

Revijalni članak**INTENZIVNA TERAPIJA U VREME PANDEMIJE 2020. I U BUDUĆNOSTI – AKRONIMI NAM MOGU POMOĆI**

Biljana Damnjanović¹, Jovana Stanisavljević^{1,3}, Đuro Šijan¹, Ivan Rović¹, Nemanja Jovanović², Marija Milenković^{1,3}

¹Centar za anesteziologiju i reanimatologiju, Klinički centar Srbije, Beograd

²Klinika za neurohirurgiju, Klinički centar Srbije, Beograd

³Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

Rad je primljen 11.11.2021, revizija je primljena 22.02.2022, revizija je primljena 20.08.2022, revizija je primljena 22.07.2022, rad je prihvaćen 27.07.2022

Review article**INTENSIVE CARE THERAPY DURING THE PANDEMIC IN 2020 AND BEYOND – MNEMONICS CAN HELP**

Biljana Damnjanović¹, Jovana Stanisavljević^{1,3}, Đuro Šijan¹, Ivan Rović¹, Nemanja Jovanović², Marija Milenković^{1,3}

¹Center for Anesthesiology and Resuscitation, Clinical Center of Serbia, Belgrade

²Neurosurgery Clinic, Clinical Center of Serbia, Belgrade

³Faculty of Medicine, University of Belgrade

Submitted date November 11, 2021, Revision received February 22, 2022, Revision received July 20, Revision received July 22, 2022, Accepted date July 27, 2022

Sažetak

Primena brze ček liste, u vidu akronima koji je lak za pamćenje, može značajno da pomogne pri sprovođenju intenzivne terapije, naročito u situacijama kao što je pandemija COVID-19 infekcije, kada je rad anesteziologa i intenzivista otežan, zbog nedostatka medicinskog kadra i povećanog obima posla. Jedan od prvih mnemonika u terapiji kritično obolelog implementirao je Jean-Louis Vincent, 2005 godine. Koncept FAST HUG podseća kliničare na ključne momente u lečenju, a to su nutritivna potpora (F – feeding), analgezija i sedacija (A – analgesia), profilaksa tromboza (T – trombotic prophylaxis), elevacija glave u krevetu (H – head of the bed elevated), antiulkusna terapija (stress ulcer prevention) i kontrola glikemije (G – glucose control). Akronim je tokom godina modifikovan i testiran kroz nekoliko studija, u cilju prilagođavanja specifičnim grupama pacijenata. FAST HUG koncept je široko prihvaćen u jedinicama intenzivnog lečenja, pokazao se jednostavnim za implementaciju, koristan kliničarima, a dokazan je njegov značaj u prevenciji pneumonije udružene sa mehaničkom ventilacijom. Terapija kritično obolelih od COVID-19 infekcije zasnovana je na elementima opštih pravila intenzivne terapije, uz specifičnosti preporučene vodičima. Sa idejom da kliničarima olakšamo vođenje terapije u COVID intenzivnim jedinicama i unapredimo lečenje pacijenata, u ovom radu navešćemo naš predlog novog akronima One Fast Hug Bids COVID.

Cljučne reči: intenzivna terapija; mnemonici; kritično oboleli; COVID-19

Summary

In a busy working environment, with a shortage of health-care workers and increased workloads since the beginning of the COVID-19 pandemic, the implementation of an easy-to-remember mnemonic can significantly help anesthesiologists and clinicians in conducting intensive therapy. One of the first mnemonics in critical care therapy was implemented by Jean-Louis Vincent in 2005. FAST HUG concept reminds clinicians of crucial moments in therapy – nutritional support (F-feeding), analgesia and sedation (A – analgesia, S – sedation), thrombosis prophylaxis (T – thrombolytic prophylaxis), head elevation in bed (H – head of the elevated bed), antiulcer therapy (U – stress ulcer prevention) and glycemic control (G – glucose control). This acronym has been modified and tested in several studies over the years for the treatment of different patient types. This concept is widely utilized in intensive care units, it is characterized with easy implementation, and proved to be useful in ventilator-associated pneumonia prevention. Therapy of critically ill patients with COVID-19 is based on elements of general intensive care therapy with some specific therapeutic guidelines. With the intention to ease and improve therapy of patients with COVID-19 in intensive care units, a new and comprehensive acronym is proposed: One Fast Hug Bids COVID.

Keywords: intensive therapy; mnemonics; critical illness; COVID 19

Autor za korespondenciju: Jovana Stanisavljević, Urgentni centar, Klinički Centar Srbije, Pasterova 2, 11000 Beograd, Srbija, Telefon: 066/8302566, E-mail: jovanaavramovic@yahoo.com

Corresponding author: Jovana Stanisavljević, Emergency Center, Clinical Center Serbia Pasterova 2, Belgrade 11000, Serbia, Telephone: 066/8302566, E-mail: jovanaavramovic@yahoo.com

Uvod

Primenjena čeka lista, u vidu akronima lakog za pamćenje, može značajno da pomogne anesteziolozima i kliničarima u vođenju intenzivne terapije, naročito u izmenjenim i otežanim uslovima rada sa kojima smo se susreli tokom pandemije korona virusom (*coronavirus disease 2019, COVID-19*). *Jean-Louis Vincent* je, 2005 godine, implementirao koncept *FAST HUG*, jedan od prvih akronima koji je široko prihvaćen kao pomoć u terapiji kritično obolelog¹. Kako bi se prilagodio različitim grupama pacijenata, akronim je tokom godina modifikovan i testiran kroz nekoliko studija. *WR Vincent i Hatton* su modifikovali prvobitni akronim u *FAST HUGS BID*, prvenstveno name-

njen kliničarima u hirurškim jedinicama intenzivnog lečenja (JIL)².

