

Domen Kulovec^{1*}, Naneta Legan Kokol^{2*}, Sara Maraž^{3*}, Matjaž Jereb^{4*}

Prvi in drugi val koronavirusne bolezni 2019 v Sloveniji: epidemiologija, klinična slika, zapleti in zdravljenje na oddelku intenzivnega zdravljenja

The First and Second Wave of Coronavirus Infectious Disease-19 in Slovenia: Epidemiology, Clinical Presentation, Complications and Treatment in the Intensive Care Unit

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: SARS-CoV-2, epidemiologija, patofiziologija, intenzivno zdravljenje, zapleti, OIZ

Koronavirusna bolezen 2019 (angl. *coronavirus disease-19*, COVID-19) je nalezljiva virusna okužba dihal, povzročena z novim koronavirusom tipa 2, in se najpogosteje kaže z vročino, kašljem in utrujenostjo. Ob težjem poteku lahko vidimo raznoliko klinično sliko. Pri večini bolnikov so prizadeta dihalna, kjer virus povzroči pljučnico ali sindrom akutne dihalne stiske, lahko pa vpliva tudi na delovanje srčno-žilnega sistema, na funkcijo strjevanja krvi, na živčevje ali ledvice. Nevarnost predstavlja tudi pojav t. i. tihe hipoksemije. Bolniki z najtežjim potekom so sprejeti na oddelk intenzivnega zdravljenja, kjer so zdravljeni simptomatsko. Poteka bolezni pri posameznem bolniku še ne moremo napovedati z zadostno zanesljivostjo, prav tako še vedno potrebujemo tudi uspešno vzročno zdravljenje. Avtorji podrobneje predstavljamo klinično sliko COVID-19, epidemiološko sliko v Sloveniji med prvim in drugim valom epidemije, zaplete bolezni in dejavnike, ki vplivajo na njen izid, ter zdravljenje COVID-19 na oddelku intenzivnega zdravljenja.

ABSTRACT

KEY WORDS: SARS-CoV-2, epidemiology, pathophysiology, intensive care, complications, ICU

The coronavirus disease-19 (COVID-19) is an infectious disease of the respiratory tract, caused by the novel coronavirus type 2, with fever, cough and fatigue as the most common symptoms. Severe forms of the disease can have a diverse clinical presentation. The

* Avtorji si delijo mesto prvega avtorja.

¹ Domen Kulovec, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; domen.kulovec@outlook.com

² Naneta Legan Kokol, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; naneta.legan@gmail.com

³ Sara Maraž, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; sara.maraz.11@gmail.com

⁴ Izr. prof. dr. Matjaž Jereb, dr. med., Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Klinični center, Japljeva 2, 1000 Ljubljana; Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; matjaz.jereb@kclj.si

respiratory tract is affected most commonly, where COVID-19 can present with pneumonia or acute respiratory distress syndrome, followed by complications of the cardiovascular, coagulation and nervous system, or the kidneys. The so called silent hypoxemia also poses a special danger. Patients with the most severe forms of COVID-19 are admitted to the intensive care unit, where they receive mostly supportive therapy. The need for a more reliable prognosis of the course of the disease and, especially, for an effective causative treatment still remains. The authors present the clinical manifestations of COVID-19, the epidemiological data in Slovenia, complications of the disease and factors that affect its outcome, as well as treatment in the intensive care unit.

UVOD

Koronavirusna bolezen 2019 (angl. *coronavirus disease-19*, COVID-19) je nalezljiva virusna okužba dihal, povzročena s koronavirusom hudega akutnega respiratornega sindroma tipa 2 (angl. *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*, SARS-CoV-2).

Koronavirusi so pozitivno polarni RNA-virusi. Do danes je odkritih sedem koronavirusov, ki lahko okužijo ljudi. Povzročajo predvsem boleznih dihal in so odgovorni za 5–10 % vseh akutnih primerov tovrstnih obolenj (1). Okužbe ne puščajo dolgotrajne odpornosti, zato se lahko z istim virusom okužimo in zbolimo večkrat na sezono (2, 3). Večina koronavirusov povzroča prehlade ali druga obolenja zgornjih dihalnih poti, pri imunsko oslabeledih ali starejših se bolezen lahko razširi tudi na spodnje dihalne poti. V družino koronavirusov spadata tudi koronavirus hudega akutnega respiratornega sindroma tipa 1 (angl. *severe acute respiratory syndrome coronavirus 1*, SARS-CoV-1) in koronavirus bližnjevzhodnega respiratornega sindroma (angl. *Middle East respiratory syndrome coronavirus 1*, MERS-CoV), ki v nasprotju z ostalimi povzročata raznoliko klinično sliko s prizadetostjo dihalnega in drugih sistemov (1). SARS-CoV-1 se je prvič pojavil leta 2002, epidemija pa se je nadaljevala v leto 2003. Skupno je virus okužil okoli 8.100 ljudi v 29 različnih državah in povzročil 774 smrti – smrtnost je bila ocenjena na 10 % (1, 4). MERS-CoV je bil odkrit v Savdski Arabiji leta 2012 in je še

vedno prisoten med ljudmi – do maja 2021 je okužil 2.574 ljudi, 886 jih je umrlo. Smrtnost MERS-CoV je 35 % (1, 4, 5).

SARS-CoV-2 spada v družino β -koronavirusov. V premer meri 60–140 nm (1). Tako kot za SARS-CoV-1 in MERS-CoV so primarni gostitelji virusa med drugim netopirji, iz katerih se je bolezen domnevno prenesla na ljudi (4). SARS-CoV-2 se prenaša kapljično in z neposrednim stikom, ob daljši izpostavitvi aerosolu tudi preko zraka. Osnovno pomnoževalno število, ki nam pove, koliko zdravih oseb okuži en oboleli, je po ocenah 2,2, se pa z novimi različicami virusa to število viša (1). Virus lahko povzroča brezsimptomno okužbo, blago, zmerno, hudo ali kritično obliko bolezni, pod slednjo spada sindrom akutne dihalne stiske (angl. *acute respiratory distress syndrome*, ARDS) s pridruženimi zapleti (6).

EPIDEMIOLOŠKA SLIKA

SARS-CoV-2 je do julija 2021 okužil nad 182 milijonov ljudi in povzročil nad 3,9 milijona smrti. Več kot 168 milijonov ljudi je po bolezni že okrevalo, cepljenih je bilo skoraj 3 milijarde ljudi (7, 8).

Bolezen se je začela v Wuhanu na Kitajskem, kjer so decembra 2019 zabeležili visok porast primerov pljučnic. Zdravstvena komisija občine Wuhan je o dogodkih 31. decembra obvestila kitajski Center za obvladovanje in preprečevanje bolezni (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) in Svetovno zdravstveno organizacijo (SZO).

7. januarja 2020 je bil kot povzročitelj prepoznani nov virus, takrat imenovan »novi koronavirus« in kasneje preimenovan v SARS-CoV-2 (9). Z genetskimi analizami so ugotovili, da so verjeten izvor virusa netopirji, z mutacijo pa je postal kužen tudi za ljudi (1).

Prvi primer okužbe izven Kitajske se je pojavil na Tajskem, in sicer 13. januarja 2020 (10). Virus se je kmalu razširil še na druge celine; ameriško celino je COVID-19 dosegel 20. januarja, prvi primer v Evropi je bil odkrit v Franciji 24. januarja (7, 11). 13. marca je SZO razglasila pandemijo (12). V tabeli 1 so zapisani pomembni datumi v širjenju COVID-19 s Kitajske po svetu in do Slovenije.

Prvi primer okužbe v Sloveniji smo zabeležili 4. marca 2020, na oddelek za intenzivno zdravljenje (OIZ) je bil prvi bolnik sprejet 10. marca 2020. Skupno se je od začetka razglasitve prve epidemije 12. marca 2020 do preklica druge epidemije 15. junija 2021 na OIZ zdravilo 2.628 bolnikov, smrtnost je bila okoli 28 % oz. po podatkih iz COVID-19 poročila OIZ Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana (UKC LJ) 31 % v prvem in 25,9 % v drugem valu (13).

Prvi val epidemije je trajal od pojavnosti bolezni v Sloveniji do 31. 5. 2020, drugi val od 1. 9. 2020 do 12. 3. 2021 in tretji val uradno od 12. 3. do 31. 8. 2021. Drugi in tretji val imata mnoge podobnosti. Pri obeh je že bilo skupinam z visokim tveganjem omogočeno cepljenje in delovanje vladnih ukrepov za zajezitev širjenja virusa je bilo v pol-

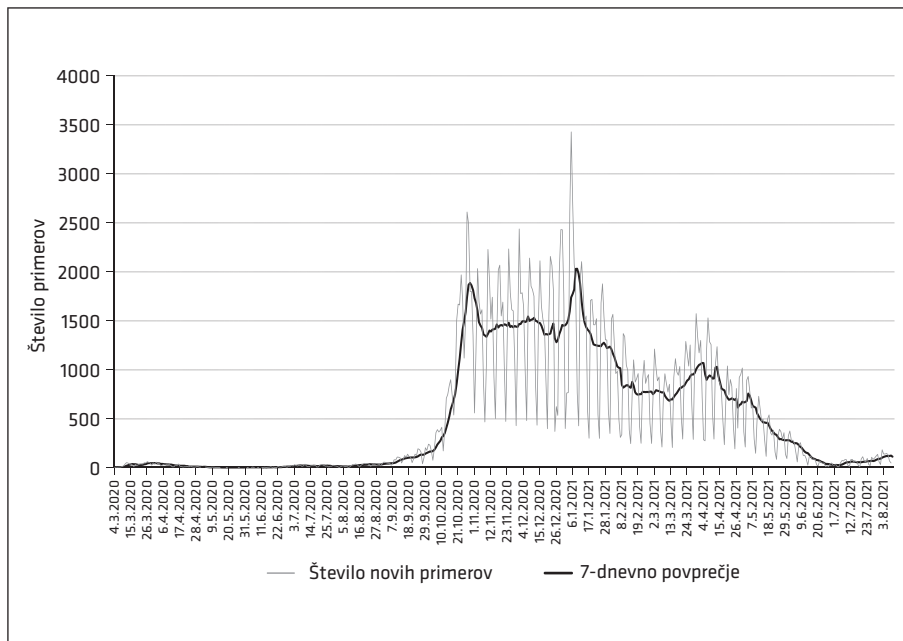
nem razmahu. Sledila sta si v kratkem času in število novih primerov se ni nikoli spustilo do ničle. Iz teh razlogov je težko ostro razmejiti oba valova med seboj. Zato bomo v tem članku pod pojmom »drugi val« pravzaprav zajeli tudi tretjega in ju obravnavali kot celoto.

Sliki 1 in 2 grafično prikazujeta epidemiološko sliko v Sloveniji. Na sliki 1 je prikazano število novih okužb od prvega zabeleženega primera v Sloveniji do konca drugega vala epidemije, na sliki 2 sedemdnevno povprečje števila sprejetih oseb v bolnišnice in na OIZ ter število smrti na OIZ zaradi COVID-19 (13). Poleti 2021, ob koncu tretjega vala, se je število novo okuženih zmanjševalo, kar lahko pripišemo predvsem vedno večjemu številu cepljenih ljudi, letnemu času in določenim ukrepom, ki so še vedno veljali v državi. Vse manj je bilo tudi sprejemov v bolnišnico in OIZ, zmanjševalo se je število smrti.

