba s pri standardnim indikacijama (12).

U praćenju liječenja imunokompromitiranih pacijenata potrebne su redovne dnevne kontrole elektrolita: K, Na, Cl, Ca, P, ureje, kreatinina uz svakodnevno mjerenje diureze, unosa tekućine i razmatranje općeg kliničkog statusa tlaka, pulsa, saturacije kisika. U slučaju akutne renalne insuficijencije ili pogoršanja općeg stanja bolesnika konzultacija nefrologa radi hemodijalize.

*Trojna terapija:

Mikofenolatmofetil (MMF) - CellCept–antiproliferativni lijek i

Inhibitori kalcineurina (Ciklosporini, Tacrolimus, Advagraft)

Kortikosteroidi

** Dvojna terapija:

Inhibitori kalcineurina (Ciklosporini, Tacrolimus, Advagraft)

Kortikosteroidi (Dexamethason) 6 mg

Literatura:

1. Behrens EM, Koretzky GA. Review: cytokine storm syndrome: looking toward the precision medicine era. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69(6):1135–1143.
2. Bašić-Jukić N, Jurić I, Furić-Čunko V, Katalinić L. Praćenje i liječenje bolesnika s transplantiranim bubregom tijekom COVID-19 pandemije. *Medicus* 2020;29(2):255-259.
3. Huang C, Wang Y, Li X i sur. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;359:497-506. DOI:10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
4. Gleeson SE, Formica RN, Marin EP. Outpatient Management of the Kidney Transplant Recipient during the SARS-CoV-2 Virus Pandemic. *Clin J Am Soc Nephrol* 2020;15:892-5. DOI:10.2215/CJN.04510420.
5. Fernandez-Ruiz M, Andres A, Loinaz C i sur. COVID-19 in solid organ transplantation recipients; A single-center case series from Spain. *Am J Transplant* 2020;20:1849-58. DOI:10.1111/ajt.15929.
6. Alberici F, Delbarba E, Manenti C i sur. A single center observational study of the clinical characteristics and short-term outcome of 20 kidney transplant patients admitted for SARS-CoV-2 pneumonia. *Kidney Int* 2020;97:1083-8. DOI:10.1016/j.kint.2020.04.002.
7. COVID-19 News and Information. Dostupno na: <https://www.era-edta.org/en/covid-19-news> and information. Datum pristupa: 23.7.2020.

8. Hrvatsko društvo za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju Hrvatskog liječničkog zbora (HDNDT). Dostupno na: <https://www.hdndt.org> Datum pristupa: 23.7.2020.
9. Willicombe M, Thomas D, McAdoo S.COVID-19 and Calcineurin Inhibitors: Should They Get Left Out in The Storm?.J Am Soc Nephrol 2020;31:1145-6.DOI:10.1681/ASN.2020030348.
10. Johnson KM, Belfer JJ, Peterson GR, Bolekins MR, Dumkow LE. Managing COVID19 in Renal Transplant recipients; A Review of Recent Literature and Case Supporting Corticosteroid-sparingImmunosuppression.Pharmacotherapy2020;40:517-24.DOI:10.1002/phar.2410.
11. Russell CD, Millar JR, Baillie JK. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. Lancet 2020;395:473-5.DOI:10.1016/S0140-6736(20)30317-2.
12. Talreja H,Tan J, Dawes M I sur. A consensus statement on the use of angiotensin converting enzyme inhibitor in relation to COVID-19 (corona virus disease 2019).N Z Med J 2020;133:85-87.

7.Hematološki i onkološki poremećaji

Preporuke za liječenje hematoloških bolesnika tijekom COVID -19 infekcije

Hrvoje Holik¹, Ivana Vučinić Ljubičić¹, Stjepan Kovačević¹, Božena Coha¹

¹Odjel za hematologiju i onkologiju, Opća bolnica "Dr. Josip Benčević" Slavonski Brod

Prema dostupnim podacima iz literature bolesnici s malignim bolestima imaju jednaku šansu oboljeti od COVID-19 kao i zdrava populacija. To je vjerojatno stoga što i jedna i druga populacija do početka pandemije nisu bili izloženi COVID-19.