FAST HUG MAID ENS je pokušaj standardizacije kompleksnih izazova kliničkih farmakologa i intenzivista u primeni lekova kod kritično obolelog (indikacije, doza, interreakcija, alergije, štetni efekti, eskalacija i deeskalacija)^{3,4}. *Papadimos* i saradnici su dokazali značaj *FAST HUG* mnemonika u prevenciji pneumonije udružene sa mehaničkom ventilacijom u JIL⁵. U cilju promocije značaja nutritivne terapije kritično obolelih, *FAST HUGS BID* je testiran od strane drugih autora⁶. U lečenju kritično obolelih sa traumatskom povredom glave, 2020 godine, *FS Taccone* i grupa autora predložili su akronim *GOST CAP*⁷. Sa idejom da se

Tabela 1: Objašnjenje značenja skraćenice ONE FAST HUG(s) BID COVID

Nazivi pojmova sadržanih u skraćenici na engleskom jeziku		Prevod na srpski jezik
O	Oral care	Nega usne duplje
N	Nasal care	Nega nosa
E	Eye and ear care	Nega oka i uha
F	Feeding	Ishrana
A	Analgesia	Analgezija
S	Sedation	Sedacija
T	Thromboembolic Prophylaxis	Tromboembolijska profilaksa
H	Head of the Bed Elevated	Elevacija glave u krevetu
U	Stress Ulcer Prevention	Prevenција stres ulkusa
G	Glucose Control	Kontrola glikemije
B	Bowel movement	Crevna peristaltika
I	Indwelling catheter	Prisustvo katetera
D	Delirium	Delirijum
S	Spontaneous breathing trial	Test spontanog disanja
C	COVID 19 supportive therapy	COVID-19 suportivna terapija
O	Off label COVID 19 therapy	Off label COVID-19 terapija (izvan preporuke proizvođača)
V	Ventilation	Ventilacija
I	Inflammatory markers	Inflamatorni markeri
D	Drug de-escalation	Antibiotska deeskalacija

kliničarima olakša vođenje terapije u COVID-19 JIL i unapredi lečenje ovih pacijenata, u ovom radu ćemo opisati sveobuhvatniji akronim: *ONE FAST BIDS COVID* (Tabela 1, Slika 1)⁸.

Objašnjenje značenja pojmova u okviru skraćenice ONE FAST HUG BIDS COVID

O – oral care i N – nasal care

Rastvori za ispiranje usta i nosa su tema interesovanja u prevenciji i ublažavanju simptoma infekcija gornjih partija respiratornog trakta uzrokovanih virusima. Njihova upotreba kod obolelih od SARS-CoV-2 virusne infekcije, potencijalno bi mogla da smanji težinu bolesti ili da dovede do bržeg oporavak. Takođe, ova terapijska mera bi mogla da smanji količinu čestica virusa koju oboleli izbacuje u spoljašnju sredinu, što bi moglo da dovede i do smanjenja transmisije virusa na zdravstvene radnike koji učestvuju u lečenju ovih pacijenata⁹. Za COVID-19 su karakteristične anosmija i disgeuzija, te u terapiji tih stanja mogu da se koriste različiti dostupni preparati kortikosteroida, proizvedeni u obliku nazalnih sprejeva i oralnih pastila. Pokazano je značajno poboljšanje čula mirisa i ukusa kod pacijenata koji su koristili upravo ove preparate¹⁰.

E – eye and ear care

Kod pacijenata koji se leče u JIL, moguć je nastanak različitih okularnih komplikacija, koje se previde zbog fokusiranja na održavanje funkcije vitalnih organa, a s obzirom na povećano opterećenje zdravstvenih radnika tokom pandemije, može se očekivati njihov porast. Takođe, pacijenti koji se leče od COVID-19 virusne infekcije izloženi su specifičnim faktorima rizika za razvoj ovih komplikacija, poput neinvazivne ventilacije, mehaničke ventilacije i ventilacije u pronaciji. Shodno tome, treba imati na umu njihov nastanak, redovno pregledati pacijente i sprovesti higijenu oka i lečenje nastalih komplikacija, kako bi se sačuvao vid, a time i kvalitet života ovih pacijenata¹¹.

F – feeding

Nepravedno i često zapostavljena kao terapijska opcija, a ne samo potpora u lečenju, zahvaljujući ovakvoj ček listi, ishrana zaslužno dobija prvo mesto u akronimu. Visok stepen malnutricije, kao i negativan uticaj malnutricije na ishod oboljenja, zabeležni su kod bolesnika sa COVID-19

oboljenjem¹². U praksi je čest slučaj da se adekvatan kalorijski unos ni približno ne postigne zbog brojnih problema u lečenju kritično obolelih od COVID-19 (odvajanje pacijenta od maske za neinvazivnu ventilaciju tokom obroka i desaturacija, intolerancija hrane, disgeuzija). Dobro je poznata interakcija između crevnog i plućnog imuniteta, gde disbioza crevne mikrobiote, usled malnutricije, dovodi do pada broja limfocita u crevima i u plućima, a snižen nivo IgA, remeti mukoznu barijeru creva i pluća. Prema tome, nutritivna strategija treba da se bazira, pre svega, na postizanje adekvatnog kalorijskog unosa, potenciranju enteralnog unosa i imunonutriciji.

