

## LEČENJE KORONAVIRUSNE BOLESTI (COVID-19)

Dragan R. Milovanović<sup>1,2</sup>, Slobodan M. Janković<sup>1,2</sup>, Dejana Ružić Zečević<sup>1,2</sup>, Marko Folić<sup>1,2</sup>, Nikola Rosić<sup>1</sup>, Danijela Jovanović<sup>1</sup>, Dejan Baskić<sup>1,2,3</sup>, Radiša Vojinović<sup>1,2</sup>, Željko Mijailović<sup>1,2</sup> i Predrag Sazdanović<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Klinički centar „Kragujevac“, Kragujevac

<sup>2</sup>Univerzitet u Kragujevcu, Fakultet medicinskih nauka, Kragujevac

<sup>3</sup>Institut za javno zdravlje Kragujevac

## TREATMENT OF CORONAVIRUS DISEASE (COVID-19)

Dragan R. Milovanović<sup>1,2</sup>, Slobodan M. Janković<sup>1,2</sup>, Dejana Ruzic Zecevic<sup>1,2</sup>, Marko Folic<sup>1,2</sup>, Nikola Rosic<sup>1</sup>, Danijela Jovanovic<sup>1</sup>, Dejan Baskic<sup>1,2,3</sup>, Radisa Vojinovic<sup>1,2</sup>, Zeljko Mijailovic<sup>1,2</sup>, Predrag Sazdanovic<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Clinical Center “Kragujevac”, Kragujevac, Serbia

<sup>2</sup>University of Kragujevac, Faculty of Medical Sciences, Kragujevac, Serbia

<sup>3</sup>Public Health Institute, Kragujevac, Serbia

### SAŽETAK

Koronavirusna bolest (COVID-19) izaziva RNK virus teškog akutnog respiratornog sindroma 2 (SARS-CoV-2) koji je izuzetno zarazan za ljude. Primarni receptor za virus najverovatnije je angiotenzin konvertujući enzim 2. COVID-19 je respiratorna infekcija, primarno se prenosi kapljičnim putem i bliskim kontaktom sa obolelom osobom. Procenjeni reproduktivni broj ( $R_0$ ) iznosi 2–2,5, a srednje vreme inkubacije 5,2 dana, u rasponu 1–14 dana (95% granice poverenja 4,1–7,0 dana). Najčešći simptomi obolelih su: povišena telesna temperatura, suvi kašalj, malaksalost, iskašljavanje sputuma i dispneja, potom bol u grlu, glavobolja, mialgija i artralgiya, groznica i vrtoglavica i, ređe, konfuzija, rinoreja, nosna kongestija, gastrointestinalni simptomi, hemoptizije i konjunktivalna kongestija. Poznate su i inicijalne atipične manifestacije. Test lančane reakcije polimerizacije pomoću reverzne transkriptaze u realnom vremenu (rRT-PCR) „zlatni“ je dijagnostički standard ali specifičnost i senzitivnost nisu definitivno utvrđeni. Najčešće komplikacije su: akutni respiratorni distress sindrom, akutno oštećenje jetre, akutno oštećenje srca i aritmije a potom sekundarne infekcije, akutna respiratorna insuficijencija, akutno oštećenje bubrega, sepsa i/ili septični šok, pneumotoraks, diseminovana intravaskularna koagulacija, akutna srčana insuficijencija i pojedinačni slučajevi rhabdomyolize. Trajanje bolesti varira a kod hospitalizovanih bolesnika procenjeno je na 16–26 dana (interkvartilni opseg 12–29 dana) dok globalna stopa mortaliteta još uvek nije poznata sa sigurnošću. Lekovi protiv SARS-CoV-2 koji se propisuju na osnovu empirijskih protokola (nelicencirana upotreba) su lopinavir/ritonavir, hlorokin i hidroksihlorokin, nitazoksanid, umifenovir, ribavirin, interferon alfa u inhalaciji dok su novi lekovi u fazama kliničkog ispitivanja remdesivir, nafamostat i favipiravir. Proverena medikamentozna profilaksa COVID-19 za sada ne postoji a vakcina protiv SARS-CoV-2 virusa još nije razvijena.