Ipak postoji populacija koja je pod većim rizikom a specifičan rizik predstavlja leukopenija, snižena vrijednost imunoglobulina i dugotrajna imunosupresija. Smrtnost bolesnika oboljelih od COVID-19 s hematološkom zloćudnom bolesti se kreće oko 30%. Dob bolesnika je značajan faktor rizika, tako da stariji od 60 godina imaju smrtnost oko 47% dok mlađi od 18 godina oko 4%. Prema dostupnim podacima smrtnost se nije značajno razlikovala kod bolesnika koji su bili liječeni u odnosu na one koji nisu bili liječeni¹⁻⁵.

Najbitnije pitanje a ujedno i najteže za odgovoriti koja se terapija treba odgoditi a koja nastaviti kod bolesnika s hematološkim zloćudnim bolestima kada obole od COVID-19. Općenito bolesnici kod kojih je terapijom postignuta dobra kontrola hematološke bolesti imaju manje infektivnih komplikacija. Aktivnu malignu bolest potrebno je liječiti jer ukoliko se ne liječi povećava se vjerojatnost infektivnih komplikacija kao i komplikacija same bolesti što u konačnici može dovesti do smrtnog ishoda. To je svakako potrebno imati u vidu ukoliko je poznato da su neHodgkinovi limfomi izlječivi u 60-70% slučajeva, Hodgkinov limfom u 90% a da je očekivano preživljenje bolesnika s transplantabilnim multiplim mijelomom oko 10 godina.

Kod bolesnika koji su asimptomatski preporuča se nastavak kronične terapije poput primjene inhibitora tirozinkinaze za liječenje kronične mijeloične leukemije. Ne preporuča se profilaktički prekinuti s terapijom jer prekid iste može dovesti do pogoršanja hematološke bolesti. Također nagli prekid terapije poput ruksolitiniba koji se primjenjuje kod liječenja mijelofibroze i policitemije rubre vere može imati katastrofalan učinak na povratak simptoma mijeloproliferativne bolesti. No postoji terapija koja uzrokuje citopenije (limfopeniju) što je onda faktor rizika za lošiji ishod COVID-19. Takva je primjerice terapija usmjerena na B limfocite, poput antiCD20 monoklonskih protutijela koji se koriste za liječenje limfoproliferativnih bolesti⁸.

Hemofilija – potrebno je smanjiti broj posjeta centru gdje se bolesnik kontrolira kako bi se smanjila vjerojatnost infekcije. Elektivni kirurški zahvati bi se trebali odgoditi dok se ne poboljša pandemijska situacija. Nema razloga u promjeni dosadašnjeg načina liječenja bolesnika sa hemofilijom, preporuča se nastavak terapije kao i prije pandemije.

Ukoliko je bolesnik hospitaliziran zbog COVID-19 mišljenje je nekih kliničara kako bi se trebala davati profilaktička terapija da bi se održavala veća koncentracija faktora zgrušavanja što bi bila mjera opreza za smanjenje rizika krvarenja u pluća⁸.

Multiplimijelom – savjetuje se primjena trojne terapije (lenalidomid, deksametazon, bortezomib) a nakon postignutog odgovora terapija održavanja lenalidomidom i deksametazonom uz dodatak bortezomiba za bolesnike s visokim rizikom. Kada je moguće liječiti bolesnike s peroralnim protokolima. Bolesnici koji su predviđeni za liječenje transplantacijom krvotvornih matičnih stanica trebaju se liječiti istom.

Ukoliko su bolesnici asimptomatski za COVID-19 infekciju a nemaju značajnih simptoma multiplogmijeloma (primjerice akutno bubrežno zatajenje, hiperkalcemija, koštana bolest, teška anemija) nakon 14 dana prekida terapije mogu se nastaviti liječiti. Ukoliko su asimptomatski za COVID-19 a imaju značajne simptome multiplogmijeloma potreban je nastavak liječenja multiplogmijeloma⁶⁻⁹.

Agresivni neHodgkinovi limfomi – potrebno je liječiti bolesnike protokolima koji su primjenjivani i prije pandemije kako bi se postigao željeni kurativni učinak. Savjetuje se profilaktička primjena granulocitnih faktora rasta za bolesnike s umjerenim i visokim rizikom febrilne neutropenije. U slučajevima COVID-19 infekcije potrebno je odgoditi početak liječenja dok je prisutan virus kada god je to moguće. Ukoliko su bolesnici asimptomatski za COVID-19 infekciju potreban je pažljivi nadzor takvih bolesnika i ukoliko je moguće privremeno prekinuti već započetu terapiju, sve ovisno o individualnoj situaciji. Kada bolesnik koji se liječi razvije simptome COVID-19 infekcije, liječenje treba prekinuti^{8,9}.