Poslednjih godina, sve je više istraživanja u pravcu korišćenja omega-3 masnih kiselina u bolničkoj ishrani. Značajno manji rizik od infekcija u toku hospitalizacije, kraći boravak u bolnici i u JIL, zatim manji rizik od razvoja sepse, kao i potencijalno pozitivan efekat na enzime jetre, markere inflamacije i koagulaciju, zabeleženi su kod osoba koje su u toku hospitalizacije dobijale preparate za parenteralnu ishranu, obogaćene omega-3 masnim kiselinama¹³. Postavlja se pitanje, da li omega-3 masne kiseline mogu da deluju na tok COVID-19? Osobe koje su minimum tri puta, u poslednja 3 meseca, uzimale suplemente omega-3 masnih kiselina, imale su za 12% manji rizik od razvoja infekcije SARS-CoV₂ virusa¹⁴. Potencijalno pozitivno dejstvo omega-3 masnih kiselina na COVID-19 ogleda se u tome da date masne kiseline smanjuju količinu proinflammatoryh citokina, pa samim tim i rizik od citokinske oluje, kao i da dovode do jačanja fagocitne aktivnosti neutrofila i makrofaga^{15,16}.

A – analgesia

Analgezija je nezaobilazni deo terapije kritično obolelih, a kod bolesnika obolelih od COVID-19 postoje specifične indikacije, kao što su poboljšanje komfora (bol, napetost, dispnea), što omogućava sprovođenje *lung-protective* ventilacije, povećava bezbednost u toku okretanja pacijenta u položaj pronacije. Značaj analgezije se ogleda u omogućavanju sinhronizacije bolesnika i mašine za mehaničku ventilaciju. Redovna procena bola dokazano redukuje upotrebu analgetika, skraćuje dužinu boravka u JIL i trajanje mehaničke ventilacije, pa je pored primene analgetika, neophodno svakodnevno korišćenje skale za praćenje intenziteta bola. Skale koje su pokazale najveću validnost i

pouzdanost za procenu bola kod kritično obolelih pacijenata su bihevioralna skala za bol (*The Behavioral Pain Scale* – BPS) i opservaciona skala za kritično obolele pacijente (*Critical Care Observational Tool* – CPOT)¹⁷. Pri lečenju jakog nociceptivnog bola kod kritično obolelih, lekovi prvog izbora su mi-opioidni agonisti, dok je za umeren bol indikovani acetaminofen u kombinaciji NSAID¹⁸.

S – sedation

Akutni respiratorni distres sindrom (ARDS) jedna je od indikacija za duboku sedaciju. Ričmondova skala agitacije i sedacije (RASS -4 / -5) kod COVID-19 bolesnika, u kombinaciji sa opioidnim analgeticima, kontinuiranom sedacijom deksmedetomidinom, propofolom i midazolamom, najčešće se primenjuje kod teškog oblika ARDS-a^{18,19}. Ričmondova skala agitacije i sedacije je pouzdan instrument za procenu dubine i kvaliteta sedacije. Dokazano je da svakodnevno ukidanje sedacije u određenim vremenskim periodima (terapijski prozor), a u cilju procene odvajanja od mehaničke ventilacije, skraćuje dužinu boravka pacijenata u JIL¹⁹. Akcenat je na protokolom utvrđenoj ciljanoj površnoj sedaciji, čime se pacijent izlaže nižim kumulativnim dozama sedativa. Ukoliko je pacijent sa teškom respiratornom insuficijencijom, potrebno je obezbediti duboku sedaciju i sinhronizaciju pacijenta sa mašinom za mehaničku ventilaciju.

T – thromboprophylaxis

Tromboembolijska profilaksa nepovoljno utiče na sam tok i prognozu COVID-19 oboljenja. U osnovi patofiziologije je inflamacijom indukovana tromboza, zajedno sa oštećenjem endotela i aktivacijom trombocita^{20,21}. Visoka učestalost tromboembolijskih komplikacija je zabeležena kod osoba sa infekcijom SARS-CoV virusom, takođe i kod osoba koje su primale tromboembolijsku profilaksu niskomolekularnim heparinom. Veća učestalost zabeležena je kod osoba lečenih u JIL^{22–24}. Svi bolesnici koji zahtevaju bolničko lečenje, po nacionalnom protokolu za lečenje COVID-19, dobijaju antikoagulatnu terapiju bilo u profilaktičke svrhe ili u terapijske, ukoliko je verifikovano žarište tromboze ili tromboembolije.

H – head of the bed

Uzglavlje bolničkog kreveta treba da bude izdignuto za 30 stepeni, kako bi se prevenirala

regurgitacija i posledična pneumonija²⁵. *Papadimos* i saradnici su dokazali značaj FAST HUG mnemonika u prevenciji pneumonije udružene sa mehaničkom ventilacijom⁵.