**Ključne reči:** koronavirus; pandemija; pneumonija, virusna; dijagnoza; terapija.

### ABSTRACT

Coronavirus disease (COVID-19) is caused by RNA virus of severe acute respiratory syndrome 2 (SARS-CoV-2) which is highly contagious to humans. The primary receptor for the virus is probably angiotensin-converting enzyme 2. COVID-19 is a respiratory infection, primarily transmitted by droplets and close contact with a diseased person. Estimated reproductive number ( $R_0$ ) is 2-2.5 and the mean incubation time is 5.2 days, ranging 1-14 days (95% confidence interval 4.1-7.0 days). The most common symptoms are: fever, dry cough, malaise, productive sputum and dyspnea, followed, sore throat, headache, myalgia, arthralgia, fever and dizziness and, occasionally, confusion, rhinorrhea, nasal congestion, gastrointestinal symptoms, hemoptysis and conjunctival injection. Initial atypical manifestations are also known. Real-time reverse transcriptase polymerase chain reaction (rRT-PCR) assay is the "gold" diagnostic standard, but its specificity and sensitivity have not been established. The most common complications are: acute respiratory distress syndrome, acute liver damage, acute heart damage and arrhythmia, followed by secondary infections, acute respiratory failure, acute renal impairment, sepsis and/or septic shock, pneumothorax, disseminated intravascular coagulation, acute heart failure and occasionally, rhabdomyolysis. Disease duration varies and in hospitalized patients it is estimated to be 16-26 days (interquartile range 12-29 days), while the global mortality rate is still unknown with certainty. Drugs against SARS-CoV-2 prescribed by empirical protocols (off-label use) are lopinavir/ritonavir, chloroquine and hydroxychloroquine, nitazoxanide, umifenovir, ribavirin, inhaled interferon alpha while the new drugs of clinical trial stages are remdesivir, nafamostat i favipiravir. Proven drug prophylaxis of COVID-19 does not yet exist and vaccine against SARS-CoV-2 has not yet been developed.

**Key words:** coronavirus; pandemics; pneumonia, viral; diagnosis, therapeutics.

## UVOD

Koronavirusna bolest (COVID-19) novo je pandemijsko oboljenje koje izaziva koronavirus teškog akutnog respiratornog sindroma 2 (SARS-CoV-2). COVID-19 se pojavio u provinciji Hubeju, u Kini, tako da je 31. decembra 2019. godine Svetska zdravstvena organizacija prva izvestila o slučajevima obolelih od pneumonije nepoznatog porekla u gradu Vuhanu kod ljudi koji su bili povezani s korišćenjem proizvoda s lokalne pijace životinja i morskih plodova (1). Ubrzo se infekcija raširila na ceo svet pa je 11. marta 2020. godine proglašena pandemija (2).

## ETIOPATOGENEZA

SARS-CoV-2 je novi, ranije nepoznati soj virusa sa jednim, pozitivnim, nesegmentiranim lancem ribonukleinske kiseline (RNK) koji čini deo spiralnog nukleokapsida, veličine ~30 hiljada parova nukleotida (kb). Ovaj virus je taksonomski klasifikovan u vrstu SARS povezanih virusa (SARS-CoV), podrod *Sarbecovirus*, rod *Betacoronavirus*, potporodicu *Orthocoronavirinae*, porodicu *Coronaviridae*, red *Nidovirales* (3). Gotovo je sigurno da je SARS-CoV-2, kao i drugi slični virusi, animalnog porekla ali je za sada nedovoljno jasno koja je vrsta primarni izvor, da li je i u kojoj meri došlo do rekombinovanja genetskog materijala pasažom kroz druge životinjske vrste kao i na koji način je virus prešao na čoveka. SARS-CoV-2 pokazuje najviši stepen homologije genetske sekvence sa jednim od koronavirusa slepih miševa te mnogi smatraju da je ova vrsta sisara primarni rezervoar. Međutim, međusobna homologija ta dva virusa upravo u sekvenci koja određuje deo proteina koji se vezuje sa receptorom na humanim ćelijama znatno je niža nego što je očekivano. Zbog toga su neke vrste zmija i sisara predložene kao verovatni intermedijarni domaćini (4, 5). Koronavirus pangolina, sisara iz grupe luskavaca, Pangolin-CoV, u 91,02% sekvenci potpuno je homologan a u 5 aminokiselinskih sekvenci ključnog dela receptora identičan sa SARS-CoV-2 virusom, zbog čega je ova vrsta najverovatniji kandidat za prelaznog domaćina (6). Iako filogenetske analize pokazuju da je SARS-CoV-2 genetski različit od koronavirusa teškog akutnog respiratornog sindroma (SARS-CoV) i koronavirusa respiratornog sindroma Bliskog istoka (MERS-CoV), koji su prethodno bili izazivači dva epidemijska talasa u svetu, komparativne analize su neophodne radi što boljeg uvida u biološke osobine i epidemiološke i kliničke aspekte infekcije novim sojem, pre svega zbog značajnih međusobnih sličnosti. Studija zasnovana na modeliranju pokazala je da ovi virusi imaju slične delove receptora kojima se vezuju za angiotenzin konvertujući enzim 2 (ACE2) (SARS-CoV/SARS-CoV-2), odnosno CD26 (MERS/SARS-Cov-2) (7, 8).