Indolentni neHodgkinovi limfomi – životno ugrožavajuće situacije su rijetke ali se mogu pojaviti (primjerice kompresija vitalnih organa, hiperviskoznost, zahvaćanje središnjeg moždanog sustava) pa je stoga potrebno pažljivo procijeniti početak liječenja za svakog bolesnika posebno; da li mu je potrebno trenutno ili se s liječenjem može pričekati. Preporuča se modifikacija kemoterapijskih protokola kako bi se smanjila imunosupresija i smanjila potreba za dodatnim pregledima. Preporuča se upotreba granulocitnih faktora rasta kako bi se smanjio rizik pojave neutropenije. U slučajevima COVID-19 infekcije potrebno je odgoditi početak liječenja dok je prisutan virus. Ukoliko su bolesnici asimptomatski za COVID-19 infekciju potrebno je

pažljivi nadzor takvih bolesnika i ukoliko je moguće privremeno prekinuti već započetu terapiju. Kada bolesnik koji se liječi razvije simptome COVID-19 infekcije, liječenje treba prekinuti osim kod bolesnika koji se liječe BTK (Bruton tirozin kinaza) inhibitorima (ibrutinib)^{8,9}.

Hodgkinov limfom – potreban je balans u primjeni visoko učinkovitih mijelosupresivnih protokola u odnosu na rizik infekcije COVID-19. Kada je moguće koristiti se telefonskim i telemedicinskim kontrolnim pregledima. Preporuča se profilaktička primjena granulocitnih faktora rasta kako bi se smanjio rizik neutropenije. U slučajevima COVID-19 infekcije potrebno je odgoditi početak liječenja dok je prisutan virus kada god je to moguće. Ukoliko su bolesnici asimptomatski za COVID-19 infekciju potrebno je pažljivi nadzor takvih bolesnika i ukoliko je moguće privremeno prekinuti već započetu terapiju, sve ovisno o individualnoj situaciji. Kada bolesnik koji se liječi razvije simptome COVID-19 infekcije, liječenje treba prekinuti^{8,9}.

Kronična limfocitna leukemija – kada je moguće preporuča se odgoditi početak liječenja te ukoliko je moguće ne koristiti monoklonska protutijela (rituksimab, obinutuzumab) te venetoklaks jer su potrebni dodatni klinički pregledi i hospitalizacije. Kod bolesnika s COVID-19 infekcijom uglavnom se nastavlja liječenje s BTK inhibitorima (postoje radovi koji ukazuju na pozitivan učinak i na COVID-19) dok se privremeno prekida terapija venetoklaksom⁸.

Kronične mijeloproliferativne neoplazme (Ph-) – potrebno je liječiti bolesnike, uključujući i primjenu citoreduktivne terapije kao i prije pojave COVID-19 pandemije. Ukoliko bolesnici razviju COVID-19 infekciju nije potreban prekid njihove kronične terapije osim ako postoje interakcije s lijekovima koji se koriste za liječenje COVID-19 infekcije. Osobito je bitno ne prekidati s terapijom ruxsolutinibom zbog mogućih značajnih nuspojava nakon naglog prekida terapije⁸.

Kronična mijeloična leukemija – preporuča se nastavak terapije inhibitorim tirozinkinaze kod ne teških slučajeva COVID-19 infekcije. U slučajevima teških COVID-19 infekcija preporuča se individualna pristup bolesniku oko pitanja privremenog prekida terapije inhibitorim tirozinkinaze. Svi inhibitori tirozinkinaze

produljuju QTc interval pa je potreban oprez kod istovremene primjene s lijekovima za liječenje COVID-19⁸.

Akutna mijeloična leukemija – preporuča se kod COVID-19 pozitivnih asimptomatskih bolesnika započeti s planiranom indukcijskom terapijom. Kod simptomatskih bolesnika terapija se može odgoditi 7-14 dana ukoliko početak liječenja nije potreban trenutno. Kod primjene konsolidacijske terapije za bolesnike koji su u kompletnoj remisiji liječenje se može odgoditi do nestanka virusa. Liječenje alogenom transplantacijom krvotvornih matičnih stanica potrebno je odgoditi najmanje mjesec dana od negativnog nalaza kod prethodno COVID-19 pozitivnih bolesnika⁸.