U – ulcer prevention

Kod pacijenata zaraženih SARS-CoV-2 virusom, može da se javi krvarenje iz gornjih partija gastrointestinalnog sistema, kao posledica peptičkog ulkusa²⁶. Razlog za njegovo nastajanje može se potražiti u direktnom uticaju samog virusa, usled vezivanja za angiotenzin, konvertujući enzim-2 (ACE-2) receptore koji se nalaze širom digestivnog trakta, stresogenom dejstvu same akutne bolesti i oštećenju sluznice želuca, kao posledice citokinske oluje^{27,28}. Potencijalni uzrok mogla bi biti i upotreba kortikosteoridne terapije, koja se nalazi u vodičima za lečenje ove bolesti²⁹. Neophodno je sprečavanje nastanka i blagovremeno lečenje nastalih ulkusa gornjih partija gastrointestinalnog sistema.

G – glycemic control

Najučestaliji poremećaj glikoregulacije savremenog doba je dijabetes melitus, koji predstavlja najčešći komorbiditet kod COVID-19 pozitivnih pacijenata. Postoje istraživanja koja pokazuju da su dijabetičari pod povećanim rizikom od težeg oblika bolesti i češće bivaju hospitalizovani u JIL³⁰. Takođe, moguće je i obrnuto, da sama infekcija koronavirusom dovede do poremećaja glikemije i dijabetesa *de novo*³¹. Zamršen odnos dijabetesa i SARS-CoV-2 virusa navodi na potrebu da se ovo oboljenje aktivno kontroliše u JIL. Protokolarna kortikosteroidna terapija predstavlja potencijalni uzrok hiperglikemije kod pacijenata sa COVID-19³². Optimalna regulacija glikemije kod hospitalizovanih pacijenata snižava rizik nastanka teškog oblika bolesti i umiranja od COVID-19, što je moguće postići kontinuiranom insulinskom terapijom, poznatim terapijskim modalitetom u intenzivnoj terapiji³³.

B – Bowel movement

Produžena infuzija opioida, koja je često potrebna da bi se omogućila protektivna mehanička ventilacija pluća kod kritično obolelih pacijenata sa COVID-19, ima brojne posledice, uključujući hipomotilitet creva, intoleranciju hrane, često prekidanje enteralne ishrane, što dovodi do pothranjenosti tokom produženog boravka u internzivnoj

nezi. Procena paralitičkog ileusa, gastropareze i abdominalne distenzije značajna je u cilju prevencije komplikacija.

I – Indwelling catheter

Nekoliko studija, sprovedenih od početka pandemije COVID-19 u SAD, prikazalo je dramatičan porast infekcije krvi, udružene sa centralnim ven-skim kateterom (*central line associated blood stream infections – CLABSI*), dok infekcije urinarnog trakta, udružene sa urinarnim kateterom, nisu pokazale porast^{34,35}. Posebno je važno obratiti pažnju na potencijalne uzročnike CLABSI (*Staphylococcus coagulasa negative* i *Staphylococcus aureus* sa kože, *Candida spp* ili gram-negativni patogeni, naročito kod hematoloških pacijenata i pacijenata sa malignitetom). Pažljiv monitoring katetera, prevencija i pravovremeno rešavanje, CLABSI zamenu ili vađenjem katetera i primenom adekvatne antibiotske terapije, udruženo je sa snižavanjem troškova lečenja, smanjenjem morbiditeta i mortaliteta kritično obolelih³⁶.

D – delirijum

Dnevna procena rizika za nastanak delirijuma, primenom validnih skrining testova (*Confusion assesment method for intensive care unit – CAM-ICU* i *Intensive Care Delirium Screening Checklist – ICDSC*) i primena mera za prevenciju delirijuma, smanjuje dužinu boravka pacijenata u JIL i poboljšava prognozu kritično obolelih pacijenata¹⁸.

S – Spontaneous breathing trial (SBT)

Spontaneous breathing trial (SBT) predstavlja probe spontanog disanja, koje se vrše na dnevnom nivou i podrazumevaju ukidanje sedacije. Izvođenje SBT testa vrši se u cilju odvikavanja pacijenta od mehaničke ventilacije i snižavanja rizika od reintubacije nakon ekstubacije. Randomizovane studije su dokazale da primena ovih algoritama snižava incidencu delirijuma i poboljšava krajnji ishod lečenja pacijenata u JIL³⁷. Delirijum ima veliku učestalost među pacijentima sa teškim oblikom COVID-19, a procenjuje se da je prevalencija i do 85%³⁸.