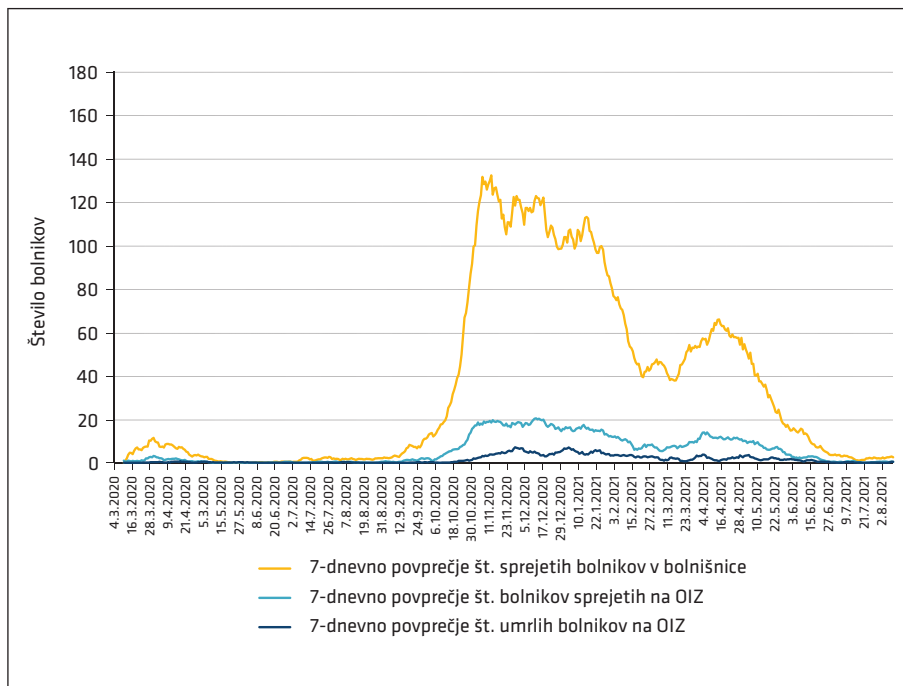
SARS-CoV-2 je nagnjen k spreminjanju svojega genoma, tako da se je med svojim širjenjem spremenil v več različic. Delijo se na različice, ki jim je smiselno slediti (angl. *variants of interest*, VOI), kjer večja nalezljivost, hujši potek ali/in večja odpornost na protitelesa in cepljenje še niso dokazani, ter na različice s tveganjem (angl. *variants of concern*, VOC), kjer dokazi za to že obstajajo. Med VOC spadajo naslednje različice: α (tudi B.1.1.7) se je pojavila v Združenem kraljestvu že septembra 2020. Je med 43 in 82 % bolj nalezljiva kot prvotna različica virusa, zato je bila poleti 2021 najpogostejša

Tabela 1. Datumi prvih primerov okužbe s koronavirusom hudega akutnega respiratornega sindroma tipa 2 (7, 11).

Kitajska, kasneje ugotovljen domnevni prvi primer	17. 11. 2019
Kitajska, prvi pozitivni primer, ugotovljen s hitrim testom	11. 1. 2020
Prvi primer izven Kitajske – Tajska	13. 1. 2020
Prvi primer izven Azije – ZDA	20. 1. 2020
Prvi primer v Evropi – Francija	24. 1. 2020
Slovenija	4. 3. 2020



Slika 1. Prikaz sedemdnevnega povprečja števila novo okuženih (13).



Slika 2. Sedemdnevno povprečje števila sprejemov v bolnišnico in na oddelek za intenzivno zdravljenje ter umrlih na oddelku za intenzivno zdravljenje zaradi koronavirusne bolezni 2019 (13). OIZ – oddelek za intenzivno zdravljenje.

različica v Združenem kraljestvu, razširila se je tudi drugod po svetu. Različica β (tudi B.1.351) se je oktobra 2020 pojavila v Južni Afriki in imela tudi zvečano nalezljivost. Različica γ (tudi P.1) se je pojavila v Braziliji decembra 2020, δ (tudi B.1.617.2) je bila v istem času najdena v Indiji. Različica Δ se je naprej razvila v tri različice – AY.1, AY.2 in AY.3, znane tudi kot δ plus. Med VOI spadajo še ζ , κ , ι , η , λ , θ in 20A (1, 14). V Sloveniji so prisotne že vse različice VOC, njihova pojavnost je povezana tudi z letnim časom; poleti, v času potovanja, je možnost vnosa novih različic virusa v državo višja.

KLINIČNA SLIKA Simptomi in laboratorijske značilnosti

Inkubacijska doba je navadno med tremi in sedmimi dnevi, lahko do dva tedna (1). Najpogostejši klinični simptomi COVID-19 so vročina, kašelj in utrujenost. Med pogostimi simptomi so še bolečine v mišicah, nastajanje izmečka v dihalnih poteh, dispneja, bolečine v prsnem košu in mraženje (15, 16). Okvirno pogostost pojavljanja simpto-

mov in odstopanj v laboratorijskih kazalcih predstavljamo v tabeli 2 in 3 (15, 17).

Prevalenca posameznih simptomov se med raziskavami precej razlikuje, vendar velika večina kot najpogostejše simptome omenja kašelj, vročino in utrujenost.

Posebnost bolezn je, da ima mnogo bolnikov okvaro voha in/ali okusa, kar se lahko kaže celo s popolno odsotnostjo obojega, torej z anozmijo in agevzijo. Prevalenca tovrstnih simptomov se med raziskavami razlikuje. Okvaro voha ugotavljajo v 52–75 %, okvaro okusa v 43–82 %, popolno odsotnost voha in/ali okusa redkeje – približno v 15 % (18–22). Pogosteje se pojavljata pri ženskah. Lahko sta prva simptoma okužbe (18–21).

Vzrok za anozmijo in agevzijo še ni znan, a obstaja več hipotez. Vzrok za okvaro voha bi lahko bila poškodba vohalnega epitelija ali celo vohalnega bulbosa zaradi vdora in pomnoževanja SARS-CoV-2. Druga možnost je vezava virusa na encim angiotenzinske konvertaze 2 (angl. *angiotensin-converting enzyme 2*, ACE2) na površini podpornih epitelnih celic in posledično njihova okvara oz. sprememba delovanja. Lahko bi šlo tudi za okvaro žilnih pericitov

Tabela 2. Prizak pogostosti pojavljanja bolezenskih simptomov (15).

Simptomi	Pogostost pojavljanja (%)
Vročina	78
Suh kašelj	58
Utrujenost	31
Nastajanje izmečka	25
Dispneja	23
Mrzlica	18
Bolečine v mišicah	17
Glavobol	13
Bolečine v žrelu	12
Driska	10
Slabost in bruhanje	10 (6 in 4)
Izcedek iz nosu	8
Bolečine v prsnem košu	7

Tabela 3. Prikaz pogostosti pojavljanja bolezenskih laboratorijskih nenormalnosti (17). CRP – C-reaktivna beljakovina (angl. *C reactive protein*), LDH – laktatna dehidrogenaza, PCT – prokalcitonin (angl. *procalcitonin*).

Laboratorijski kazalci	Pogostost pojavljanja (%)	
	normalni	
Levkociti	normalni	64,7
	znižani	23,5
	zvišani	9,9
Limfopenija		47,6
↑ CRP		65,9
↑ LDH		49,4
Nenormalni jetrni testi		26,4
↑ D-dimer		20,4
↑ PCT		16,7

v nosni sluznici, kar posredno spremeni delovanje vohalnih živčnih celic ali povzroči smrt določenega števila teh celic ob visokih koncentracijah interleukina (IL) 6. Kot možen vzrok anozmije raziskave prav tako navajajo z vnetjem povezane mehanizme, ki povzročajo lokalno otekanje sluznice in posledično motnjo v pretoku zraka v okolici čutnih celic.

Kot razlog za okvaro okusa se prav tako omenja vezava virusa na ACE2 v ustni sluznici, kar povzroči bodisi okvaro teh celic bodisi preko zavore teh receptorjev spremeni celično delovanje po za zdaj neznanem mehanizmu. Nekateri raziskovalci domnevajo, da okvara okusa nastane sekundarno kot posledica okvare voha, a to ne razloži, zakaj se pri nekaterih bolnikih pojavi okvara okusa samostojno in, po določenih virih, celo v večjem številu kot okvara voha. Kot možna tarča so bili omenjeni tudi receptorji za sialično kislino, ki se nahajajo v ustni sluznici. SARS-CoV-2 jih zasede in s tem zviša okušalni prag (22–24).

Slikovna diagnostika

Rentgenska slika prsnega koša pokaže spremembe, značilne za atipično pljučnico. Vidimo intersticijski infiltrat, kasneje v poteku bolezni lahko pride v alveolarni tip (25). Posebnost je, da se infiltrati pojavijo obod-

no, po navadi obojestransko in večžariščno, s trajanjem bolezni se lahko razširijo središčno in postanejo razpršeni po celotnih pljučih (26). Na CT pljuč najdemo obojestranske infiltrate z videzom mlečnega stekla, najpogosteje bazalno in obodno ob poprsnici (26, 27). Infiltrate videza mlečnega stekla ugotavljajo v okoli 80 % (16).

Težji potek bolezni in sprejem na oddelek intenzivnega zdravljenja

Po kitajskih kriterijih je potek bolezni označen kot hud, če ima bolnik frekvenco dihanja $\geq 30/\text{min}$, nasičenost krvi s kisikom $\leq 93\%$, razmerje $P_aO_2/P_iO_2 \leq 300$ ali obseg pljučnih infiltratov $> 50\%$ v 24–48 urah. Kot kritično potekajoč je označen vsak primer, kjer pride do dihalne odpovedi, septičnega šoka ali večorganske odpovedi (9, 28). Delež COVID-19 bolnikov s hudim ali kritičnim potekom bolezni, ki so potrebovali zdravljenje na OIZ, je bil v prvem valu med 20 in 35 % (25, 29–32). V drugem valu je bil delež teh bolnikov med 7,2 in 14 % (31, 32).

S slabšim izidom so povezani: višja starost, moški spol, debelost, prisotnost dispneje, zvišano število levkocitov (še posebej nevtrofilcev), zvišane vrednosti sečnine, kreatinina, kreatin kinaze, troponina I, C-reaktivne beljakovine (angl. *C reactive protein*, CRP), laktatne dehidrogenaze

(LDH), D-dimera in IL-6 ter znižane vrednosti albumina, trombocitov, limfocitov in razmerja P_aO_2/FiO_2 (33, 34). Prisotnost trombocitopenije ali limfocitopenije pomeni okoli trikrat večje tveganje za težji potek bolezni oz. smrtni izid (35, 36). Razmerje P_aO_2/FiO_2 je ob nastopu blagega ARDS < 300 in > 200 mmHg, ob srednje težkem ARDS < 200 in > 100 mmHg, ko pade pod 100 mmHg, gre za hud ARDS (37).

Na izid vpliva tudi prisotnost pridruženih bolezni, kot so povišan krvni tlak, sladkorna bolezen, kronične pljučne bolezni, srčno-žilne, možganskožilne, jetrne in ledvične bolezni (33, 38, 39). Pomembna je tudi zasedenost OIZ – ob večji zasedenosti je smrtnost višja. Bravata in sodelavci v raziskavi na OIZ ugotavljajo, da je bilo tveganje za smrtni izid zdravljenja 94 % višje ob zasedenosti OIZ med 75 in 100 % kot ob zasedenosti, nižji od 25 % (40).