Literatura:

1. Lee, Lennard Y WGault, Abigails, i sur. COVID-19 prevalence and mortality in patients with cancer and the effect of primary tumours ubty peand patient demographics: a prospective cohort study. *The Lancet Oncology*. 2020; Volume 21, Issue 10, 1309 - 1316. Published 2020 Aug 24. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30442-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30442-3)
2. Busch M, LM Katz, H Shan. Webinar: Update on the COVID-19 Coronavirus Outbreak: Blood Collection and Safety Implications. ISBT Education.
3. Bedford J, Enria D, Giesecke J i sur. WHO Strategic and Technical Advisory Group for Infectious Hazards. COVID-19: towards controlling of a pandemic. *Lancet*. 2020 Mar 17. pii: S0140-6736(20)30673-5.
4. Clift AK, Coupland CAC, Keogh RH, i sur. Living risk prediction algorithm (QCOVID) for risk of hospital admission and mortality from coronavirus 19 in adults: national derivation and validation cohort study. *BMJ*. 2020;371:m3731. Published 2020 Oct 20. doi:10.1136/bmj.m3731
5. Vijenthira A, Gong IY, Fox TA, Booth S, Cook G, Fattizzo B. Outcomes of patients with hematologic malignancies and COVID-19: a systematic review and meta-analysis of 3377 patients *Blood* (2020) 136 (25): 2881–2892. <https://doi.org/10.1182/blood.2020008824>
6. Terpos, E, Engelhardt, M., Cook, G. i sur. Management of patients with multiple myeloma in the era of COVID-19 pandemic: a consensus paper from the European Myeloma Network (EMN). *Leukemia* 34, 2000–2011 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41375-020-0876-z>
7. European Society for Medical Oncology. ILROG Emergency Guidelines for Radiation Therapy of Hematological Malignancies during the COVID-19 Pandemic.9. Dostupno na adresi: www.esmo.org/guidelines/cancer-patient-management-during-the-covid-19-pandemic. Datum pristupa: 15.12.2020.
8. The European Hematology Association. COVID-19 recommendations. Dostupno na adresi: <https://ehaweb.org/covid-19/covid-19-recommendations/recommendations-for-specific-hematologic-malignancies/>. Datum pristupa: 15.12.2020.

9. European Society for Medical Oncology. Cancer patient management. Dostupno na adresi: www.esmo.org/guidelines/cancer-patient-management-during-the-covid-19-pandemic. Datum pristupa: 15.12.2020.

Moguće onkološke komplikacije pri COVID-19 infekciji

Zvezdana Borić¹, Anamarija Kovač Peić¹, M. Kršan¹, I. Ljubičić Vučinić¹, B. Coha¹

¹Odjel za hematologiju i onkologiju, Opća bolnica "Dr. Josip Benčević" Slavonski Brod

Zloćudni tumori mogu izrokovati niz životno ugrožavajućih stanja koji zahtjevaju hitno postavljanje dijagnoze kao i liječenje. Pri istovremenom oboljevanju od COVID-19 infekcije potreban individualizirani pristup uz primjenu općih načela liječenja (1). Onkološke komplikacije mogu biti i posljedica postojanja i komplikacija same maligne bolesti ili posljedica različitih terapijskih postupaka. Potrebno je razmotriti uznapredovalosti i prognozu zloćudne bolesti, komorbiditete, godine bolesnika, kao i opće stanje – (eng. Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG status)(1-6).

FEBRILNA NEUTROPENIJA

Febrilna neutropenija se definira temperaturom iznad 38.3 C u jednom mjerenju ili 38.0 u dva mjerenja s razmakom od sat vremena uz razinu neutrofila manju od 0.5 ug ili 1.0 ug uz očekivani pad na 0.5 tijekom 48 sati .

10-50 % bolesnika sa solidnim tumorima ima mogućnost razviti temperaturu udruženu s neutropenijom tijekom jednog ili više kemoterapijskih ciklusa. Stupanj i trajanje neutropenije korelira s rizikom nastanka teških komplikacija infekcije.

Prema težini može biti blaga s razinom neutrofila 1000-1500ug, srednje teška s razinom neutrofila 500-1000 ug te teška s razinom neutrofila 500 ug.

Nastanak febrilne neutropenije ovisan je o primjenjenom kemoterapijskom protokolu, starosnoj dobi bolesnika, proširenosti bolesti , ranijoj epizodi febrilne neutropenije (FN) , mukozitisu , lošem općem stanju , kardiovaskularnim bolestima.