Ulazak SARS-CoV-2 u humane ćelije je složen proces, koji zahteva međusobnu interakciju receptora. Primarni receptor za virus kod ljudi najverovatnije je ACE2, za koga se vezuje poseban vršni (V) protein virusnog omotača (engl. *spike* – S). Ovaj protein ima dva dela, S1 koji određuje sklonost vezivanju virusa za receptore i ćelije određenih vrsta i S2 deo koji posreduje u spajanju viriona i ciljne ćelijske membrane. SARS-CoV-2 S glikoprotein pre vezivanja za ACE2 razgrađuje se pod dejstvom ljudskog proteolitickog enzima furina na granici između S1 i S2 podjedinice, po čemu se ovaj virus razlikuje od SARS-CoV virusa (9–12). Funkcionalna posledica proteolitické razgradnje S proteina SARS-CoV-2 nije poznata, ali se smatra da je bitna u smislu povećane prenosivosti i patogenosti ovog virusa (13). Velika gustina ACE2 postoji u plućima, srcu, jednjaku, bubrezima, bešici i distalnom delu tankog creva zbog čega može da se pretpostavi da postoji sklonost virusa da se vezuje za te organe (14). Vršni protein virusa ima posebno mesto za N- i O-povezanu glikozilaciju i njegov S deo može da utiče na CD26 anigen humanih ćelija, što možda dodatno pospešuje virulentnost (8). Različitosti u genetskoj sekvenci i molekularnim putevima infekcije ćelija čoveka virusom SARS-CoV-2 u odnosu na druge srodne viruse najverovatnije su biološka osnova različitih epidemioloških karakteristika i kliničkog ispoljavanja COVID-19 u odnosu na druga srodna oboljenja kao što su teški akutni respiratorni sindrom (SARS) i respiratorni sindrom Bliskog istoka (MERS).

## EPIDEMIOLOŠKE KARAKTERISTIKE

COVID-19 je respiratorna infekcija koja se primarno prenosi kapljicnim putem. Osnovni put transmisije je bliski kontakt sa obolelom osobom, posebno u okolnostima obilnog rasejavanja virusnih čestica u okolni vazduh prilikom kašljanja, kihanja i medicinskih intervencija na respiratornom traktu kao što su intubacija, traheobronhijalna aspiracija i mehanička ventilacija (15). Molekuli SARS-CoV-2 su izolovani i iz krvi, pljuvačke, suza, konjunktivalne tečnosti i stolice obolelih, tako da postoji mogućnost prenošenja infekcije i ovim putevima. Opisani su slučajevi obolelih od COVID-19 kod kojih virus nije nađen u uzorcima sekreta respiratornog trakta a izolovan je iz uzoraka drugih tkiva, ali pravi značaj ove pojave nije jasan (16).

U eksperimentima je pokazano da se SARS-CoV-2 zadržava u aerosolu do 3 sata, na bakarnoj površini do 4 sata, na kartonu do 24 sata a 2–3 dana na plastici i nerđajućem čeliku, što je dinamika koja je vrlo slična i kod srodnog, SARS-CoV-1 virusa (17). Otkriveno je npr. da se virus, netipično za respiratorne patogene, može održavati u stolici prosečno 27,9 dana (standardna devijacija 10,7 dana) posle početka simptoma a kod pojedinaca skoro do 5 nedelja posle negativnih rezultata testova respiratornih uzoraka (18). Uzorci stolice kod bolesnika sa COVID-19

bili su pozitivni na virusnu RNK u 48,1% slučajeva (95% CI, 38,3–57,9%); od tih, u 70,3% slučajeva (95% CI, 49,6–85,1%) nalazi su ostali pozitivni i posle konverzije testova uzoraka respiratornog trakta iz pozitivnih u negativne (19). Epidemiološki i klinički značaj alternativnih puteva prenošenja zaraze intenzivno se istražuje.

SARS-CoV-2 je izuzetno zarazan za ljudsku vrstu, znatno više nego SARS-CoV i MERS-CoV virusi, što može, bar delimično, da objasni njegov kudikamo veći, pandemijski potencijal. Procenjeni reproduktivni broj ( $R_0$ ), koji označava broj zdravih osoba koji se inficiraju od jednog nosioca SARS-CoV-2, iznosi 2–2,5 (20). Ova karakteristika zavisi od konkretnih prilika i može znatno da varira shodno razvoju epidemije, primeni mera kontrole i prevencije infekcije i terapiji obolelih (21). S druge strane, virus se vrlo verovatno prenosi u najmanje četiri „generacije“, počev od osobe koja se primarno inficirala od animalnog rezervoara, pa nadalje, preko kontakta s drugim osobama (22). Dodatno, sasvim je izgledno da u širenju bolesti učestvuju i posebne grupe kao što su asimptomatski i presimptomatski nosioci virusa a verovatno i supersejači, što svakako dodatno otežava kontrolu pandemije (23, 24). Primera radi, u jednoj studiji je izračunato da je ideo asimptomatskih oblika bolesti bio oko trećine, 30,8% (95% granice poverenja 7,7%, 53,8%) dok je u velikom, zatvorenom kolektivu bio proračunat na 17,9% (15,5–20,2%) (25, 26). Mogućnost prenosa virusa u završnoj fazi inkubacije pokazana je na primeru porodične infekcije koja je potekla od asimptomatskog nosioca (27).