C – COVID-19 supportive therapy

Jedan od faktora koji utiču na raznolikost prezentacije i težine kliničke slike COVID-19 infekcije mogao bi biti odnos unosa vitamina i posledičnog

poboljšanja funkcije imunog sistema. Istraživanja pokazuju veću prevalenciju hipovitaminoze D kod pacijenata koji su lečeni od COVID-19 infekcije u JIL³⁸. Kod pacijenata kod kojih je nivo vitamina D bio u fiziološkom opsegu, odnosno onih bez hipovitaminoze, ređe se javljala teška klinička slika sa svim posledicama, uključujući i smrtni ishod³⁹. Kada je u pitanju vitamin C, poznato je njegovo povoljno dejstvo u infekcijama, te s obzirom na bezbednost i cenu niske doze, mogao bi biti korisan u cilju profilakse, a u slučajevima teške kliničke slike SARS-CoV-2 virusne infekcije, režimi doziranja sa višim dozama mogli bi biti delotvorni⁴⁰. Rađena je studija koja je pokazala da su kod pacijenata sa COVID-19 virusnom infekcijom prisutni niži nivoi selena u krvi i kod pacijenata sa deficijencijom selena bile su učestalije komplikacije, duže hospitalizacije i povećan mortalitet⁴¹. Alfa-lipoinna kiselina, zbog svog antioksidativnog i antiinflatornog dejstva, potencijalno bi mogla da se koristi u borbi protiv SARS-CoV-2 virusne infekcije i smanjenja njenih simptoma⁴².

O – off-label COVID-19 therapy

Sa početkom pandemije, počela su istraživanja i implementacija različitih medikamenata u terapijske protokole za lečenje COVID-19. Na samom početku pandemije, u terapiji SARS-CoV-2 infekcije, primenjivan je hlorokin koji se inicijalno pokazao kao efikasan, ali su dalja istraživanja ukazala na njegovu neefikasnost. Nacionalni protokol za lečenje pacijenata sa COVID-19 (verzija 12 https://alijansazazdravlje.com/wp-content/uploads/2021/09/Terapijski-protokol-covid-19_102021_verzija12.pdf) uključuje antivirusnu terapiju, terapiju monoklonskim antitelima, terapiju plazmom rekoalescenta, kortikosteroidnu, biološku terapiju (tocilizumab). Započinjanje antivirisne terapije za bolesnike, preporučuje se pre petog dana bolesti⁴⁴. Favipiravir se preporučuje svim bolesnicima, dok se remdesivir preporučuje samo bolesnicima sa težom formom bolesti na oksigenoj terapiji, ali ne i pacijentima sa respiratornom infekcijom koja zahteva mehaničku ventilaciju⁴⁴.

Monoklonska antitela (antitela na *spike* protein SARS-CoV-2 virusa) daju se bolesnicima sa dokazanom infekcijom i većim rizikom od razvoja teškog oblika bolesti, prevashodno osobama starijim od 65 godina, gojaznim osobama, osobama sa većim brojem komorbiditeta^{44,45}. Kortikosteroidna

terapija se preporučuje bolesnicima sa početnim ili teškim ARDS-om, kao i kod bolesnika sa umereno teškom kliničkom slikom^{44,46}. Kortikosteroidi su kontraindikovani pre petog dana bolesti, kod osoba sa lakšom i asimptomatskom formom bolesti⁴⁶. Tocilizumab, biološka terapija, daje se sa ciljem smanjenja i prevencije ulaska pacijenata u citokin-sku oluju. Indikacije za primenu su $IL-6 \geq 40$ ng/l, porast CRP > 50 mg/l, uz znake COVID pneumonije, praćene sa ≥ 25 resp/min, $SpO_2 < 93\%$ i $pO_2 < 8,66$ kPa, bez oksigene terapije⁴⁴.

V – ventilation

Velika epidemiološka studija, koja je obuhvatila kritično obolele pacijente sa COVID-19, pokazala je da je težak i srednje težak ARDS izazvan virusom SARS CoV-2 udružen sa visokim mortalitetom i učestalijom primenom invazivne mehaničke ventilacije (primena invazivne mehaničke ventilacije kod COVID-19 pacijenta koji su lečeni u JIL iznosila je od 29,1% po jednoj kineskoj studiji do 89,9% prema jednoj američkoj studiji)⁴⁷. Jedina mera za koju je dokazano da snižava mortalitet je protektivna mehanička ventilacija pluća malim disajnim volumenom (do 6 ml/kg predviđene telesne mase), sa ciljem da plato pritisak ne pređe 30 cmH₂O (*Low tidal volume ventilation LTVV*). Težak oblik ARDS-a, praćen asinhronijom pacijenta sa ventilatorom, predstavlja veliki rizik za dodatno oštećenje pluća, putem prekomerne distenzije ventiliranih regiona pluća, ponavljano otvaranje i kolabiranje alveola, što podstiče inflamaciju i oštećuje parenhim⁴⁸.

U *ProVentCovid* holandskoj studiji ispitivana je primena mehaničke ventilacije kod pacijenata obolelih od COVID-19 i zabeležena je dominantna primena LTVV sa malim *driving* pritiskom i visokim PEEP-om⁴⁹. U italijanskoj retrospektivnoj kohortnoj studiji, prosečni PEEP je iznosio 14 cm H₂O (kao i u *ProVentCovid* studiji), 90% pacijenata je zahtevalo $FiO_2 > 0,5$, dok je prosečan PaO_2/FiO_2 odnos iznosio 160⁵⁰. ARDSNet je predložio preporuke za titraciju FiO_2 i PEEP-a⁴⁸.