U eri pandemije racionalna je primjena profilakse čimbenicima rasta i kod protokola s manjim rizikom od razvoja febrilnog stanja s neutropenijom. Time se smanjuje rizik potencijalnih komplikacija i potrebe za hitnim zbrinjavanjem bolesnika. Preporuča se i izbjegavanje hospitalizacije febrilnih bolesnika s neutropenijom koji su klinički stabilni i bez značajnih čimbenika rizika te ambulantno provođenje liječenja (1,2).

DIJAGNOSTIČKI POSTUPAK:

anamnestički podaci (vrsta kemoterapije, ranija profilaktična uporaba antibiotika, primjena kortikosteroida, kirurški postupci, alergije ..) klinički pregled pacijenta i traženje potencijalnog uzroka infekcije (simptomi i znakovi infekcije u neutropeničnogpacijena mogu biti minorni naročito kod pacijenata koji su primali kortikosteroide te starijih bolesnika)

-Lab. nalazi:Kompletna krvna slika(KKS), diferencijalna krvna slika , jetrena i bubrežna funkcija,C reaktivni protein(CRP), koagulacijski testovi, hemokultura (HK) iz periferne krvi te centralni venski kateter (CVK) ako je postavljen,urin, urinokultura, sputum, stolica na enteropatogene bakterije (u slučaju sumnje na infekciju ovih sijela). U slučaju kožnih lezija aspiracija, biopsija ili obrisak istih.

provjera mjesta insercije CVK

Rendgen (RTG) srca i pluća

-dodatna obrada u slučaju prolongirane neutropenije i febriliteta

LIJEČENJE:

Pacijenti s febrilnom neutropenijom i niskim rizikom komplikacija liječe se najčešće u kućnim uvjetima oralnim antimikrobnim lijekovima.

Pacijenti s visokim rizikom za nastabnak komplikacija zahtjevaju hospitalizaciju s pažljivim praćenjem, uz upotrebu antibiotika širokog spektra na temelju najvjerojatnijeg uzročnika. Preporuča se nastavak terapije empirijski do dolaska izolata a potom prema antibiogramu(1).

Hospitalizacija se preporuča: kod pacijenta s dubokom neutropenijom apsolutni broj neutrofila(eng. Absolute neutrophil count,ANC) $100/\text{mm}^3$, kod hemodinamski

nestabilnih pacijenata, oboljelih s oralnim ili gastrointestinalnim mukozitisom, gastrointestinalnim tegobama –mučninom, povraćanjem, proljevom, promjenama mentalnog ili neurološkog statusa, infekcijom intravakularnog katetera, kroničnom plućnom bolesti, hipoksemijom, novonastalim plućnim infiltratima, hepatalnom insuficijencijom definiranom kao porast transaminaze >5x od normale te renalnom insuficijencijom definiranom s klirensom kreatinina <30 ml /min.(1,2,3).

Izbor antibiotika: cefepim 2 gr iv / 8 h ,ceftazidim 2 gr iv /8h ,piperacin/tazobactam 4.5 gr iv /8h ,meropenem 1 gr iv / 8 h

Primjena granulocitnog faktora rasta (eng.Granulocyte-colony stimulating factor,GCSF) je indicirana u pojedinačnim slučajevima radi skraćivanja perioda neutropenije i primjenjuje se u dozi 5 ug /kg 1x dnevno sc do maksimalno 14 dana ili dok ANC ne poraste na 10000/mm³ (kontraindiciran u određenim hematološkim bolestima te ako je profilaktično primjenjenpegeliranifilgrastim (1,2,3).

SINDROM GORNJE ŠUPLJE VENE :

Predstavlja skup simptoma nastalih zbog opstrukcije venske i limfne drenaže u gornjem dijelu grudnog koša, glave, vrata i gornjih ekstremiteta. Najčešće je posljedica malignih bolesti kao što su tumori pluća, limfomi te metastatski tumori medijastinuma no moguće je da se isti javlja i uz nemaligna oboljenja.

KLINIČKA SLIKA:

Klinička slika je ovisna o brzini nastanka opstrukcije a dominira otok lica, vrata, ruku, eritem, cijanoza, dispneja, ortopneja, kašalj, distenzijajugularnih vena, disfagija, promjene mentalnog stanja, stridorozno disanje

DIJAGNOSTIČKI POSTUPAK:

- Anamnestički podaci
- klinički pregled: otok lica, vrata I ruku, cijanoza, pletora, rinoreja, laringealni otok, dilatacija vena vrata I prsnog koša, stridorozno disanje, promjena mentalnog statusa
- RTG srca I pluća

- MSCT prsišta
- CT venografija

LIJEČENJE:

Primjena općih mjera – postavljanje pacijenta u polusjedećipolažaj, oksigenoterapija, primjena kortikosteroida i diuretika je učestala unatoč nejasnom učinku (1,2).