Trenutno je, prema preliminarnim rezultatima studije koji treba dodatno oceniti i potvrditi, procenjeno da infektivni period verovatno počinje nešto pre početka simptoma i da traje 7–12 dana kod umerenih a do dve nedelje kod teških slučajeva COVID-19 (28). Obeskličenje je znatno brže kod blagih nego kod teških oblika COVID-19. U studiji izvedenoj među hospitalizovanim bolesnicima, 90% pacijenata s blagim oblikom bolesti imalo je već u 10. danu negativan rezultat testiranja lančane reakcije reverzne transkriptaze-polimeraze u realnom vremenu (rRT-PCR); s druge strane, kod svih teških slučajeva, kojih je bilo 39% (77% njih je lečeno u jedinici intenzivne nege), test je ostao pozitivan u 10. danu, a i nakon toga (29). U jednoj studiji medijana perioda rasejavanja virusnih partikula iznosila je 20,0 dana (interkvartilni opseg IQR 17,0–24,0) s maksimalnim zabeleženim periodom od 37 dana (30).

Srednje vreme inkubacije COVID-19 procenjeno je na 5,2 dana, u rasponu 1–14 dana (95% granice poverenja 4,1–7,0 dana) (31–35). Trajanje faza životnog ciklusa virusa kod inficiranog i obolelog čoveka predmet je intenzivnih istraživanja s obzirom na veliki epidemiološki značaj takvih saznanja. Tako je proračunato da je serijski interval (vreme između dva slučaja u lancu prenosa

infekcije) bio 3,96 dana (95% granice poverenja 3,53–4,39 dana) do 7,5 dana (5,3–9) (31, 36). Dalje, kod 97,5% inficiranih osoba simptomi su se javili za 11,5 dana, manje od 2,5% inficiranih dobili su simptome unutar 2,2 dana, a stopa nedijagnostikovanih slučajeva posle 7 odnosno 14 dana praćenja bila je 21,2 na 10.000 odnosno 1 na 10.000 bolesnika (35).

## KLINIČKA SLIKA

Najčešći simptomi obolelih od COVID-19 su povišena telesna temperatura (kod 83–95% bolesnika), suvi kašalj (57–82%), malaksalost (29–69%), iskašljavanje sputuma (26–33%), dispneja (18–55%), bol u grlu (5–17%), glavobolja (13,6%), mijalgija i artralgijska (14,8%), groznica (11,4%), vrtoglavica (9–12%), konfuzija (9%), rinoreja (4–5%), nosna kongestija (4,8%), gastrointestinalni simptomi kao što su mučnina, povraćanja i dijareja (1–10%), hemoptizije (1–5%) i konjuktivalna kongestija (0,8%) (37–47). Povišena temperatura se može javljati po obrascu kontinuiranog ili intermitentnog toka, sa groznicom ili bez nje, kašalj je obično neproduktivan, bol u grudima može sugerisati prisustvo pneumonije dok gastrointestinalni simptomi mogu dan ili dva prethoditi pojavi povišene temperature i dispneje. Kožne manifestacije nisu dovoljno ispitivane, ali kod jedne grupe bolesnika zabeleženi su eritematozna ospa (15,9%), generalizovana urtikarija (3,4%) i vezikulozna ospa (1,1%) (48).

Atipične manifestacije na početku bolesti kao što su npr. zamor bez povišene temperature i respiratornih simptoma, hemoptizije ili anozmija i ageuzija nisu tako retke pa mogu otežati blagovremeno postavljanje tačne dijagnoze i preduzimanje odgovarajućih epidemioloških mera (49–52). Dodatna otežavajuća okolnost je fluktuacija ispoljavanja tipičnih simptoma tokom razvoja bolesti; npr. pored pomenutih inicijalnih gastrointestinalnih simptoma pokazano je da je povišena telesna temperatura početka bila prisutna kod tek 44% pregledanih bolesnika a kasnije kod njih 89% (38).

Bolest kod odraslih ljudi, adolescenata i dece izazvana SARS-CoV-2 virusom klasifikuje se prema kriterijumima Svetske zdravstvene organizacije u četiri forme: blago oboljenje, pneumonija, teška pneumonija i akutni respiratorni distress sindrom (53). Osnovni kriterijumi za klasifikaciju zasnovani su na statusu ventilacije i oksigenacije, radiološkom nalazu na plućima i prisustvu simptoma i znakova koji ukazuju na poremećaj opšteg stanja. Sepsa i septični šok su takođe potencijalne komplikacije COVID-19 (54, 55). U studiji u kojoj su analizirani podaci 1.099 bolesnika sa COVID-19 koji su lečeni ambulantno i u bolnici težak oblik bolesti je zabeležen kod 15,7% osoba od čega je 5% lečeno u jedinici intenzivne nege a kod 2,3% je bila primenjena mehanička



ventilacija (38). Učešće 80% lakših, 15% teških i 5% kritično obolelih uglavnom je prihvaćena orijentaciona distribucija od koje se polazi u planiranju i sprovođenju poslova epidemiološkog praćenja i nadzora.