Delež bolnikov, zdravljenih na OIZ, se med državami razlikuje. Pri nas je delež bolnikov, zdravljenih na OIZ, v prvem valu okoli 4,9 % vseh okuženih in 19,6 % v bolnišnico sprejetih bolnikov, v drugem valu pa se je na OIZ zdravilo okoli 1 % vseh okuženih in 14,5 % v bolnišnico sprejetih bolnikov. Delež smrtnih primerov med kritično bolniki na OIZ je v Sloveniji okoli 26–28 %, če gledamo obdobje od razglasitve prve do preklica druge epidemije (13). V razvitem svetu se te številke gibljejo med 14 in 50 %. Avtorji opozarjajo, da se je smrtnost na OIZ med epidemijo zaradi novih pristopov in zgodnjega začetka zdravljenja znižala (31, 41–45).

Celotna smrtnost zaradi COVID-19 je bila v Sloveniji približno 1,84 %, kar je primerljivo z evropskim povprečjem, ki je 2 % (7).

PATOFIZIOLOGIJA ODZIVA NA KORONAVIRUS HUDEGA AKUTNEGA RESPIRATORNEGA SINDROMA TIPA 2

Poškodbe, ki jih povzroča SARS-CoV-2, so posledica same okužbe in intenzivnega vnetnega odziva gostitelja na virus (46).

Virus se po cepitvi površinske beljakovine bodice (angl. *spike*, S) s transmembransko serinsko proteinazo 2 (zapisuje jo gen *TMPRSS2*) veže na ACE2, ki se nahaja na epitelijskih celicah dihal, epiteliju alveolov, endotelnih celicah in pljučnih makrofagih. To pojasni pljučno lokalizacijo okužbe. Za vstop v celico je torej ključna prisotnost delujočih encimov transmembranske serinske proteinaze 2 in ACE2 na membrani gostiteljske celice (47). S-beljakovina je sestavljena iz podenote S1 in S2. Prvo tvori domena z aaminsko končnico in domena za vezavo na receptor (angl. *receptor-binding domain*). Slednja se veže na ACE2 in povzroči endocitozo SARS-CoV-2 viriona. Podenoto S2 tvorijo fuzijska beljakovina ter heptadni ponavljajoči se (angl. *heptad repeat*, HR) področji 1 in 2. Fuzijska beljakovina se vgradi v membrano gostitelja in omogoči spremembo konformacije podenote S2. Pride do zlitja membran ter sprostitve virusne RNA v citoplazmo gostiteljske celice (48).

SARS-CoV-2 v svojem ciklu podvojevanja povzroči poškodbo ali smrt okužene gostiteljske celice s procesom piroptoze, ki je sicer programirana oblika celične smrti, a spodbudi obsežen vnetni odgovor. Med piroptozo se iz vnetnih celic sprošča velika količina IL-1 β ter IL-18 (48, 49). Iz odmrlih celic se v okolico sproščajo virusna RNA in s poškodbo povezani molekularni vzorci (angl. *damage-associated molecular patterns*, DAMP), kot so ATP, DNA, oligomeri ASC (angl. *apoptosis-associated speck-like proteins containing a C-terminal caspase recruitment domain*). Te spojine povzročijo sproščanje provnetnih citokinov IL-6, interferona- γ , monocitne kemoatraktivne beljakovine 1 (angl. *monocyte chemoattractant protein-1*, MCP1) in interferon- γ sprožilne beljakovine 10 (angl. *inducible protein-10*, IP-10), ki privabijo na mesto okužbe predvsem monocite in limfocite T (48, 50). Odziv navadno omeji in odstrani okužbo. V primerih prekomernega imunskega odziva pri bolnikih s kritičnim potekom COVID-19 pride do citokinske

nevihte, ki prizadene celotna pljuča ali druge organe, kar lahko pripelje do večorganske odpovedi. Pri teh bolnikih so v plazmi izmerili višje koncentracije IL-2, IL-7, IL-10, granulocitne kolonije spodbujajočega dejavnika, IP-10, MCP1, makrofagne vnetne beljakovine 1 α ter dejavnika tumorske nekroze (49, 51). Te beljakovine privabljajo monocite, makrofage in limfocite T, ki še dodatno poslabšajo vnetje. Ustvari se provnetna pozitivna povratna zanka, ki vodi do poškodb tkiv. Vnetni dejavniki povečajo prepustnost kapilar, kar povzroči pljučni edem. Citokinska nevihta lahko vodi v večorgansko odpoved (48).

DEJAVNIKI, KI VPLIVAJO NA RAZPLET BOLEZNI

Kljub temu da starost ne vpliva na nastanek okužbe, je najpomembnejši dejavnik tveganja za težji potek bolezni. Epidemiološki podatki kažejo, da so osebe, starejše od 60 let, pogostejše sprejete na OIZ in pogostejše potrebujejo mehansko dihalno podporo. Bolezen ima večjo smrtnost pri starostnikih (46).

Verity in sodelavci so v raziskavi kitajskih podatkov prikazali, da je smrtnost v prvem valu epidemije v starostni skupini pod 60 let zaradi virusa 0,63 %, v starostni skupini vključno z in nad 60 let 5,96 %. V starostni skupini nad 80 let je smrtnost zaradi COVID-19 14,8 % in predstavlja 7,8 % vseh smrti zaradi okužbe (52).

Debelost, ki je opredeljena kot indeks telesne mase (ITM) ≥ 30 kg/m², je znan dejavnik tveganja za težji potek in zaplete bolezni. Kompaniyets in sodelavci v poročilu iz ZDA ugotavljajo, da je debelost dejavnik tveganja za sprejem v bolnišnico in smrt. Bolniki s povišano telesno maso imajo v primerjavi z bolniki s primerno telesno maso povišano relativno tveganje za sprejem v bolnišnico, sprejem na OIZ, smrt, potrebo po invazivnem mehanskem predihavanju (IMP) in smrt. Tveganje narašča z naraščanjem ITM (53).

Elliott in sodelavci ocenjujejo, da sta dejavnika, ki najbolj vplivata na smrtnost bolnikov s COVID-19, starost (razmerje obetov (angl. *odds ratio*, OR) 2,76 na standardno deviacijo [8,1 let]) in moški spol (OR 1,47) (54). Cho in sodelavci so poleg teh dognanj ugotovili še, da so pomembni dejavniki, ki vplivajo na smrtnost, povišan krvni tlak (OR 1,89), sladkorna bolezen (OR 2,2), kongestivno srčno popuščanje (OR 1,88), demenca (OR 1,91), kronična pljučna bolezen (OR 1,88), bolezn jeter (OR 1,55), ledvične bolezni (OR 4,95) in rakava obolenja (OR 1,88) (55).

Guzik in sodelavci v metaanalizi sedmih neodvisnih raziskav navajajo, da so moški bolj podvrženi zapletom in so v prvem valu predstavljali med 50 in 82 % vseh sprejetih v bolnišnico (56). Skoraj po vsem svetu je smrtnost med ženskami manjša v vseh starostnih skupinah, razen med bolniki, ki so starejši kot 80 let. Ahrenfeldt in sodelavci ugotavljajo, da relativno tveganje za smrt pri moških v Evropi znaša med 1,11 (Portugalska) in 1,54 (Francija). Razliko med spoloma pojasnjujejo s tem, da imajo moški drugačne družbene vloge ter življenjski slog (tvegani poklici, izpostavljenost škodljivim snovem, kajenje, uživanje alkohola ...) in več pridruženih bolezni, ki vplivajo na razplet bolezni, kot ženske (srčno-žilne bolezni, povišan krvni tlak, sladkorna bolezen, kronična pljučna bolezen). Vrednosti smrtnosti žensk in moških se zblížata po 80. letu starosti, saj do te starosti živijo le bolj zdravi moški (učinek preživetja) (57).

Karagiannidis in sodelavci ugotavljajo, da je slab napovedni dejavnik izida zdravljenja na OIZ tudi potreba po IMP, saj je smrtnost teh bolnikov okoli 50 %. Bolniki, ki se zdravijo na OIZ in ne potrebujejo IMP, imajo boljšo napoved izida bolezni, saj je njihova smrtnost med 10 in 38 % (31).

V tabeli 4 predstavljamo podatke o smrtnosti bolnikov s pridruženimi boleznimi, kot so jih zabeležili Elliott in sode-

Tabela 4. Pridružene bolezni umrlih bolnikov (54, 58–60).

	Kronična obolenja dihal (%)	Srčno-žilne bolezni (%)	Hipertenzija (%)	Sladkorna bolezen (%)	Maligna obolenja (%)	Debelost (%)
Elliott	32,68	47,06	61,66	24,84	23,53	38,70
Li	15	24	44	30	7	/
Ramos-Rincon	20,1	37,1	74,6	26,6	14,3	17,6
Estiri	21,6	41,8	81,0	35,3	17,8	/

lavci, Li in sodelavci, Ramos-Rincon in sodelavci ter Estiri in sodelavci (54, 58–60). Ugotovitve se med avtorji na mestih razlikujejo, a lahko opazimo, da je imelo veliko umrlih tudi srčno-žilne bolezni, povišan krvni tlak in/ali sladkorno bolezen.

Prizadetost pljuč in sindrom akutne dihalne stiske

ARDS je posledica akutnega vnetnega odziva na sistemski ravni, ki lahko prizadene pljuča posredno ali neposredno. Zgodnja eksudativna faza se kaže kot alveolarna poškodba s poškodbami epitelnih in endotelih celic. Kljub temu da COVID-19 prizadene tudi druge organe, najpogosteje poškoduje dihalna. Li in Ma ugotavljata, da ARDS nastopi pri 15,6–31 % vseh kritično bolnih (61).

Berlinski kriteriji opredeljujejo ARDS kot stanje, pri katerem je pljučna podajnost zmanjšana, bolnik pa je v hudi hipoksemiji. ARDS glede na Berlinske kriterije nastopi v enem tednu po znanem kliničnem dogodku ali poslabšanju kliničnega stanja (62). Normalna podajnost dihalnega sistema je 50–60 ml/cmH₂O. Bolniki z višjo ali nižjo stopnjo podajnosti doživijo hipoksemijo (63). V primeru COVID-19 je nastop ARDS glede na Berlinske kriterije zakasnen, saj nastopi po 8–12 dneh. Prav tako se ta bolezen razlikuje od navadne slike po tem, da je pljučna podajnost lahko rahlo znižana oz. normalna. To se odraža tudi s stanjem hipoksemije (61).

Gattinoni in sodelavci delijo bolnike ob sprejemu na dva tipa: ne-ARDS – tip 1 in

ARDS – tip 2. Pri prvem tipu imajo bolniki normalno pljučno podajnost z izolirano virusno pljučnico. Podajnost dihalnega sistema je nad 50 ml/cmH₂O in pljučni volumni so visoki. Hipoksemija nastane zaradi motenega uravnavanja pljučnega krvnega obtoka. Huda hipoksemija je torej posledica neujemanja predihavanja in prekrvavitve pljuč. V tip 2 se uvršča 20–30 % bolnikov na OIZ. Pri njih najdemo hudo hipoksemijo in podajnost dihalnega sistema pod 40 ml/cmH₂O, kar kaže na hud ARDS (63).