Anksiolitici i morfij se mogu koristiti u inicijalnoj fazi suportivnog zbrinjavanja. Postavljanje endovaskularnog stenta u venu kavu superior dovodi do rapidnog olakšanja simptoma a indicirano je kod pacijenata s edemom mozga, laringealnim edemom te kod hemodinamske nestabilnosti. U slučaju poznate histološke dijagnoze primjenjuje se urgentna radioterapija ako se radi o radiosenzitivnom tumoru; kemoterapija u slučaju kemoosjetljivog tumora; kirurško liječenje u smislu resekcije tumora koja dovodi do dekompresije venskog sustava ali samo u visokoselekcioniranih pacijenata. Benefit antikoagulantne terapije nije potpuno jasan, svakako indiciran uz dokaz intraluminalnog tromba (3,4,5)

SINDROM LIZE TUMORA:

Stanje koje nastaje kao poslijedicanaglog razaranja velikog broja tumorskih stanica i rasapa velike količine unutarstaničnog sadržaja u cijelokupnu cirkulaciju.

Učestalije se javlja kod liječenja hematoloških maligniteta dok je iznimno rijedak tijekom liječenja solidnih tumora. Prevenirira se intenzivnom hidracijom pacijenta te primjenom alopurinola u slučajevima kada očekujemo mogućnost nastanka ovog sindroma.

KLINIČKA SLIKA:

mučnina, povraćanje, edem, kongestivnozatajanje srca, srčane aritmije (asistolija, VT / VF), konvulzije, grčevi u mišićima, tetanija, sinkopa. Sindrom je karakteriziran hiperuricemijom, hiperkalemijom, hiperfosfatemijom, hipokalcemijom i često oligurijom

DIJAGNOSTIČKI POSTUPAK:

LABORATOIJSKI NALAZI: urična kiselina, kalij, natrij, kalcij, fosfati , urea, kreatinin,

LIJEČENJE: kontinuirano monitoriranje pacijenta, intenzivna hidracija s održanjem diureze 2000 ml /dan, liječenje elektrolitnog dizbalansa (vidjeti liječenje simptomatske hiperkalijemije, hipokalcemije, hiperfosfatemije) te eventualno hemodijaliza u slučaju teške hiperkalemije (>7 mmol/l), hiperkalcemije ili hipofosfatemije, anurije ili oligurije bez hipovolemije te preopterećenja vodom s hemodinamskom reperkusijom (3,4,5,6).

SINDROM KOMPRESIJE KRALJEŽNIČNE MOŽDINE (SCC):

Nastaje kao posljedica primarnog ili metastatskog procesa u kralježnicu. Rana dijagnoza uz ranu intervenciju smanjuje mogućnost trajnog neurološkog deficita u vidu paraplegije i inkontinencije. Najčešće se javlja kod bolesnika s poznatim karcinomom ali može biti inicijalna manifestacija maligne bolesti naročito kod karcinoma pluća, multiplog mijeloma, Non Hodgkin (NH) limfoma, karcinoma nepoznatog primarnog sjela te karcinoma prostate. Incidencija ovog sindroma je oko 5% u populaciji bolesnika s malignim oboljenjem.

KLINIČKA SLIKA:

Bolovi u kralježnici koji se mogu javljati i nekoliko mjeseci ranije, slabost mišića, gubitak osjeta distalno od mjesta kompresije, parestezija, disfunkcija mokraćnog mjehura i debelog crijeva. Neurološki deficit napreduje do ireverzibilne paralize.

DIJAGNOZA: Snimanje magnetskom rezonancijom (eng. Magnetic resonance imaging, MRI) koju treba učiniti odmah, pri samoj sumnji na SCC zbog visoke specifičnosti i senzitivnosti (>90 %), RTG kralježnice, CT kralježnice, pozitronska emisijska tomografija (PET-CT) su manje korisne za dokaz SCC.

LIJEČENJE:

Kortikosteroidi se upotrebljavaju kao početna terapija u većine pacijenata s ciljem redukcije inflamacije te edema a pokazuju i antitumorsku aktivnost u nekim tipovima tumora kao limfomima, leukemijama, karcinomu dojke i prostate. Za sada nema konsenzusa koja je optimalna početna doza kao i doza održavanja.