Studije koje su posebno analizirale podgrupu kritično obolelih još nisu česte, tako da se saznanja o njima postepeno sakupljaju, kako pristužu rezultati novih istraživanja. U jednom od njih, kritično oboleli od COVID-19 u većini slučajeva bile su starije osobe (70 godina, od 43 do 92 godine), sa komorbiditetima je bilo njih 86%, prosečno vreme od pojave simptoma do hospitalizacije iznosilo je 3,5 dana, limfopeniju manju od  $1 \times 10^9/L$  imalo je 67% osoba, abnormalne testove jetrene funkcije njih 38%; svi su imali akutni respiratorni distres sindrom (ARDS), mehanička ventilacija inicijalno je primenjena kod 71% (potom kod svih) dok je stopa mortaliteta bila 67% (56).

## DIJAGNOSTIČKI POSTUPAK

Dijagnoza COVID-19 se postavlja na osnovu anamneze, kliničkog pregleda i dopunskih dijagnostičkih metoda, koje se sastoje od biohemijskih, hematoloških i mikrobioloških analiza, genetskih testova i radiološke dijagnostike. Od primarnog je značaja uzimanje podataka iz epidemiološke anamneze kada je reč o osobi sa povišenom temperaturom i/ili respiratornim simptomima koja je putovala u područja epidemijskog žarišta ili bila u bliskom kontaktu sa osobom za koju se zna ili postoji sumnja da je obolela od COVID-19 u prethodnih 14 dana.

### *Biohemijske i hematološke analize*

Analize dosadašnjih serija slučajeva obolelih iz epidemijških žarišta ukazuju na to da su najčešći laboratorijski poremećaji kod hospitalizovanih bolesnika sa pneumonijom bili sledeći: leukopenija, limfopenija, leukocitoza, povišene aminotransferaze i laktatna dehidrogenaza (LDH), povišene koncentracije C-reaktivnog proteina (CRP), a potom i neutrofilija, trombocitopenija, anemija (smanjenje hemoglobina), hipoalbuminija i povišenje vrednosti azotnih materija u serumu (39–41, 44, 57). Hematološke analize mogu da ukažu na povišene vrednosti D-dimera i produženje protrombinskog vremena (39–41, 58). Povišenje parametara integriteta ćelija jetre nešto je češće nego kod nekih drugih tipova pneumonija a porast LDH se javlja kod 73–76% bolesnika (59). Koncentracije prokalcitonina (PCT) i CRP-a u serumu povišene su u slučaju sekundarne bakterijske infekcije (60). Ukoliko postoji porast kreatin kinaze u serumu (13–33% bolesnika), on predstavlja pokazatelj oštećenja miokarda i/ili skeletnih mišića. Oksigenacija arterijske krvi, mereno kao periferna saturacija kiseonika ( $SpO_2$ ) <90% tokom pulsne oksimetrije ukazuje na prisustvo hipoksije.

### *Mikrobiološke analize*

Mikrobiološke analize treba da se urade kod svih bolesnika da bi se isključili drugi uzroci respiratornih infekcija i sepse, posebno kod bolesnika sa atipičnom kliničkom slikom ili nejasnim epidemiološkim podacima (53). Uzorci za hemokulturu i bris sputuma su osnovni za bakteriološke pretrage dok su odgovarajući dodatni testovi neophodni radi dijagnoze drugih, čestih respiratornih patogena (npr. adenovirus, drugi koronavirusi uključujući i MERS-CoV, humani metapneumovirus, humani rinovirus i enterovirus, influenza A i B virusi, virusi parainfluence, respiratorni sincicijalni virus, *Bordetella pertussis*, *Bordetella parapertussis*, *Chlamydomphila pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*).

### *Genetski testovi*

Primena genetskih testova je neophodna radi potvrde dijagnoze infekcije SARS-CoV-2 virusom, praćenja toka COVID-19 i utvrđivanja trenutka obesklećenja. Osim kliničkog, rezultati ovih testiranja imaju neprocenjivi epidemiološki značaj. Preporučeni su neki od testova amplifikacije nukleinskih kiselina, kao što je lančana reakcija polimerizacije pomoću reverzne transkriptaze u realnom vremenu (rRT-PCR), koja se smatra „zlatnim standardom“ a za definitivno potvrđivanje i sekvencioniranje nukleinske kiseline virusne partikule (61). Uzorci koji se uzimaju za genetska testiranja su nazofaringealni i orofaringealni brisevi ili ispirci, ispljuvak, endotrahealni aspirat ili sadržaj bronhoalveolarne lavaže, a po potrebi krv i druge izlučevine kao što su stolica i urin.