Srčno-žilni sistem

Virusne okužbe so povezane z motenim presnovnim delovanjem, vnetjem srčne mišice in aktivacijo simpatičnega vegetativnega živčevja. Vsi ti dejavniki lahko vodijo v motnje srčnega ritma. Liu in sodelavci navajajo, da je prisotna pri 16,7 % vseh bolnikov in pri 44 % vseh bolnikov, zdravljenih na OIZ. Motnje se izražajo kot atrijska fibrilacija, motnja prevajanja, prekatna tahikardija in prekatna fibrilacija (56, 64).

COVID-19 prizadene tudi srčno mišico in lahko povzroča srčno popuščanje. Dokaz poškodbe srčne mišice, kot je zvišana serumska koncentracija visoko specifičnega srčnega troponina I (angl. *cardiac troponin-I*, cTnI), so prve kitajske raziskave našle pri do osmini kritično bolnih. Guzik in sodelavci poročajo o 7,2 do 17 % akutni prizadetosti srčne mišice pri bolnikih v bolnišnici – bodisi v obliki akutnega vnetja srčne mišice ali poškodbe, ki je bila ishemične narave. Povišane ravni cTnI povezujejo

s povečano smrtnostjo (56). Labbé in sodelavci so v raziskavi bolnikov na OIZ odkrili znake poškodbe srčne mišice pri 57,6 % bolnikov (65). Nascimento in sodelavci so v brazilski raziskavi kritičnih bolnikov, sprejetih na OIZ, poškodbo srčne mišice dokazali v 36 % primerov (66).

Točnega vzroka nastanka vnetja srčne mišice pri COVID-19 ne poznamo, a obstaja več možnih razlag. Prav tako še ni znano, zakaj se lahko klinično kaže le kot blago nelagodje za prsnico in palpitacije ali kot fulminantna oblika bolezni. Opisane so prehodne spremembe na EKG, ki nakazujejo na poškodbo srčne mišice (56, 67). Vzroki za nastanek vnetja srčne mišice bi lahko bili: neposredna poškodba zaradi virusa SARS-CoV-2, saj celice srčne mišice v manjši količini izražajo ACE2; poškodbe zaradi citokinske nevihte; avtoimunska reakcija zaradi molekularne mimikrije ob predhodni izpostavitvi težkih verig miozina ob poškodbi srčnomišičnih celic in mikrotromboze, ki povzročajo ishemijo srčne mišice (56, 68, 69). Trenutno ni neposrednih dokazov, ki bi potrjevali, da virus SARS-CoV-2 okuži srčnomišične celice in povzroči njihovo poškodbo ter nekrozo (68). V prid avtoimunske teorije govori dejstvo, da se vnetje srčne mišice pojavi z zakasnitvijo (10–15 dni) po nastopu ostalih simptomov (70).

COVID-19 predstavlja tveganje za isemične zaplete, saj lahko sistemski vnetni odziv prispeva k destabilizaciji žilnih aterosklerotičnih plakov (56). Vzrok za hudo okvaro srčne mišice bi lahko bilo lokalno vnetje drobnih žil s prizadetostjo pericitov zaradi okužbe. To naj bi prispevalo k infarktu srčne mišice brez zapor koronarnih arterij (71).

Okužba s SARS-CoV-2 pogosto povzroči motnje strjevanja krvi, ki so posledica vnetnega odziva in motene endotelijske funkcije (72, 73). Connors in Levy ugotavljata, da je 46,4 % bolnikov s klinično sliko COVID-19 in potrjeno okužbo imelo povi-

šano serumsko raven D-dimera, pri čemer je bila raven pogosteje močno povišana pri kritično obolelih. Začetne motnje strjevanja krvi se poleg povišane ravni D-dimera kažejo še s povišanimi ravnmi razpadnih produktov fibrina/fibrinogena. Nenormalne vrednosti protrombinskega časa, delnega tromboplastinskega časa in znižane koncentracije trombocitov se na začetku bolezni pojavljajo redko (72).

Virus SARS-CoV-2 lahko okuži endotelijske celice in povzroči neposredne poškodbe endotelija. Vnetje endotelija se kaže kot povečanje endotelijskih celic, odstop celic od bazalne membrane in subendotelijska limfocitna infiltracija. Znaki vnetja endotelija, vnetnih celic, endotelijske apoptoze in nekroze so bili dokazani v pljučih, srcu, ledvicah, jetrih in tankem črevesju. Poškodbe žilne stene povzročijo izpostavljenost faktorja VIII in von Willenbrandovega faktorja, kar spodbuja nastanek motnje strjevanja krvi. Drobnost žilje poškoduje tudi aktivacija komplementa. Mikrotrombotični zapleti vodijo v globoke venske tromboze, pljučne embolije in kapi (74).

SARS-CoV-2 povzroča različne tromboembolične dogodke (TD) (75). Ackermann in sodelavci so izvedli obdukcije na umrlih zaradi COVID-19 in najdbe primerjali z ugotovitvami obdukcij na bolnikih, ki so umrli zaradi zapletov gripe (ARDS). Pri obojih so odkrili obširne alveolarne poškodbe in limfocitno infiltracijo ob žilah. Bolniki, ki so umrli zaradi COVID-19, so imeli hude endotelijske poškodbe, ki so bile posledica vdora virusa v celice ter poškodb endotelijskih membran. Prav tako so pri njih našli obširne žilne tromboze z mikroangiopatijo in zaprtjem svetlin alveolarnih kapilar (76). Lou in sodelavci so poleg teh dognanj z biopsijami in obdukcijami ugotovili še intersticijsko pljučno fibrozo, pljučne hemoragične infarkte in prekomerno nastajanje novih drobnih žil (77).

Malas in sodelavci v preglednem članku, ki vključuje 42 raziskav, ugotavljajo, da

je do venske trombembolije prišlo pri 21 % vseh bolnikov, sprejetih v bolnišnico, in 31 % bolnikov, sprejetih na OIZ. Globoko vensko trombozo so zabeležili pri 20 % vseh sprejetih v bolnišnico in 28 % bolnikov na OIZ. Pljučno embolijo je doživelo 13 % vseh sprejetih v bolnišnico in 19 % bolnikov na OIZ. Arterijska trombembolija je bila mnogo redkejša, saj sta jo doživela 2 % vseh sprejetih v bolnišnico in 5 % bolnikov na OIZ. Smrtnost med bolniki s trombembolijami je bila 23 %, med bolniki brez trombembolije 13 %. Avtorji zaključujejo, da so trombembolije pomemben dejavnik smrti pri bolnikih s COVID-19 (78).

Diseminirana intravaskularna koagulacija ni pogosta pri bolnikih s COVID-19, saj se, kot ugotavljajo Zhou in sodelavci, pojavlja pri 3 % bolnikov (79).

Al-Ani in sodelavci so v metaanalizi šestih raziskav s skupno 973 bolniki ugotovili, da je do ishemične možganske kapi zaradi arterijske tromboze prišlo v 3,5 % primerov (95-% interval zaupanja (angl. *confidence interval*, CI): 2,4–4,8) (75).

Navadni dejavniki, ki povečujejo možnost nastanka TD, so starost, rakava obolenja, imobilizacija, debelost, poškodbe, pretekli TD, nedavne operacije, kap in nosečnost. Dodatni dejavniki tveganja za nastanek TD, ki ogrožajo bolnike, zdravljene na OIZ, so odpoved dihal, ledvic ali srca, farmakološka sedacija, mehansko predihavanje, centralni venski kateter, uporaba vazopresornih zdravil in sepsa (80).

Ledvice

Prizadetost ledvic je pogosta pri bolnikih s COVID-19. Ob sprejemu v bolnišnico imajo bolniki navadno proteinurijo, v kasnejših fazah pri kritično bolnih pride do akutne ledvične odpovedi, ki kaže na težko potekajočo bolezen.

Na etiologijo nastanka ledvične bolezni pri obolelih s COVID-19 verjetno vpliva več dejavnikov. Hipovolemija pri sprejemu v bolnišnico je pogost sprožilec akutne odpovedi

ledvic (81). SARS-CoV-2 ima morda neposredni citopatski učinek na tkivo ledvice, kar podpira prisotnost dednine virusa v krvi in urinu bolnikov s COVID-19. SARS-CoV-2 se pri vstopu v celice veže na ACE2-receptorje, ki se v ledvicah izražajo v 100-krat večji količini kot v pljučih (81). Okužba ledvičnega tubulnega epitelija in podocitov preko ACE2-poti vodi v moteno delovanje mitohondrijev, akutno tubulno nekrozo, tvorbo beljakovin reabsorpcijskih vakuol, kolapsirajočo glomerulopatijo in prestopanje beljakovin v Bowmanovo ovojnico (82). Ledvično bolezen bi lahko povzročile tudi odlage imunskih kompleksov virusnih antigenov in specifičnih imunoloških efektorskih mehanizmov. Mikroskopski pregled vzorcev ledvic bolnikov, okuženih z virusom SARS-CoV-2, je sicer pokazal normalne glomerule in odsotnost elektronsko gostih odlag, kar ne podpira hipoteze o nastanku imunsko posredovanega glomerulonefritisa. Za poškodbo ledvic so morda odgovorni tudi virusno sproženi citokini in ostali posredniki, ki povzročijo citokinsko nevihto, ter limfopenija (81, 82). K nastanku akutne ledvične odpovedi prispevajo tudi rabdmioliza, sindrom aktivacije makrofagov ter nastanek mikroembolov in mikrotrromboz zaradi prekomernega strjevanja krvi in vnetja endotelija. K patogenezi nastanka ledvične bolezni lahko prispeva tudi kardiorrenalni sindrom, tj. značilna odpoved desnega prekata zaradi COVID-19 pljučnice, ki vodi v kongestijo in posledično akutno odpoved ledvic. Podobno moteno delovanje levega prekata zmanjša minutni volumen srca, kar vodi do padca srednjega arterijskega tlaka in zmanjšane prekrvavitve ledvic ter ostalih tkiv (82).

Tiha hipoksemija

Zaplet bolezni COVID-19 je lahko tudi t. i. tiha hipoksemija, pri kateri je nasičenost krvi s kisikom kritično znižana, bolnik pa kljub temu ne občuti dispneje. Razen pospešenega dihanja bolniki ne opazijo posebnosti. To

pogosto prikrije resnost bolnikovega stanja, ki zahteva nujno bolnišnično oskrbo, in ovira zgodnjo prepoznavo ogroženosti bolnikov v domači oskrbi (83, 84).

Dispneja je subjektiven občutek oteženega dihanja ali dušenja, do katerega pride na več načinov. Na dihalni center močno vpliva sprememba delnega tlaka CO_2 , saj že majhno zvišanje koncentracije CO_2 povzroči veliko povečanje minutnega dihalnega volumna. Znižano zasičenost krvi s kisikom zaznavajo karotidna telesa. Informacija se preko podaljšane hrbtenjače prenese v dihalni center in možgansko skorjo, kjer pride do doživljanja dispneje. Okvara na katerem koli mestu na tej poti povzroči izpad zaznave občutka težkega dihanja ali dušenja (85).