Visoka doza kortikosteroida 96 mg iv. dexametazona, potom 24 mg tijekom 3 dana a potom smanjenje doze tijekom 10 dana preporuča se za pacijente s paraparezom ili paraplegijom .

Niske doze kortikosteroida 10 mg iv. Dexametazona početno, potom 16 mg /dan se preporučaju kod bolesnika s bolovima i malom neurološkom simptomatologijom.

-kirurški postupci s ciljem dekompresije kralježnice u selekcioniranih pacijenata

- radioterapija

-kemoterapija /hormonska terapija kod kemoosjetljivih i hormonski osjetljivih tumora (5,6)

HIPERKALCEMIJA:

Hiperkalcemija je učestala metabolička komplikacija solidnih i hematoloških neoplazmi. Učestalije se javlja kod karcinoma dojke, multiplogmijeloma, sitnostaničnog karcinoma pluća, karcinoma bubrega.

KLINIČKA SLIKA:

mučnina, povraćanje, slabost mišića, konstipacija, anoreksija, apatija, halucinacije, poremećaji svijesti različitog stupnja, poremećaji srčanog ritma

DIJAGNOZA: LABORATORIJSKI NALAZI: ureea, kreatinin , ukupni kalcij , ionizirani kalcija u plazmi

LIJEČENJE:

-adekvatna hidracija primjenom fiziološke otopine s ciljem povećanja izlučivanja kalcija urinom , 1-2 L kroz 2-4 sata

-fursemid 20-40 mg iv / 2-4 sata s održavanjem diureze oko 250 ml /sat .

-bifosfonati - pamindronat 60-90 mg iv. u jednoj dozi s ponovnom aplikacijom nakon 7 dana, zolendronska kiselina 4 mg iv . Primjena bifosfonata isključivo nakon adekvatne hidracije, održane diureze te pada vrijednosti uree i kreatinina.

-denosumab 120 mg sc u slučajevima refraktornosti na bifosfonate te narušene bubrežne funkcije

-kacitonin im ili sc 4-8 ij /kg /12 h (ograničena uporaba kod malignih bolesnika zbog slabe učinkovitosti i kratkog djelovanja te nuspojava)

kortikosteroid- prednison (samo kod tumora koji su osjetljivi na kortikosteroidu terapiju) u dozama 15- 100 mg /dan prednisona ovisno o tipu tumora (5,6).

-hemodijaliza

Navedena stanja je bitno je na vrijeme prepoznati te konzultirati liječnika onkologa.

Doze lijekova su podložne korekciji ovisno o stanju bolesnika te komorbiditetima te se korigiraju prema vodećem liječniku.(1)

Literatura:

1. European Society for Medical Oncology. Cancer patient management. Dostupno na adresi:www.esmo.org/guidelines/cancer-patient-management-during-the-covid-19-pandemic. Datum pristupa: 10.1.2021.
2. Klustersky J, de Naurois J, Rolston K, Rapoport B, Maschmeyer G, Aapro M, i sur. ESMO Guidelines Committee. Management of febrile neutropenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol.* 2016 Sep;27(suppl 5):v111-v118. doi: 10.1093/annonc/mdw325. PMID: 27664247.
3. Wikipedia. Oncological emergencies, Oncology for medical students. Dostupno na adresi:wiki.cancer.org.au. Datum pristupa: 15.12.2020.
4. Straka C, Ying J, Kong FM, Willey CD, Kaminski J, Kim DW. Review of evolving etiologies, implications and treatment strategies for the superior vena cava syndrome. *Springerplus.* 2016 Feb 29;5:229. doi: 10.1186/s40064-016-1900-7. PMID: 27026923; PMCID: PMC4771672.
5. Pleština S, Dobrila-Dintrinjana R, Pleština S. Hitna stanja u onkologiji. *Medicina Fluminiensis.* 2015;51:3.
6. ESMO. Handbook of oncological emergencies. 2. izd. Pula: Mariano Provencio; 2016.

8. Upotreba vitamina D kod COVID-19 oboljelih

Blaženka Miškić^{1,2*}, Vesna Ćosić^{2*}, Nataša Moser¹, Sidbela Zukanović¹, Maja Jurić Samardžić¹, Gorana Pavković¹

¹Odjel za gastroenterologiju, endokrinologiju i dijabetes OB“ Dr Josip Benčević „SI. Brod

²Fakultet za dentalnu medicinu i Zdravstvo, Sveučilište JJStrossmayera Osijek, Osijek

*Equal contributed

Literatura pokazuje značajnu deficijenciju vitamina D u općoj populaciji(1).