Problem genetskih testova je visoko učešće lažno negativnih nalaza, koji su mogući i do 20%, bilo zbog nedovoljne količine virusnih partikula u uzorku ili laboratorijske greške (62). Primera radi, kod pacijenata sa potvrđenom infekcijom (detekcija virusa SARS-CoV-2 u bar jednom uzorku) tečnost uzorkovana bronhoalveolarnom lavižom (BAL) bila je pozitivna (rRT-PCR test) kod 93% bolesnika, sputum kod 72%, bris nosa kod 63%, uzorak uzet četkastom biopsijom kod 46%, bris ždrela 32%, feces 29%, krv 1% i urin 0% a kod dva bolesnika virus je detektovan u formiranoj stolici (63).

Po pravilu, posle inicijalnog, potrebno je raditi i ponovno testiranje. Međutim, vremenski interval nastanka pozitivnosti je varijabilan tako da je opisan slučaj prvog pozitivnog rRT-PCR testa sa tipičnim nalazom kompjuterizovane tomografije (CT) tek 11 dana od početka simptoma COVID-19 (64). Srednje vreme konverzije inicijalno negativnog u pozitivni test rRT-PCR analize u jednoj studiji izračunato je na  $5,1 \pm 1,5$  dana, dok je, obrnuto, konverzija inicijalno pozitivnog u negativni nalaz iznosila  $6,9 \pm 2,3$  dana (65).

### **Radiološka dijagnostika**

Kompjuterizovana tomografija pluća (CT) najbolja je vizualizaciona dijagnostička metoda za COVID-19. Naime, standardna radiografija pluća ukazuje na prisustvo unilateralnih infiltrata tek kod oko 25% a bilateralnih najviše do 75% bolesnika (39, 40, 66). S druge strane, CT nalaz kod bolesnika sa COVID-19 je pozitivan i do 97% (42). Promene koje se na CT nalazu uočavaju zavise od faze razvoja bolesti a najčešće se opisuju kao bilateralni, multipli lobularni ili subsegmentni infiltrati tipa mlečnog stakla ili konsolidacije parenhima odnosno lokalizovane mrljaste senke, obično u perifernim ili dorzalnim delovima pluća, većinom donjih lobusa. Drugi, manje tipični nalazi su intralobularno ili septalno zadebljanje, fibrozne trake, zadebljanje pleure, zahvaćenost subpleuralnog prostora, solidne nodule i vazdušni bronhogram. Pojedini bolesnici mogu imati i pleuralne i perikardne izlive, bronhiektazije, kavitacije, pneumotoraks, limfadenopatiju i cistične promene, pretežno u uznapredovalim stadijumima bolesti (38, 67–71). Senzitivnost CT nalaza kod COVID-19 veća je od rRT-PCR analize briseva (88% vs 59%), a kod pacijenata sa potvrđenom bolešću (pozitivan rRT-PCR) senzitivnost je i do 97% (65). S druge strane specifičnost rRT-PCR testa još nije sa sigurnošću utvrđena.

### **Imunološke analize**

Istraživanja imunoloških poremećaja kod COVID-19 su u toku tako da za sada nema široko prihvaćenih dijagnostičkih standarda koji bi se mogli preporučiti u svakodnevnom kliničkom radu. Poznato je da porast proinflatornog interleukina-6 (IL-6) korelira s pogoršanjem bolesti posle 7–14 dana od nastanka simptoma (72, 73). Neki autori su predložili da istovremeno povišenje IL-6 i D-dimera ima specifičnost 93,3% i senzitivnost 96,4% u dijagnozi COVID-19 (74). Teški slučajevi pokazuju tendenciju ka povećanom nivou inflamatornih biomarkera i citokina, nižem broju limfocita, posebno T-limfocita, većem broju leukocita i povećanju indeksa neutrofila/limfociti. Broj T-limfocita je posebno osetljiv parametar i najniži je u najtežim slučajevima infekcije (75). Ukoliko postoje tehničke mogućnosti za sprovođenje analiza imunološkog panela njihovi rezultati bi možda mogli da dopune standardne metode s ciljem predviđanja težine i/ili toka bolesti.