Mehanizem nastanka tihe hipoksemije še ni znan, a obstaja več možnih vzrokov, ki se najverjetneje prepletajo (83). Virus SARS-CoV-2 povzroči mitohondrijske poškodbe v karotidnih telescih in v steni pljučnih arterij. To povzroči zmanjšano zaznavanje hipoksemije in okvaro mehanizma hipoksične vazokonstrikcije (86). Ker virus poškoduje tudi pnevmocite tipa 2, prihaja do zmanjšane tvorbe surfaktanta v alveolih, kar privede do sesedanja alveolov in atelektaz. Ob zmanjšani hipoksični vazokonstrikciji pride do desno-levih spojev, zaradi katerih se deoksigenirana kri ne nasiči s kisikom (83). Možen vzrok za tiho hipoksemijo bi lahko bila tudi prevelika prekrvljenost predela pljuč, ki je bil poškodovan med COVID-19 (87).

Hipoksemija povzroči povišanje minutnega predihavanja, zaradi katerega se iz krvi izplavlja večja količina CO_2 . Ker je koncentracija tega ključni dražljaj za doživljanje dispneje, te v stanju hipokapnije ni (83).

KRITERIJI ZA SPREJEM NA ODDELEK INTENZIVNEGA ZDRAVLJENJA

Liao in sodelavci so pripravili zgodnji opozorilni točkovnik za okužene z virusom

SARS-CoV-2 (Early Warning Score for 2019-nCoV Infected Patients), v katerem za oceno stanja bolnika, možnih zapletov in potrebo po zdravljenju na OIZ upoštevajo starost, frekvenco dihanja, nasičenost krvi s kisikom, dodajanje kisika, sistolični krvni tlak, srčno frekvenco, stanje zavesti in telesno temperaturo (tabela 5) (88). Ta točkovnik je povzelo tudi Švicarsko združenje intenzivne medicine in določilo, da bolniki s seštevkom 0–4 točke potrebujejo bolnišnično zdravljenje brez dodatnega nadzora, bolniki s seštevkom 5–6 (ali 3 točke pri posameznem parametru) bolnišnično zdravljenje s spremljanjem vitalnih funkcij. Zdravljenje na OIZ priporočajo za bolnike s seštevkom nad 6 (89). Pri sprejemu bolnikov je treba upoštevati tudi razpoložljiva sredstva in zmožnosti posameznih OIZ.

Kljub temu da je potek bolezni manj ugoden pri starejšem prebivalstvu, Grasselli s sodelavci ugotavlja, da višja starost sama po sebi ni dejavnik tveganja za sprejem na OIZ, saj je srednja starost bolnikov, sprejetih na OIZ, enaka srednji starosti vseh bolnikov s COVID-19 v Italiji (63 let) (90).

Jain in Yuan v pregledni raziskavi s 1.813 bolniki s COVID-19 ugotavljata, da je pri bolnikih, sprejetih na OIZ, dispneja najpogostejši simptom z OR 6,55 (CI: 4,28–10,0) $p < 0,001$. Prevalenca dispneje je bila pri teh bolnikih 67,2%, pri bolnikih, ki niso bili zdravljeni na OIZ, le 10,2% (90, 91). Avtorja ugotavljata, da so napovedne pridružene bolezni pri bolnikih na OIZ kronična obstruktivna pljučna bolezen OR 17,8 (95% CI: 6,56–48,2) $p < 0,001$, srčno-žilna bolezen OR 4,44 (95% CI: 2,64–7,47) $p < 0,001$ in povišan krvni tlak OR 3,65 (95% CI: 2,22–5,99) $p < 0,001$ (91).

CDC poroča, da je srednja vrednost sprejema bolnika s kritičnim potekom COVID-19 na OIZ od začetka bolezni oz. simptomov med 8 in 10 dnevi. Ta časovni okvir približno sovпада z nastopom ARDS (8–12 dni od nastopa prvih simptomov) (92).

Tabela 5. Zgodnji opozorilni točkovnik za okužene s koronavirusom hudega akutnega respiratornega sindroma tipa 2 (88).

Parameter	3	2	1	0	1	2	3
Starost (leta)	/	/	7	< 65	7	7	≥ 65
Frekvenca dihanja (/min)	≤ 8	/	9-11	12-20	/	21-24	≥ 25
Nasičenost s kisikom (%)	≤ 91	92-93	94-95	≥ 96	/	/	/
Dodajanje kisika	/	da	/	ne	/	/	/
Sistolni krvni tlak (mmHg)	≤ 90	91-100	101-110	111-219	/	/	≥ 220
Srčna frekvenca (/min)	≤ 40	/	41-50	51-90	91-110	111-130	≥ 131
Stanje zavesti	/	/	/	normalna odzivnost	/	/	somnolenca, letargija, koma, zmedenost
Temperatura (°C)	≤ 35,0		35,1-36,0	36,1-38,0	38,1-39,0	≥ 39,1	

NAPOVED POTEKA IN IZIDA BOLEZNI ZDRAVLJENIH NA ODELKU INTENZIVNEGA ZDRAVLJENJA

Napoved izida boleznih na OIZ se med raziskavami razlikuje. Smrtnost bolnikov na OIZ se je med epidemijo zaradi novih pristopov nižala, kar so nekateri avtorji opazili že med svojimi raziskavami. Trenutno je smrtnost bolnikov s COVID-19, zdravljenih na OIZ, v razvitem svetu 20–40%. V tabeli 6 predstavljamo zbrane podatke Schmida in sodelavcev (kohortna raziskava 138 bolnišnic v Franciji, Belgiji in Švici), Oliveire in sodelavcev (raziskava 1.283 bolnikov, sprejetih na OIZ na Floridi), Changa in sodelavcev (metaanaliza 28 raziskav s skupno 12.437 bolniki), Haaseja in sodelavcev (raziskava 323 kritično bolnih danskih bolnikov), Larssna in sodelavcev (raziskava 260 kritično bolnih švedskih bolnikov), podatke za prvi in drugi val epidemije za Slovenijo z OIZ UKC LJ ter skupne slovenske podatke, pridobljene iz COVID-19 sledilnika za obdobje prvega in drugega vala epidemije (13, 93–97). V tabe-

li 6 so zaradi preglednosti zapisani le primki prvih avtorjev.

Izid zdravljenja z neinvazivnim in invazivnim predihavanjem ter zunajtelesno membransko oksigenacijo

Kljub spremembam v zdravljenju še vedno veliko kritično bolnih potrebuje mehansko predihavanje. Roedi in sodelavci v raziskavi, ki je vključila 223 kritično bolnih oseb v Nemčiji, ugotavljajo, da 75% bolnikov na OIZ potrebuje IMP, neinvazivno predihavanje 14% in 12% visokopretočno kisikovo nosno kanilo. Pri slednjih dveh skupinah se je stanje bolnikov v 81% poslabšalo do stopnje, ko so bolniki potrebovali IMP. Smrtnost bolnikov na IMP je bila 44% (splošna smrtnost bolnikov s COVID-19 na OIZ je bila 35%) (98). Več avtorjev navaja, da se je med epidemijo nižal delež bolnikov na OIZ, ki so potrebovali IMP. Karagiannidis in sodelavci ugotavljajo, da se je delež teh bolnikov s 64% v prvem valu znižal na 54% v drugem. To pripisujejo boljšim algoritmom za zdravljenje s kisikom pred potrebo

Tabela 6. Število bolnikov, sprejetih na oddelke intenzivnega zdravljenja, smrtnost teh bolnikov in dejavniki, ki so vplivali na smrtnost (13, 93–97). OIZ – oddelek za intenzivno zdravljenje, ARDS – sindrom akutne dihalne stiske (angl. *acute respiratory distress syndrome*), UKC LJ – Univerzitetni klinični center Ljubljana.

	Število bolnikov v raziskavi	Število bolnikov, sprejetih na OIZ	Delež umrlih na OIZ (%)	Dejavniki, ki so vplivali na smrtnost
Schmidt ^a	4.643	4.244	31	starost, sladkorna bolezen, debelost, hud potek ARDS
Oliveira	1.283	131	19,8	/
Chang	12.437	12.437	28,3	invazivno mehansko predihavanje, akutna poškodba ledvic, ARDS, starost > 60 let, moški spol, hipertenzija, sladkorna bolezen, srčno-žilne bolezni, debelost
Haase	323	323	37	moški spol, starost, kronične pljučne bolezni, trenutno rakavo obolenje, več pridruženih bolezni
Larsson	260	260	30,3	starost, sprejem iz urgentnega centra
UKC LJ 1. val	/	36	31	/
UKC LJ 2. in 3. val ^b	/	652	19,3	/
Slovenija 1. val	/	73	26	/
Slovenija 2. in 3. val ^b	/	2.769	25,9	/

^a Med trajanjem raziskave se je smrtnost znižala za 42 na 25 %.

^b Podatki iz poročila na OIZ UKC LJ 16. 6. 2021 ob 8.00.

po IMP in zgodnjem zdravljenju z deksametazonom. Smrtnost na OIZ se ni spremenila in je ostala nad 50 % (31). Tudi Contou in sodelavci so prišli do podobnih zaključkov, saj se je potreba po IMP z 88 znižala na 64 % ob statistično neznačilni spremembi smrtnosti (okoli 50 %). Ta opažanja razlagajo z zgodnjim zdravljenjem z glukokortikoidi (GK) (99).

Zunajtelesna membranska oksigenacija (angl. *extracorporeal membrane oxygenation*, ECMO) se v primerjavi z mehanskim predihavanjem uporablja razmeroma redko. Primerna je le za skrbno izbrane bolnike, sicer je ta oblika zdravljenja povezana z visoko smrtnostjo (100). Na začetku epidemije so kitajske raziskave poročale o nizkem preživetju bolnikov, zdravljenih z ECMO, saj je bila smrtnost 94,1 % (101). Savarimuthu in sodelavca so tedaj predvidevali, da je visoko

smrtnost lahko posledica nepravilne izbire bolnikov, nepravočasnega začetka zdravljenja ter navadnih zapletov bolezni in zdravljenja s to metodo (100).

Lorusso in sodelavci med epidemijo zbirajo podatke o bolnikih, zdravljenih z ECMO v Evropi in Izraelu. Do 14. septembra 2020 so v raziskavo vključili 1.531 bolnikov, pri katerih ugotavljajo vedno manjšo smrtnost. Ocenjujejo, da bolniki, ki so zdravljeni z ECMO zaradi dihalne ali srčne odpovedi, ki je nastopila kot posledica COVID-19, preživijo v 55 % primerov (102).

ZDRAVLJENJE BOLNIKOV S TEŽKIM POTEKOM

Med spoznavanjem bolezni COVID-19 se je že več pristopov in zdravilnih učinkovin izkazalo za neučinkovite. Trenutne smernice predvidevajo predvsem souporabo proti-

virusnih in protivnetnih zdravil. Na OIZ UKC Ljubljana v skladu s priporočili, objavljenimi raziskavami in izkušnjami za zdravljenje bolnikov s hudo ali kritično obliko COVID-19 uporabljajo remdesvir, tocilizumab, deksametazon in metilprednizolon.

Tocilizumab

Tocilizumab je rekombinantno monoklonsko protitelo, ki zavira membranske in proste receptorje za IL-6 ter tako zavira provnetno signalno pot. Navadno se ga uporablja za zdravljenje vnetnih bolezni, kot je revmatoidni artritis. Pri zdravljenju bolnikov s COVID-19, sploh pri sočasnem zdravljenju s kortikosteroidi, se je tocilizumab izkazal za učinkovito zdravilo, ki pomembno vpliva na razplet bolezni (103, 104).