Od ranije potvrđen imunomodulacijski odgovor vitamina D preko vitamin D receptora (VDR) na T i B limfocitima u različitim kroničnim i autoimunim bolestima(2), kao i modulacija aktivnosti reninsko angiotenzinskog sustava (3,4) može imati važnu ulogu u oboljevanju i preživljenju pri COVID-19 infekciji, najvjerojatnije prevencijom citokinske oluje. Serumska razina $25(\text{OH})\text{D} \geq 40 \text{ ng/mL}$ smanjuje pojavnost i ozbiljnost COVID-19 infekcije.(5)

Preporuke o terapiji vitaminom D

1. dana dolaska na odjel nakon određivanja razine vitamina D u serumu dati D-vital 25000 ij (ampula za oralnu primjenu). Istu terapiju ponoviti tijekom 3. i 6. dana liječenja. Istu terapiju s 25000 ij D vitamina oralno nastaviti slijedećih 14 dana 3x tjedno, ukoliko serumske razine vitamina D nisu za 20% > od gornje referentne vrijednosti laboratorija. Tijekom 1. mjeseca po COVID-19 infekciji nastaviti kroz 1 mjesec davati 2x tjedno po 1 amp D vitala 25 000 ij. Slijedeća 3 mjeseca davati 1 amp. tjedno. Kontrola vitamina D nakon 2 mjeseci, pp. i ranije ovisno izmjerenoj početnoj i kontrolnoj laboratorijskoj vrijednosti $25(\text{OH})\text{D}$. Nakon toga se preporuča 3 mjeseca 1 amp tjedno. Kontrola serumske razine $25(\text{OH})\text{D}$ nakon 6 mjeseci.

U slučaju upotrebe drugih preparata poželjna početna doza 5000-6000 ij /d prvih 15 dana, nakon toga 3300 do 3500 ij tijekom slijedeća 3 mjeseca; uz iste načine laboratorijskog praćenja. [1-16.]

Poželjno je znati razinu vitamina D zbog orijentacije i prognoze bolesti. Ako ju nije moguće izmjeriti odmah po prijemu, prva kontrola vitamina D uz propisanu terapiju nakon 1 mjeseca. Za veće korekcije doze D vitamina konzultirati endokrinologa.

Literatura:

1. Holick MF .The vitamin D deficiency pandemic: Approaches for diagnosis, treatment and prevention. Rev Endocr Metab Disord. 2017 Jun;18(2):153-165. doi: 10.1007/s11154-017-9424-1.

2. Gruber-Bzura BM. Vitamin D and Influenza-Prevention or Therapy? *International journal of molecular sciences*. 2018;19(8). Epub 2018/08/18. pmid:30115864.
3. Gheblawi M, Wang K, Viveiros A, Nguyen Q, Zhong J-C, Turner AJ, i sur. Angiotensin-Converting Enzyme 2: SARS-CoV-2 Receptor and Regulator of the Renin-Angiotensin System: Celebrating the 20th Anniversary of the Discovery of ACE2. *Circulation research*. 2020;126(10):1456–74. pmid:32264791
4. Lau FH, Majumder R, Torabi R, Saeg F, Hoffman R, Cirillo JD, i sur. Vitamin D insufficiency is prevalent in severe COVID-19. *MedRxiv*. 2020;doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.24.20075838>
5. Marik PE, Kory P, Varon J. Does vitamin D status impact mortality from SARS-CoV-2 infection?. *Med Drug Discov*. 2020;6:100041. doi:10.1016/j.medidd.2020.100041.
6. Maghbooli Z, Sahraian MA, Ebrahimi M, Pazoki M, Kafan S, Tabriz HM, i sur. Vitamin D sufficiency, a serum 25-hydroxyvitamin D at least 30 ng/mL reduced risk for adverse clinical outcomes in patients with COVID-19 infection. *PLoS One*. 2020 Sep 25;15(9):e0239799. doi: 10.1371/journal.pone.0239799. PMID: 32976513; PMCID: PMC7518605.
7. Eastern Virginia Medical School. COVID-19. Dostupno na stranici: https://www.evms.edu/covid-19/medical_information_resources/. Datum pristupa: 15.12.2020.