Ukoliko primena LTVV ne postigne cilj, odnosno oksigenaciju sa PaO_2 55 do 80 mmHg i SpO_2 88 do 95%, uz eliminaciju hiperkapnije, sledeći terapijski modalitet je pronacija pacijenta uz LTVV. Iako postoje razlike u stavovima, kada je reč o započinjanju proniranja, da li se najbolji učinak postiže kada se izvodi što ranije, u trajanju od 12–16

h ili duže, sve studije su saglasne da proniranje smanjuje mortalitet kako kod COVID-19 ARDS-a tako i kod ARDS-a druge etiologije. Preporuke nalažu da se, u slučaju neuspeha proniranja sa LTVV i u jasno određenim indikacijama, mogu primeniti drugi modaliteti, kao što je rekrutment sa visokim PPPE-om, mišićna relaksacija, plućni vazodilatatori i ekstrakorporalna membranozna oksigenacija (ECMO)^{48–50}.

I – Inflammatory markers

Citokinska oluja, usled preterane sistemske inflamacije, može da rezultira teškim oštećenjem različitih organa, pa čak i smrću, i prepoznata je kao jedan od vodećih uzroka teških oblika COVID-19 virusne infekcije⁵¹. Brojni citokini se nalaze u patofiziološkoj osnovi, poput IL-6. Studije pokazuju da je nivo ovog interleukina povišen kod pacijenata sa SARS-CoV-2 infekcijom, da su više vrednosti u korelaciji sa težinom kliničke slike, dok pad vrednosti IL-6 pokazuje efikasnost terapije⁵². Shodno tome, jedan od terapijskih modaliteta jeste blokada IL-6 receptora. Tocilizumab je rekombinantno monoklonsko antitelo, koje vezuje IL-6 receptore i ometa prenos signala ovom kaskadom. Supresijom proinflamatornih citokina, ovaj lek bi mogao da smanji smrtnost koronavirusne infekcije. Iako je potrebno dalje detaljno ispitivanje, u literaturi postoje pozitivni dokazi o njegovoj koristi u lečenju teških formi COVID-19 bolesti i smanjenju mortaliteta⁵³.

D – de-escalation

Ukoliko se pneumonija izazvana SARS-CoV-2 komplikuje bakterijskom superinfekcijom, indikovana je primena rane, adekvatne antibiotske terapije⁵⁴. Učestalost pneumonije udružene sa ventilatornom potporom (*ventilator-associated pneumonia – VAP*), kod intubiranih pacijenata sa SARS-CoV-2 pneumonijom, do sada ne može sa sigurnošću da se proceni, dok uzročnici najviše zavise od lokalne epidemiološke mape u JIL. Multicentričnom randomizovanom studijom, koja je rađena u Francuskoj, zabeležena je najveća učestalost (čak dve trećine) *Enterobacteria* (uglavnom *E. coli* i *Klebsiella pneumoniae*), pri čemu je polovina ovih organizama bila otporna na cefalosporine 3. generacije⁵⁵. Primećena je značajno veća učestalost gram negativnih bakterija, koje proizvode beta-laktamaze proširenog spektra (ESBL), u

poređenju sa prethodnim kontrolama, koje nisu bile povezane sa COVID-19 infekcijom (72% naspram 47%)⁵⁶, dok su *Aspergillus* i *Candida spp* takođe češći kod COVID-19⁵⁷. Primena antibiotiske terapije nije opravdana u odsustvu bakterijske

superinfekcije. Pored toga, svakodnevna procena antimikrobnog režima, zbog moguće deeskalacije, značajna je u sprečavanju razvoja rezistencije, toksičnosti i troškova lečenja.



Slika 1: ONE FAST HUG BIDS COVID akronim, koji smo predložili u cilju olakšanja lečenja pacijenata obolelih od COVID-19 koji se leče u jedinicama intenzivnog lečenja

Zaključak

Implementacija protokola, skrininga i ček lista u svakodnevnu kliničku praksu, pokazala se kao značajna pomoć kliničarima u vođenju intenzivne terapije i prevencije komplikacija lečenja. Primena ovih akronima je preporučena, posebno u situaciji povećanog obima posla, čestih noćnih smena, čestih rotacija lekara u intenzivnoj nezi, a u cilju poboljšanja kvaliteta lečenja i izbegavanja grešaka. U planu je izrada postera ovog akronima sa slikama, koji bi u jedinici intenzivnog lečenja bio pored bolesničke postelje, a potom i testiranje njegovog značaja i primenivosti. Akronim može da se primeni u jedinici intenzivnog lečenja specijalizovanoj za pacijente obolele od COVID-19, kao i u intenzivnim jedinicama specijalizovanim za hiruriju, traumu, neurologiju ili internu medicinu.