To potrjujejo tudi podatki Abanija in sodelavcev v raziskavi RECOVERY s 4.116 odraslimi hipoksičnimi bolniki, sprejetimi v bolnišnico s COVID-19 in povišanimi vnetnimi parametri (CRP \geq 75 mg/L). Raziskava je vključevala bolnike, zdravljene s kisikom (z neinvazivnim zdravljenjem ali brez), ter bolnike na IMP. Bolniki, ki so bili zdravljeni tudi s tocilizumabom, so 7 % pogosteje zapustili bolnišnico v prvih 28 dneh zdravljenja in njihovo 28-dnevno preživetje je bilo 4 % boljše kot pri bolnikih z navadnim zdravljenjem. Bolnikom, ki niso bili na IMP in niso prejeli tocilizumaba, se je stanje 7 % pogosteje poslabšalo do te mere, da je bila uvedba IMP nujna (103).

Gordon in sodelavci so v raziskavi REMAP-CAP spremljali 865 odraslih kritično bolnih pacientov, zdravljenih na OIZ s kliničnim sumom na COVID-19 ali s potrjeno boleznijo, od katerih jih je 401 prejelo tudi tocilizumab ali sarilumab v prvih 24 urah po sprejemu na OIZ. V nadzorni skupini sta bila 402 bolnika. Bolnišnična smrtnost bolnikov, ki so poleg standardnega zdravljenja prejeli tudi zaviralec receptorjev IL-6, je bila 9 % nižja kot pri nadzorni skupini. Boljše je bilo tudi 90-dnevno preživetje ter čas do odpusta iz OIZ oz. bol-

nišnice. Učinki tocilizumaba in sarilumaba so bili med seboj primerljivi (104).

Zdravljenje s tocilizumabom je na OIZ UKC LJ indicirano pri bolnikih s pljučnico COVID-19, ki so bili sprejeti na OIZ zaradi poslabšanja COVID-19 in se njihova klinična slika hitro slabša, imajo povišane označevalce vnetja (CRP \geq 75 mg/L) in prejemajo sočasno kortikosteroide zaradi COVID-19 pljučnice s hipoksemijo. Pomembno je tudi, da bolezen traja najmanj od sedem do deset dni.

Zdravljenje s plazmo prebolewnikov

Zdravljenje s plazmo prebolewnikov je pasivna oblika imunizacije, pri kateri odvzamemo kri osebe, ki je prebolela okužbo s SARS-CoV-2. Določimo titer virus nevtralizirajočih protiteles in uporabimo serume, ki imajo dovolj visoke titre za potrebe zdravljenja. Tovrstno zdravljenje je že bilo uspešno uporabljeno pri sorodnih virusnih okužbah, leta 2003 med epidemijo SARS-CoV-1 in leta 2012 med epidemijo MERS-CoV (105).

Abani in sodelavci so v raziskavi, ki je vključevala 16.287 bolnikov, ugotovili, da zdravljenje s plazmo prebolewnikov nima pomembnega vpliva na 28-dnevno preživetje bolnikov ali na odpust iz bolnišnice v prvih 28 dneh zdravljenja. Žal se tovrstno zdravljenje ni izkazalo za učinkovito pri preprečevanju napredovanja bolezni do stopnje, ko bolniki potrebujejo mehansko predihavanje, ali smrti (106).

Na UKC LJ se zdravljenje s plazmo prebolewnikov uporablja le pri bolnikih, ki imajo oslabljen imunski odziv in nimajo protiteles proti SARS-CoV-2.

Deksametazon

Deksametazon je sintetični GK, ki ima protivnetne lastnosti in zavira imunski sistem. Ker je prekomeren vnetni odziv organizma na okužbo s SARS-CoV-2 med najpomembnejšimi patološkimi lastnostmi COVID-19,

je več raziskav preučevalo zaviralne učinke GK na imunski sistem (107).

Mehanizem delovanja GK pri zaviranju imunskega odziva lahko delimo na genski in negenski mehanizem. Genski mehanizem je odgovoren za večino učinkov in je posredovan s citoplazemskim glukokortikoidnim receptorjem (GKR). Po prenosu GK v celico in vezavi na GKR pride do vstopa v jedro, kjer kompleks zavre prepis genov, ki so vključeni v aktivacijo levkocitov in uravnavanje funkcije epitelnih, stromalnih in endotelnih celic. To se izraža kot zmanjšanje pro-vnetnih citokinov, kemokinov, adhezijskih molekul ter encimov, ki sodelujejo pri vnetju. Negenski učinek GK je hitrejši in posredovan s citoplazemskim ali membranskim GKR, ki zavira fosfolipazo A2 in posledično zmanjša sproščanje arahidonske kisline – prekursorske molekule za prostaglandine, levkotriene in trombocite aktivirajočega dejavnika (108).

Horby in sodelavci so v raziskavo RECOVERY zajeli 6.425 v bolnišnico sprejetih bolnikov s COVID-19, od katerih so 2.104 poleg navadnega zdravljenja prejeli še deksametazon. Bolnike so opazovali 28 dni. Smrtnost bolnikov, ki so bili na IMP in so prejeli deksametazon, je bila 12,1 % nižja kot pri nadzorni skupini. Prav tako je bila smrtnost nižja za 2,9 % pri bolnikih, ki so prejeli kisikovo zdravljenje brez IMP. Deksametazon ni vplival na preživetje bolnikov, ki niso potrebovali dihalne podpore. Bolniki, ki so prejeli deksametazon, so imeli krajši čas bivanja v bolnišnici, saj je bila srednja vrednost njihovega bivanja tam 12 dni, bolnikov z navadnim zdravljenjem pa 13 dni. Slednji bolniki so tudi pogosteje potrebovali stopnjevanje zdravljenja do IMP (razmerje tveganja 1,27) (109).

Tomazini in sodelavci so na skupini 299 bolnikov s srednjim ali težkim potekom ARDS opazovali vpliv zdravljenja z deksametazonom na 28-dnevno preživetje in potrebo po zdravljenju s pomočjo mehanske predihavanja. Bolniki, ki so bili dodat-

no zdravljeni z deksametazonom, so potrebovali mehansko predihavanje 2,6 dni pozneje kot bolniki, ki so prejeli le navadno zdravljenje. Tomazini in sodelavci v svoji raziskavi niso opazili vpliva deksametazona na preživetje v prvih 28 dneh zdravljenja (110).

Na UKC LJ so lahko z deksametazonom zdravljeni bolniki s COVID-19 pljučnico s hipoksemijo in bolniki po zdravljenju s kisikom ali drugimi oblikami podpore pri dihanju. Poleg preobčutljivosti na zdravilno učinkovino ali katero koli sestavino zdravila je kontraindikacija za zdravljenje z deksametazonom še neobvladana bakterijska ali glivna okužba.

Metilprednizolon

Metilprednizolon, tako kot deksametazon, spada med GK, zato ima podoben mehanizem delovanja.

Nelson in sodelavci so opravili raziskavo, ki je vključevala 117 bolnikov, ki so potrebovali mehansko predihavanje. 48 izmed njih jih je prejelo poleg navadnega zdravljenja tudi metilprednizolon. Bolniki, ki so prejeli metilprednizolon, so v primerjavi z nadzorno skupino med trajanjem raziskave potrebovali mehansko predihavanje manj časa, prav tako so imeli večjo možnost za ekstubacijo znotraj 28 dni zdravljenja. Metilprednizolon ni statistično značilno vplival na preživetje bolnikov (111).

Priporočila za zdravljenje COVID-19 na OIZ UKC LJ svetujejo pričetek uporabe metilprednizolona po sedmem dnevu od začetka bolezni pri bolnikih s kritično obliko bolezni. Zdravljenje z metilprednizolonom je kontraindicirano za bolnike z neobvladano glivno ali bakterijsko okužbo.

Remdesivir

Remdesivir je širokospektralno protivirusno zdravilo, ki zavira od RNA odvisno RNA-polimerazo in tako prepreči virusno podvojevanje. Učinkovina je bila razvita za zdravljenje okužb z virusom ebola, a se je

izkazalo, da *in vitro* učinkuje tudi proti več virusom družine koronavirusov (SARS-CoV-1, MERS-CoV, SARS-CoV-2 in koronavirusi netopirjev) (112, 113). Remdesivir se je v praksi izkazal kot zdravilo, ki nima statistično značilnega vpliva na zmanjšanje smrtnosti bolnikov s COVID-19, zato se je med epidemijo pojavil dvom o njegovi učinkovitosti (114, 115).

Pan in sodelavci so v raziskavi, ki je bila izvedena pod pokroviteljstvom SZO in je vključevala 11.330 bolnikov, od katerih jih je 2.750 prejelo tudi remdesivir, ugotovili, da remdesivir ne vpliva na preživetje bolnikov s COVID-19. Na podlagi teh rezultatov je SZO odsvetovala uporabo tega zdravila za zdravljenje COVID-19 (116).

Tudi Garibaldi in sodelavci niso opazili statistično značilnega vpliva na smrtnost, vendar opozarjajo, da imajo bolniki, ki prejemajo tudi remdesivir, v povprečju en dan krajši čas do kliničnega izboljšanja in krajši čas bivanja v bolnišnici. Ugotavljajo, da sočasno zdravljenje s kortikosteroidi prav tako ne vpliva na preživetje bolnikov (117).

Campbell in sodelavci ugotavljajo, da so za zdravljenje z remdesivirjem najprimernejši bolniki z velikim tveganjem za prekomerni vnetni odziv in tisti, ki so bili dia-

gnosticirani v zgodnjem obdobju bolezni (prvih desetih dneh) in potrebujejo zdravljenje s kisikom. Remdesivir skrajša čas do okrevanja in zmanjša tveganje za napredovanje bolezni (118).

Po priporočilih za zdravljenje COVID-19 na OIZ UKC LJ se bolniku uvede zdravljenje z remdesivirjem v prvih desetih dneh od pričetka bolezni in traja od pet do deset dni. Zdravljenje se ukine, če je ocena hitrosti glomerulne filtracije (oGF) < 30 ali če alanin aminotransferaza (ALT) poraste za več kot petkratnik začetne vrednosti oz. v primeru porasta ALT s pridruženimi znaki hepatitisa.

ZAKLJUČEK

Okužba z virusom SARS-CoV-2, ki povzroča COVID-19, predstavlja veliko tveganje za bolnike in zdravstvene sisteme po vsem svetu. Okužbe in zapleti se pojavljajo v vseh starostnih skupinah. Potek bolezni med posameznimi bolniki se razlikuje, saj je lahko popolnoma brezsimptomen ali izjemno hudo z usodnim izidom. Najbolj so ogroženi starejši in ljudje s pridruženimi boleznimi. Z odvijanjem pandemije odkrivamo nove patološke mehanizme bolezni in metode zdravljenja, a še vedno obstaja veliko neznank.