Testovi serološke dijagnostike se intenzivno razvijaju a rastu i saznanja o dinamici koncentracija antitela i virusnih antigena. Oboleli od COVID-19 imali su u 94% slučajeva pozitivna IgG antitela na unutrašnji nukleoprotein virusa (anti-NP), u 88% pozitivna anti-NP IgM antitela, svi su imali pozitivna IgG antitela na receptor-vezujući domen vršnog proteina (anti-RBD) i bili pozitivni na anti-RBD IgM antitela, pri čemu koncentracija IgG korelira sa neutralizacionim titrom virusa (76). Medijana detekcije

IgM i IgA je pet dana (IQR 3-6) a IgG 14 dana (IQR 10-18) posle početka simptoma sa pozitivnošću od 85,4%, 92,7% odnosno 77,9% (77). Pozitivni test serumskih IgG antitela prema virusu ili povišenje njihovih koncentracija za četiri puta u odnosu na prethodno testiranje preporučeni su kao kriterijumi za potvrdu dijagnoze COVID-19 (78).

Brzi testovi lateralne protočne imunohromatografije za detekciju IgM i/ili IgG antitela na virusne nukleoproteine (15–30 minuta) mogu predstavljati idealan način za brzi skrining SARS-CoV-2 kliconoša, simptomatskih ili asimptomatskih, u bolnicama, klinikama i drugim trijažnim centrima. Klinička osetljivost ovih novorazvijenih testova kreće se od 88% do 93%, a specifičnost od 90% do 95%. Kombinovani IgM-IgG test ima bolju osetljivost u poređenju sa jednim IgM ili IgG testom (79).

### **Druge dijagnostičke metode**

Teorijske osnove i pozitivna iskustva nekih centara otvaraju mogućnost za primenu dijagnostičkog ultrazvuka pluća kod odraslih i dece obolelih od COVID-19, a epidemiološki aspekti ovog pristupa su potencijalno povoljniji nego kod konvencionalne dijagnostike (80–82). Međutim, za sada ne postoje smernice o performansama ove metode zasnovane na dovoljnom broju dokaza, tako da su preduslovi za eventualnu primenu ultrazvučne dijagnostike postojanje odgovajuće tehničke opremljenosti i visokospecifične ekspertize.

#### **Diferencijalna dijagnoza**

Diferencijalna dijagnoza uključuje MERS, SARS, vanbolničku bakterijsku pneumoniju, influencu, prehladu, ptičiji grip izazvan sojevima H7N9 i H5N1, druge virusne i bakterijske infekcije respiratornog trakta i plućnu tuberkulozu. Koinfekcija SARS-CoV-2 i drugih respiratornih infekcija nije česta ali je moguća pa je tako u jednom istraživanju ukupno 4,3% bolesnika bilo inficirano istovremeno i influenza A/B virusima. Prosečno vreme hospitalizacije kod tih obolelih bilo je  $28,4 \pm 7,02$  dana, svi su preboleli, nijedan nije lečen u jedinici intenzivne nege a bolest nije imala značajne osobenosti u odnosu na COVID-19 sem češće zahvaćenosti gornjeg respiratornog trakta u vidu kongestije nosnih hodnika i bolova u grlu (83). Opisan je i slučaj koinfekcije SARS-CoV-2 i *Mycoplasma pneumoniae* (84).

## **EPIDEMIOLOŠKI NADZOR, KONTROLA I PREVENCIJA**

Lekar koji je tokom pregleda bolesnika postavio sumnju na postojanje infekcije SARS-CoV-2 virusom ili je primio osobu kod koje je već drugde postavljena sumnja ili je već obolela od COVID-19 dužan je da sledi nacionalne preporuke sistema nadzora (<https://covid19.rs>). Prvo je potrebno da se odredi kategorija slučaja, a zatim da se dalje

postupa u zavisnosti od mesta i uloge u sistemu nadzora (lekar doma zdravlja, epidemiolog, infektolog).

### **Definicije slučaja za potrebe nadzora su sledeće:**

A. Moguć slučaj /slučaj sumnje: a) osoba sa simptomima akutne respiratorne bolesti (povišena temperatura i jedan od znakova i simptoma – kašalj, kratkoća daha i otežano disanje); i b) bez druge etiologije koja u potpunosti objašnjava kliničku sliku bolesti; i c) osoba koja daje podatak o putovanju ili boravku u zemlji/oblasti sa prijavljenom lokalnom transmisijom oboljenja COVID-19 u periodu od 14 dana pre pojave simptoma; ili osoba sa simptomima teške akutne respiratorne bolesti koja zahteva bolničko lečenje (SARI ili ARDS) a čije se kliničke manifestacije ne mogu u potpunosti objasniti drugom etiologijom.

B. Verovatan slučaj: moguć slučaj za koji su rezultati laboratorijskog testiranja na novi korona virus neodređeni, ili epidemiološki povezan s potvrđenim ili verovatnim slučajem (osoba sa akutnom respiratornom bolešću koja je u periodu do 14 dana pre pojave simptoma imala bliski kontakt s potvrđenim ili verovatnim slučajem COVID-19) ili osoba koja je radila u zdravstvenoj ustanovi u kojoj su lečeni pacijenti sa potvrđenom ili verovatnom infekcijom novim korona virusom.