Reference

- Vincent JL. Give your patient a fast hug (at least) once a day. *Crit Care Med.* 2005; 33:1225–9.
- Vincent WR, 3rd, Hatton KW. Critically ill patients need „FAST HUGS BID” (an updated mnemonic) *Crit Care Med.* 2009; 37:2326–7.
- Mabasa VH, Malyuk DL, Weatherby EM, Chan A. A Standardized, Structured Approach to Identifying Drug-Related Problems in the Intensive Care Unit: FASTHUG-MAIDENS. *Can J Hosp Pharm.* 2011; 64:366–369.
- Masson SC, Mabasa VH, Malyuk DL, Perrott JL. Validity Evidence for FASTHUG-MAIDENS, a Mnemonic for Identifying Drug-Related Problems in the Intensive Care Unit. *Can J Hosp Pharm.* 2013; 66:157–62.
- Papadimos TJ, Hensley SJ, Duggan JM. et al. Implementation of the „FASTHUG” concept decreases the incidence of ventilator-associated pneumonia in a surgical intensive care unit. *Patient Saf Surg.* 2008; 2:3.
- Monares Zepeda E, Galindo Martín CA. Giving a nutritional fast hug in the intensive care unit. *Nutr Hosp.* 2015; 31:2212–9.
- Taccone FS, De Oliveira Manoel AL, Robba C, Vincent JL. Use a „GHOST-CAP” in acute brain injury. *Crit Care.* 2020; 24:89.
- Kumar A, Dey R, Sabharwal M et al. One Fast Hugs Bid COVID: COVID Care Bundle. *JMSCR.* 2020; 11:66–70.
- Burton MJ, Clarkson JE, Goulao B, et al. Antimicrobial mouthwashes (gargling) and nasal sprays administered to patients with suspected or confirmed COVID-19 infection to improve patient outcomes and to protect healthcare workers treating them. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020; 9:CD013627.
- Singh CV, Jain S, Parveen S. The outcome of fluticasone nasal spray on anosmia and triamcinolone oral paste in dysgeusia in COVID-19 patients. *Am J Otolaryngol.* 2021; 42:102892.
- Sansome SG, Lin PF. Eye care in the intensive care unit during the COVID-19 pandemic. *Br J Hosp Med (Lond).* 2020; 81:1–10.
- Bedock D, Bel Lassen P, Mathian A, et al. Prevalence and severity of malnutrition in hospitalized COVID-19 patients. *Clin Nutr ESPEN.* 2020; 40:214–219.
- Pradelli L, Mayer K, Klek S, et al. ω -3 Fatty-Acid Enriched Parenteral Nutrition in Hospitalized Patients: Systematic Review with Meta-Analysis and Trial Sequential Analysis. *J Parenter Enteral Nutr.* 2020; 44:44–57.
- Louca P, Murray B, Klaser K, et al. Modest effects of dietary supplements during the COVID-19 pandemic: insights from 445 850 users of the COVID-19 Symptom Study app. *BMJ NutrPrev Health.* 2021; 4:149–157.
- Gutiérrez S, Svahn SL, Johansson ME. Effects of Omega-3 Fatty Acids on Immune Cells. *Int J Mol Sci.* 2019; 20:5028.
- Hathaway D, Pandav K, Patel M, et al. Omega 3 Fatty Acids and COVID-19: A Comprehensive Review. *Infect Chemother.* 2020; 52:478–495.
- Severgnini P, Pelosi P, Contino E, Serafinelli E, Novario R, Chiaranda M. Accuracy of Critical Care Pain Observation Tool and Behavioral Pain Scale to assess pain in critically ill conscious and unconscious patients: prospective, observational study. *J Intensive Care* 2016; 4:68.
- Barr J, Fraser GL, Puntillo K, et al. Clinical practice guidelines for the management of pain, agitation, and delirium in adult patients in the intensive care unit. *Crit Care Med.* 2013; 41:263–306.
- Kress JP, Pohlman AS, O'Connor MF, et al. Daily interruption of sedative infusions in critically ill patients undergoing mechanical ventilation. *N Engl J Med.* 2000; 342:1471–7.
- Yang F, Ning T, Hefei L, Wenjing C. Coagulation Dysfunction: A Hallmark in COVID-19. *Arch Pathol Lab Med.* 2020; 144:1223–1229.
- Bourgonje AR, Abdulle AE, Timens W, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), SARS-CoV-2 and the pathophysiology of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *J Pathol.* 2020; 251:228–248.
- Middeldorp S, Coppens M, van Haaps TF, et al. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *J Thromb Haemost* 2020; 18:1995–2002.
- Cui S, Chen S, Li X, Liu S, Wang F. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost* 2020; 18:1421–1424.
- Poissy J, Goutay J, Caplan M, et al. Pulmonary Embolism in Patients With COVID-19: Awareness of an Increased Prevalence. *Circulation* 2020; 142:184–186.
- Monares Zepeda E, Galindo Martín CA. Giving a nutritional fast hug in the intensive care unit. *Nutr Hosp.* 2015; 31:2212–9.
- Martin TA, Wan DW, Hajifathalian K, et al. Gastrointestinal Bleeding in Patients With Coronavirus Disease 2019: A Matched Case-Control Study. *Am J Gastroenterol* 2020; 115:1609–1616.
- Massironi S, Viganò C, Dioscoridi L, et al. Endoscopic Findings in Patients Infected With 2019 Novel Coronavirus in Lombardy, Italy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020; 18:2375–2377.