LITERATURA

1. Cascella M, Rajnik M, Cuomo A, et al. Features, evaluation and treatment coronavirus (COVID-19) [internet]. Treasure Island: StatPearls; c2020 [citirano 2021 Jun 13]. Dosegljivo na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32150360>
2. Cao WC, Liu W, Zhang PH, et al. Disappearance of antibodies to SARS-associated coronavirus after recovery. *N Engl J Med.* 2007; 357 (11): 1162-3.
3. Sariol A, Perlman S. Lessons for COVID-19 immunity from other coronavirus infections. *Immunity.* 2020; 53 (2): 248-63.
4. Lee PI, Hsueh PR. Emerging threats from zoonotic coronaviruses-from SARS and MERS to 2019-nCoV. *J Microbiol Immunol Infect.* 2020; 53 (3): 365-7.
5. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) [internet]. Ženeva: World Health Organization; c2019 [citirano 2021 Jun 13]. Dosegljivo na: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/middle-east-respiratory-syndrome-coronavirus-\(mers-cov\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/middle-east-respiratory-syndrome-coronavirus-(mers-cov))
6. Wang Y, Liu Y, Liu L, et al. Clinical outcomes in 55 patients with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 who were asymptomatic at hospital admission in Shenzhen, China. *J Infect Dis.* 2020; 221 (11): 1770-4.
7. WHO coronavirus (COVID-19) dashboard [internet]. Ženeva: World Health Organization; [citirano 2021 Jun 13]. Dosegljivo na: <https://covid19.who.int/>
8. COVID live - coronavirus statistics [internet]. Worldometers; [citirano 2021 Jun 13]. Dosegljivo na: <https://www.worldometers.info/coronavirus/>
9. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) - China, 2020. *China CDC Wkly.* 2020; 2 (8): 113-22.
10. Archived: WHO timeline - COVID-19 [internet]. Ženeva: World Health Organization; c2020 [citirano 2021 Aug 5]. Dosegljivo na: <https://www.who.int/news/item/27-04-2020-who-timeline--covid-19>
11. Stoeklin SB, Rolland P, Silue Y, et al. First cases of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in France: Surveillance, investigations and control measures, January 2020. *Euro surveill.* 2020; 25 (6): 2000094.
12. Lai S, Ruktanonchai NW, Zhou L, et al. Effect of non-pharmaceutical interventions to contain COVID-19 in China. *Nature.* 2020; 585 (7825): 410-3.
13. COVID-19 sledilnik [internet]. Ljubljana: COVID-19 sledilnik; c2020-2021 [citirano 2021 Jun 13]. Dosegljivo na: <https://covid-19.sledilnik.org/sl/stats>
14. SARS-CoV-2 variant classifications and definitions [internet]. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention; [citirano 2021 Aug 5]. Dosegljivo na: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/variants/variant-info.html#Interest>
15. Grant MC, Geoghegan L, Arbyn M, et al. The prevalence of symptoms in 24,410 adults infected by the novel coronavirus (SARS-CoV-2; COVID-19): A systematic review and meta-analysis of 148 studies from 9 countries. *PLoS One* [internet]. 2020 [citirano 2021 Aug 5]; 15 (6): e0234765. Dosegljivo na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32574165/>
16. COVID-19: Clinical features - UpToDate [internet]. Waltham: UpToDate; c2021 [citirano 2021 Aug 5]. Dosegljivo na: <https://www.uptodate.com/contents/covid-19-clinical-features#H1225108097>
17. Zhu J, Zhong Z, Ji P, et al. Clinicopathological characteristics of 8697 patients with COVID-19 in China: A meta-analysis. *Fam Med Community Heal* [internet]. 2020 [citirano 2021 Aug 5]; 8 (2): e000406. Dosegljivo na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32371463/>
18. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, De Siati DR, et al. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): A multicenter European study. *Eur Arch Otorhinolaryngol* [internet]. 2020 [citirano 2021 Jun 13]; 277 (8): 2251-61. Dosegljivo na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32253535/>
19. Passarelli PC, Lopez MA, Bonaviri GNM, et al. Taste and smell as chemosensory dysfunctions in COVID-19 infection. *Am J Dent* [internet]. 2020 [citirano 2021 Aug 5]; 33 (3): 135-7. Dosegljivo na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32470238>
20. Tong JY, Wong A, Zhu D, et al. The prevalence of olfactory and gustatory dysfunction in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2020; 163 (1): 3-11.
21. da Costa KVT, Carnaúba ATL, Rocha KW, et al. Olfactory and taste disorders in COVID-19: A systematic review. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2020. 86 (6): 781-92.
22. Lee Y, Min P, Lee S, et al. Prevalence and duration of acute loss of smell or taste in COVID-19 patients. *J Korean Med Sci.* 2020; 35 (18): e174.

23. Vaira LA, Salzano G, Fois AG, et al. Potential pathogenesis of ageusia and anosmia in COVID-19 patients. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2020; 10 (9): 1103–4.
24. Mastrangelo A, Bonato M, Cinque P. Smell and taste disorders in COVID-19: From pathogenesis to clinical features and outcomes. *Neurosci Lett.* 2021; 748: 135694.
25. Covid-19: Kaj je dobro, da ve vsak zdravnik. [internet]. Ljubljana: NIJZ; [citirano 2021 Aug 5]. Dosegljivo na: https://www.mf.uni-lj.si/application/files/3815/8714/7642/Covid-19_Tomazic_.1.pdf
26. Jacobi A, Chung M, Bernheim A, et al. Portable chest X-ray in coronavirus disease-19 (COVID-19): A pictorial review. *Clin Imaging.* 2020; 64: 35–42.
27. Revel MP, Parkar AP, Prosch H, et al. COVID-19 patients and the radiology department – advice from the European Society of Radiology (ESR) and the European Society of Thoracic Imaging (ESTI). *Eur Radiol.* 2020; 30 (9): 4903–9.
28. Bi Q, Wu Y, Mei S, et al. Epidemiology and transmission of COVID-19 in 391 cases and 1286 of their close contacts in Shenzhen, China: A retrospective cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2020; 20 (8): 911–9.
29. COVID-19: Management of the intubated adult [internet]. Waltham: UpToDate; c2021 [citirano 2021 Jun 13]. Dosegljivo na: <https://www.uptodate.com/contents/covid-19-critical-care-and-airway-management-issues>
30. Fried MW, Crawford JM, Mospan AR, et al. Patient characteristics and outcomes of 11 721 patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) hospitalized across the United States. *Clin Infect Dis.* 2021; 72 (10): e558–65.
31. Karagiannidis C, Windisch W, McAuley DF, et al. Major differences in ICU admissions during the first and second COVID-19 wave in Germany. *Lancet Respir Med.* 2021; 9 (5): e47.
32. Iftimie S, López-Azcona AF, Vallverdú I, et al. First and second waves of coronavirus disease-19: A comparative study in hospitalized patients in Reus, Spain. *PLoS One.* 2021; 16 (3): e0248029.
33. Martins-Filho PR, Santos Souza Tavares C, Santana Santos V. Factors associated with mortality in patients with COVID-19. A quantitative evidence synthesis of clinical and laboratory data. *Eur J Intern Med.* 2020; 76: 97–9.
34. Kermali M, Kaur Khalsa R, Pillai K, et al. The role of biomarkers in diagnosis of COVID-19 – a systematic review. *Life Sci.* 2020; 254: 117788.
35. Zong X, Gu Y, Yu H, et al. Thrombocytopenia is associated with COVID-19 severity and outcome: An updated meta-analysis of 5637 patients with multiple outcomes. *Lab Med.* 2021; 52 (1): 10–5.
36. Zhao Q, Meng M, Kumar R, et al. Lymphopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A systemic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis.* 2020; 96: 131–5.
37. WHO's categorisation of clinical syndroms associated with COVID-19 in adults [internet]. Ženeva: World Health Organization [citirano 2021 Aug 5]. Dosegljivo na: https://www.amomed.com/wp-content/uploads/2017/10/VAS059_0320INT_Clinical-Symptoms-of-COVID_A3_2.pdf
38. Yang J, Zheng Y, Gou X, et al. Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: A systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis.* 2020; 94: 91–5.
39. Hu Y, Sun J, Dai Z, et al. Prevalence and severity of corona virus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. *J Clin Virol.* 2020; 127: 104371.
40. Bravata DM, Perkins AJ, Myers LJ, et al. Association of intensive care unit patient load and demand with mortality rates in US department of veterans affairs hospitals during the COVID-19 pandemic. *J Am Med Assoc Netw Open.* 2021; 4 (1): e2034266.
41. Auld SC, Caridi-Scheible M, Blum JM, et al. ICU and ventilator mortality among critically ill adults with coronavirus disease 2019. *Crit Care Med.* 2020; 48 (9): e799–804.
42. Quah P, Li A, Phua J, et al. Mortality rates of patients with COVID-19 in the intensive care unit: A systematic review of the emerging literature. *Crit Care.* 2020; 24: 285.
43. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, et al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area. *J Am Med Assoc.* 2020; 323 (20): 2052–9.
44. ICNARC – Reports [internet]. London: Intensive care national audit & research centre (ICNARC) [citirano 2021 Jun 13]. Dosegljivo na: <https://www.icnarc.org/our-audit/audits/cmp/reports>
45. Ludwig M, Jacob J, Basedow F, et al. Clinical outcomes and characteristics of patients hospitalized for Influenza or COVID-19 in Germany. *Int J Infect Dis.* 2021; 103: 316–22.
46. Guan W, Ni Z, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020; 382 (18): 1708–20.
47. Jia HP, Look DC, Shi L, et al. ACE2 receptor expression and severe acute respiratory syndrome coronavirus infection depend on differentiation of human airway epithelia. *J Virol.* 2005; 79 (23): 14614–21.
48. Tay MZ, Poh CM, Rénia L, et al. The trinity of COVID-19: Immunity, inflammation and intervention. *Nat Rev Immunol.* 2020; 20: 363–74.