28. Melazzini F, Lenti MV, Mauro A, De Grazia F, Di Sabatino A. Peptic Ulcer Disease as a Common Cause of Bleeding in Patients with Coronavirus Disease 2019. *Am J Gastroenterol* 2020; 115:1139–1140.
29. Narum S, Westergren T, Klemp M. Corticosteroids and risk of gastrointestinal bleeding: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2014; 4:e004587.
30. Roncon L, Zuin M, Rigatelli G, Zuliani G. Diabetic patients with COVID-19 infection are at higher risk of ICU admission and poor short-term outcome. *J Clin Virol* 2020; 127:104354.
31. Zhou Y, Chi J, Lv W, Wang Y. Obesity and diabetes as high-risk factors for severe coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Diabetes Metab Res Rev*. 2021; 37:e3377.
32. Sosale A, Sosale B, Kesavadev J, et al. Steroid use during COVID-19 infection and hyperglycemia – What a physician should know. *Diabetes Metab Syndr*. 2021; 15:102167.
33. Sardu C, D'Onofrio N, Balestrieri ML et al. Outcomes in Patients with Hyperglycemia Affected by COVID-19: Can We Do More on Glycemic Control? *Diabetes Care* 2020; 43:1408–1415.
34. Lastinger LM, Alvarez CR, Kofman A, et al. Continued increases in the incidence of healthcare-associated infection (HAI) during the second year of the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2022; 20:1–5.
35. McMullen KM, Smith BA, Rebmann T. Impact of SARS-CoV-2 on hospital acquired infection rates in the United States: Predictions and early results. *Am J Infect Control*. 2020; 48:1409–1411.
36. Fakih MG, Bufalino A, Sturm L, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic, central-line-associated bloodstream infection (CLABSI), and catheter-associated urinary tract infection (CAUTI): The urgent need to refocus on hardwiring prevention efforts. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2021; 19:1–6.
37. Burns, K.E.A, Soliman I, Adhikari, N.K.J, et al. Trials directly comparing alternative spontaneous breathing trial techniques: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2017; 21:127.
38. Pun BT, Badenes R, Heras La Calle G, et al. COVID-19 Intensive Care International Study Group. Prevalence and risk factors for delirium in critically ill patients with COVID-19 (COVID-D): a multicentre cohort study. *Lancet Respir Med*. 2021; 9:239–250.
39. Carpagnano GE, Di Lecce V, Quaranta VN, et al. Vitamin D deficiency as a predictor of poor prognosis in patients with acute respiratory failure due to COVID-19. *J Endocrinol Invest*. 2021;44:765–771.
40. Maghbooli Z, Sahraian MA, Ebrahimi M, et al. 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; 15:e0239799.
41. Feyaerts AF, Luyten W. Vitamin C as prophylaxis and adjunctive medical treatment for COVID-19? *Nutrition* 2020; 79:110948.
42. Jothamani D, Kailasam E, Danielraj S, et al. COVID-19: Poor outcomes in patients with zinc deficiency. *Int J Infect Dis*. 2020; 100:343–349.
43. Dragomanova S, Mitva S, Nicoletti F, et al. Therapeutic Potential of Alpha-Lipoic Acid in Viral Infections, including COVID-19. *Antioxidants (Basel)*. 2021; 10:1294.
44. Protokol za lečenje pacijenata sa COVID-19_verzija 12, link: https://alijansazazdravlje.com/wp-content/uploads/2021/09/Terapijski-protokol-covid-19_102021_verzija12.pdf.
45. Perlin DS, Neil GA, Anderson C, Zafir-Lavie I, Raines S, Ware CF, Wilkins HJ. Randomized, double-blind, controlled trial of human anti-LIGHT monoclonal antibody in COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *J Clin Invest* 2022; 132:e153173.
46. Chaudhuri D, Sasaki K, Karkar A, et al. Corticosteroids in COVID-19 and non-COVID-19 ARDS: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med*. 202; 47(5):521–537.
47. Wunsch H. Mechanical Ventilation in COVID-19: Interpreting the Current Epidemiology. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020; 202:1–4.
48. Acute Respiratory Distress Syndrome Network. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2000; 342:1301–8.
49. PROVENT-COVID Collaborative Group. Ventilation management and clinical outcomes in invasively ventilated patients with COVID-19 (PROVENT-COVID): a national, multicentre, observational cohort study. *Lancet Respir Med*. 2021; 9:139–148.
50. COVID-19 Lombardy ICU Network. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA* 2020; 323:1574–1581.
51. Kim JS, Lee JY, Yang JW, et al. Immunopathogenesis and treatment of cytokine storm in COVID-19. *Theranostics* 2021; 11:316–329.
52. Coomes EA, Haghbayan H. Interleukin-6 in Covid-19: A systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol*. 2020; 30:1–9.
53. Kaye AG, Siegel R. The efficacy of IL-6 inhibitor Tocilizumab in reducing severe COVID-19 mortality: a systematic review. *PeerJ*. 2020; 8:e10322.
54. Wicky PH, Niedermann M.S. & Timsit JF. Ventilator-associated pneumonia in the era of COVID-19 pandemic: How common and what is the impact? *Crit Care* 2021; 25:153.
55. Blonz G, Kouatchet A, Chudeau N, et al. Epidemiology and microbiology of ventilator-associated pneumonia in COVID-19 patients: a multicenter retrospective study in 188 patients in an un-inundated French region. *Crit Care*. 2021; 25:6–12.
56. Garcia-Vidal C, Sanjuan G, Moreno-García E, et al. Incidence of co-infections and superinfections in hospitalized patients with COVID-19: a retrospective cohort study. *Clin Microbiol Infect*. 2021; 27:83–8.
57. Razazi K, Arrestier R, Haudebourg AF, et al. Risks of ventilator-associated pneumonia and invasive pulmonary aspergillosis in patients with viral acute respiratory distress syndrome related or not to Coronavirus 19 disease. *Crit Care*. 2020; 24:699.