49. Jorgensen I, Miao EA. Pyroptotic cell death defends against intracellular pathogens. *Immunol Rev.* 2015; 265 (1): 130–42.
50. Xu Z, Shi L, Wang Y, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med.* 2020; 8 (4): 420–2.
51. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020; 395 (10223): 497–506.
52. Verity R, Okell LC, Dorigatti I, et al. Estimates of the severity of coronavirus disease 2019: A model-based analysis. *Lancet Infect Dis.* 2020; 20 (6): 669–77.
53. Kompaniyets L, Goodman AB, Belay B, et al. Body mass index and risk for COVID-19–related hospitalization, intensive care unit admission, invasive mechanical ventilation, and death – United States, March–December 2020. *Morb Mortal Wkly Rep.* 2021; 70 (10): 355–61.
54. Elliott J, Bodinier B, Whitaker M, et al. COVID-19 mortality in the UK Biobank cohort: Revisiting and evaluating risk factors. *Eur J Epidemiol.* 2021; 36 (3): 299–309.
55. Cho SI, Yoon S, Lee HJ. Impact of comorbidity burden on mortality in patients with COVID-19 using the Korean health insurance database. *Sci Reports.* 2021; 11 (1): 6375.
56. Guzik TJ, Mohiddin SA, Dimarco A, et al. COVID-19 and the cardiovascular system: Implications for risk assessment, diagnosis, and treatment options. *Cardiovasc Res.* 2020; 116 (10): 1666–87.
57. Ahrenfeldt LJ, Otavova M, Christensen K, et al. Sex and age differences in COVID-19 mortality in Europe. *Wiener Klin Wochenschr.* 2020; 133 (7–8): 393–8.
58. Li G, Liu Y, Jing X, et al. Mortality risk of COVID-19 in elderly males with comorbidities: A multi-country study. *Aging.* 2021; 13 (1): 27–60.
59. Ramos-Rincon JM, Buonaiuti V, Ricci M, et al. Clinical characteristics and risk factors for mortality in very old patients hospitalized with COVID-19 in Spain. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2021; 76 (3): e28–37.
60. Estiri H, Strasser ZH, Klann JG, et al. Predicting COVID-19 mortality with electronic medical records. *NPJ Digit Med.* 2021; 4 (1): 15.
61. Li X, Ma X. Acute respiratory failure in COVID-19: Is it »typical« ARDS?. *Crit Care.* 2020; 24: 198.
62. Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, et al. Acute respiratory distress syndrome: The Berlin definition. *J Am Med Assoc.* 2012; 307 (23): 2526–33.
63. Gattinoni L, Chiumello D, Rossi S. COVID-19 pneumonia: ARDS or not?. *Crit Care.* 2020; 24: 154.
64. Liu K, Fang YY, Deng Y, et al. Clinical characteristics of novel coronavirus cases in tertiary hospitals in Hubei Province. *Chin Med J.* 2020; 133 (9): 1025–31.
65. Labbé V, Ederhy S, Lapidus N, et al. Characterization and outcomes of acute myocardial injury in COVID-19 intensive care patients. *Infect.* 2021; 49 (3): 563–6.
66. Paiter Nascimento JH, Lassa da Costa R, Nogueira Simvoulidis LF, et al. COVID-19 and myocardial injury in a Brazilian ICU: High incidence and higher risk of in-hospital mortality. *Arq Bras Cardiol.* 2021; 116 (2): 275–82.
67. Gallagher S, Jones DA, Anand V, et al. Diagnosis and management of patients with acute cardiac symptoms, troponin elevation and culprit-free angiograms. *Heart.* 2012; 98 (13): 974–81.
68. Kawakami R, Sakamoto A, Kawai K, et al. Pathological Evidence for SARS-CoV-2 as a cause of myocarditis: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol.* 2021; 77 (3): 314–25.
69. Gangaplara A, Massilamany C, Brown DM, et al. Coxsackievirus B3 infection leads to the generation of cardiac myosin heavy chain- α -reactive CD4 T cells in A/J mice. *Clin Immunol.* 2012; 144 (3): 237–49.
70. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: A retrospective cohort study. *Lancet.* 2020; 395 (10229): 1054–62.
71. Wilk G, Osmenda G, Matusik P, et al. Endothelial function assessment in atherosclerosis: Comparison of brachial artery flow-mediated vasodilation and peripheral arterial tonometry. *Pol Arch Med Wewn.* 2013; 123 (9): 443–52.
72. Connors JM, Levy JH. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood.* 2020; 135 (23): 2033–40.
73. Terpos E, Ntanasis-Stathopoulos I, Elalamy I, et al. Hematological findings and complications of COVID-19. *Am J Hematol.* 2020; 95 (7): 834–47.
74. Giordo R, Paliogiannis P, Mangoni AA, et al. SARS-CoV-2 and endothelial cell interaction in COVID-19: Molecular perspectives. *Vasc Biol.* 2021; 3 (1): R15–23.
75. Al-Ani F, Chehade S, Lazo-Langner A. Thrombosis risk associated with COVID-19 infection. A scoping review. *Thromb Res.* 2020; 192: 152–60.

76. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, et al. Pulmonary vascular endothelitis, thrombosis, and angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med*. 2020; 383 (2): 120–82.
77. Luo WR, Yu H, Gou JZ, et al. Histopathologic findings in the explant lungs of a patient with COVID-19 treated with bilateral orthotopic lung transplant. *Transplantation*. 2020; 104 (11): e329–31.
78. Malas MB, Naazie IN, Elsayed N, et al. Thromboembolism risk of COVID-19 is high and associated with a higher risk of mortality: A systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine*. 2020; 29.
79. Zhou X, Cheng Z, Luo L, et al. Incidence and impact of disseminated intravascular coagulation in COVID-19 a systematic review and meta-analysis. *Thromb Res*. 2021; 201: 23–9.
80. Minet C, Potton L, Bonadona A, et al. Venous thromboembolism in the ICU: Main characteristics, diagnosis and thromboprophylaxis. *Crit Care*. 2015; 19 (1): 287.
81. Cheng Y, Luo R, Wang K, et al. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney Int*. 2020; 97 (5): 829–38.
82. Ronco C, Reis T, Husain-Syed F. Management of acute kidney injury in patients with COVID-19. *Lancet Respir Med*. 2020; 8 (7): 738–42.
83. Harlander M, Tomazič J, Turel M, et al. Covid-19: A killer with »silent hypoxemia«. *Zdr Vestn*. 2020; 89 (11–12): 640–7.
84. Ottestad W, Seim M, Mæhlen JO. COVID-19 med stille hypoksemi. *Tidsskr Nor Lægeforening*. 2020; 140 (7).
85. Tobin MJ, Laghi F, Jubran A. Why COVID-19 silent hypoxemia is baffling to physicians. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020; 202 (3): 356–60.
86. Archer SL, Sharp WW, Weir EK. Differentiating COVID-19 pneumonia from acute respiratory distress syndrome and high altitude pulmonary edema: Therapeutic implications. *Circulation*. 2020; 142 (2): 101–4.
87. Rahman A, Tabassum T, Araf Y, et al. Silent hypoxia in COVID-19: Pathomechanism and possible management strategy. *Mol Biol Rep*. 2021; 48 (4): 3863–9.
88. Liao X, Wang B, Kang Y. Novel coronavirus infection during the 2019–2020 epidemic: Preparing intensive care units—the experience in Sichuan Province, China. *Intensive Care Med*. 2020; 46 (2): 357–60.
89. Swiss Society Of Intensive Care Medicine. Recommendations for the admission of patients with COVID-19 to intensive care and intermediate care units (ICUs and IMCUs). *Swiss Med Wkly*. 2020; 150: w20227.
90. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, et al. Baseline characteristics and outcomes of 1591 patients infected with SARS-CoV-2 admitted to ICUs of the Lombardy region, Italy. *J Am Med Assoc*. 2020; 323 (16): 1574–81.
91. Jain V, Yuan JM. Predictive symptoms and comorbidities for severe COVID-19 and intensive care unit admission: A systematic review and meta-analysis. *Int J Public Health*. 2020; 65 (5): 533–46.
92. Management of patients with confirmed 2019-nCoV [internet]. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention [citirano 2021 Jun 13]. Dosegljivo na: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-guidance-management-patients.html>
93. Schmidt M, Hajage D, Demoule A, et al. Clinical characteristics and day-90 outcomes of 4244 critically ill adults with COVID-19: A prospective cohort study. *Intensive Care Med*. 2020; 47 (1): 60–73.
94. Oliveira E, Parikh A, Lopez-Ruiz A, et al. ICU outcomes and survival in patients with severe COVID-19 in the largest health care system in central Florida. *PLoS One*. 2021; 16 (3): e0249038.
95. Chang R, Elhusseiny KM, Yeh YC, et al. COVID-19 ICU and mechanical ventilation patient characteristics and outcomes—a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2021; 16 (2): e0246318.
96. Haase N, Plovsing R, Christensen S, et al. Characteristics, interventions, and longer term outcomes of COVID-19 ICU patients in Denmark—a nationwide, observational study. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2021; 65 (1): 68–75.
97. Larsson E, Brattström O, Agvald-Öhman C, et al. Characteristics and outcomes of patients with COVID-19 admitted to ICU in a tertiary hospital in Stockholm, Sweden. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2021; 65 (1): 76–81.
98. Roedel K, Jarczak D, Thasler L, et al. Mechanical ventilation and mortality among 223 critically ill patients with coronavirus disease 2019: A multicentric study in Germany. *Aust Crit Care*. 2021; 34 (2): 167–75.
99. Contou D, Fraissé M, Pajot O, et al. Comparison between first and second wave among critically ill COVID-19 patients admitted to a French ICU: No prognostic improvement during the second wave? *Crit Care*. 2021; 25 (1): 3.
100. Savarimuthu S, BinSaeid J, Harky A. The role of ECMO in COVID-19: Can it provide rescue therapy in those who are critically ill?. *J Cardiac Surg*. 2020; 35 (6): 1298–301.
101. Henry BM, Lippi G. Poor survival with extracorporeal membrane oxygenation in acute respiratory distress syndrome (ARDS) due to coronavirus disease 2019 (COVID-19): Pooled analysis of early reports. *J Crit Care*. 2020; 58: 27–8.

102. Lorusso R, Combes A, Lo Coco V, et al. ECMO for COVID-19 patients in Europe and Israel. *Intensive Care Med.* 2021; 47 (3): 344–8.
103. Abani O, Abbas A, Abbas F, et al. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): A randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet.* 2021; 397 (10285): 1637–45.
104. Gordon AC, Mouncey PR, Al-Beidh F, et al. Interleukin-6 receptor antagonists in critically ill patients with COVID-19. *N Engl J Med.* 2021; 384 (16): 1491–502.
105. Casadevall A, Pirofski LA. The convalescent sera option for containing COVID-19. *J Clin Invest.* 2020; 130 (4): 1545–8.
106. Abani O, Abbas A, Abbas F, et al. Convalescent plasma in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): A randomised controlled, open-label, platform trial. *Lancet.* 2021; 397 (10289): 2049–59.
107. Selvaraj V, Dapaah-Afriyie K, Finn A, et al. Short-term dexamethasone in Sars-CoV-2 patients. *R I Med J.* 2020; 103 (6): 39–43.
108. Solinas C, Perra L, Aiello M, et al. A critical evaluation of glucocorticoids in the management of severe COVID-19. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2020; 54: 8–23.
109. Horby P, Lim WS, Emberson JR, et al. Dexamethasone in hospitalized patients with COVID-19. *N Engl J Med.* 2021; 384 (8): 693–704.
110. Tomazini BM, Maia IS, Cavalcanti AB, et al. Effect of dexamethasone on days alive and ventilator-free in patients with moderate or severe acute respiratory distress syndrome and COVID-19: The CoDEX randomized clinical trial. *J Am Med Assoc.* 2020; 324 (13): 1307–16.
111. Nelson BC, Laracy J, Shoucri S, et al. Clinical outcomes associated with methylprednisolone in mechanically ventilated patients with COVID-19. *Clin Infect Dis.* 2021; 72 (9): e367–72.
112. Eastman RT, Roth JS, Brimacombe KR, et al. Remdesivir: A review of its discovery and development leading to emergency use authorization for treatment of COVID-19. *ACS Cent Sci.* 2020; 6 (5): 672–83.
113. Singh AK, Singh A, Singh R, et al. Remdesivir in COVID-19: A critical review of pharmacology, pre-clinical and clinical studies. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev.* 2020; 14 (4): 641–8.
114. Jiang Y, Chen D, Cai D, et al. Effectiveness of remdesivir for the treatment of hospitalized COVID-19 persons: A network meta-analysis. *J Med Virol.* 2021; 93 (2): 1171–4.
115. Young B, Tan TT, Leo YS. The place for remdesivir in COVID-19 treatment. *Lancet Infect Dis.* 2021; 21 (1): 20–1.
116. Pan H, Peto R, Henao-Restrepo AM, et al. Repurposed antiviral drugs for COVID-19 – interim WHO solidarity trial results. *N Engl J Med.* 2021; 384 (6): 497–511.
117. Garibaldi BT, Wang K, Robinson ML, et al. Comparison of time to clinical improvement with vs without remdesivir treatment in hospitalized patients with COVID-19. *J Am Med Assoc Netw Open.* 2021; 4 (3): e213071.
118. Campbell JD, Whittington MD, Rind DM, et al. Alternative pricing models for remdesivir and other potential treatments for COVID-19. *Inst Clin Econ Rev.* 2020.