C. Potvrđen slučaj: osoba kod koje je laboratorijski potvrđena infekcija virusom SARS-CoV-2 bez obzira na kliničke znake i simptome bolesti.

Detaljni opisi kontrole i prevencije infekcije SARS-CoV-2 virusom nalaze se u odgovarajućim nacionalnim vodičima, preporukama i uputstvima (<https://covid19.rs>) i dokumentima Svetske zdravstvene organizacije i drugih renomiranih institucija u ovoj oblasti kao što su centri za prevenciju i kontrolu bolesti Evropske unije (<https://www.ecdc.europa.eu/en/novel-coronavirus-china>), Sjedinjenih Američkih Država (<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/index.html>) i Kine (<http://www.chinacdc.cn/en/COVID19/>). Lekari i drugi zdravstveni radnici posebnu pažnju treba da posvete onim aspektima koji se tiču zaštite na radnom mestu tokom dijagnostičkog i terapijskog postupanja sa bolesnikom sa sumnjom ili potvrđenim COVID-19. Među osobama sa potvrđenom infekcijom SARS-CoV-2 virusom u Vuhanu u početnim fazama epidemije bilo je 3,8% zdravstvenih radnika, a stopa infekcija bila je povezana sa opremljenošću esencijalnom personalnom zaštitnom opremom, povećanom pažnjom i stečenim iskustvom tokom rada (85, 86).

Korišćenje lične zaštitne opreme, posebno kod osoblja u zonama neposredne izloženosti infekciji, često dovodi do oštećenja kože, pri čemu su suvoća (70,3%) i deskvamacija (83,1%) najčešći poremećaji (87). Zato je veoma značajno sprovođenje mera preventivne nege kože i lečenja

dermatoloških oboljenja izazvanih ličnom zaštitnom opremom lekara i medicinskih sestara i drugog osoblja u timovima za borbu protiv COVID-19 o čemu već postoje detaljne profesionalne smernice (88).

## **TERAPIJA**

Antivirusni lek koji specifično i selektivno deluje na SARS-CoV-2 i koji je odobren za kliničku primenu kod bolesnika sa COVID-19 još ne postoji. Terapijski pristup je zato zasnovan na stratifikaciji bolesnika prema težini bolesti i mogućnostima kućnog ili bolničkog tretmana, simptomatskom lečenju i primeni mera podrške radi kompenzovanja insuficijencije organa u teškim slučajevima. Bolesnike sa blagim simptomima moguće je zbrinuti i u kućnim uslovima ako se ne očekuje razvoj pogoršanja i postoji mogućnost brzog prijema u bolnicu u slučaju potrebe. Svi ostali bolesnici trebalo bi da se leče u bolničkim uslovima a očekuje se da vreme od pojave simptoma do njihove hospitalizacije ne bude duže od sedam dana (39, 83). Detalji terapije COVID-19 opisani su u odgovarajućem vodiču Svetske zdravstvene organizacije kao i u odgovarajućim nacionalnim vodičima i vodičima za lečenje pridruženih oboljenja i komplikacija poput pneumonije i sepse (53–55, 78, 89, 90).

### **Kiseonička terapija**

Nadoknadu kiseonika treba započeti kada je periferna saturacija ( $SpO_2$ )  $\leq$  90–92%. Prilikom nadoknade preporuka je da se  $SpO_2$  stabilizuje i održava na vrednostima ne većim od 96% jer se pokazalo da je tzv. liberalna primena kiseonika udružena sa povećanim mortalitetom pacijenata. Nadoknadu kiseonika trebalo bi, ukoliko za to postoje mogućnosti, vršiti pre svega preko nazalnih kanila sa visokim protokom (HFNC – *high flow nasal cannula*) (91). HFNC ne utiče značajno na stopu mortaliteta i istovremeno smanjuje potrebu za intubacijom pacijenata, što je veoma značajno u uslovima pandemije, kada se očekuje iscrpljenje resursa bolničkih kapaciteta. Dodatno, ovaj modalitet može da obezbedi dovoljno ovlaženog kiseonika, nizak nivo pozitivnog pritiska na kraju ekspiracije i pospeši eliminaciju ugljen-dioksida (92, 93). Mnoge bolnice moraju, zbog nedostupnosti prethodno navedenih modaliteta, da primene alternativne metode kiseoničke terapije. Jedna od prvih, ukoliko nema kontraindikacija (teška ili progresivna hiperkapnija, hemodinamska nestabilnost, multiorganska disfunkcija, poremećaj mentalnog statusa), može da bude neinvazivna ventilacija pozitivnim pritiskom (NIPPV – *non-invasive positive pressure ventilation*) i ukoliko se ne postigne zadovoljavajuća  $SpO_2$ , treba razmotriti invazivnu mehaničku ventilaciju. Pre toga, primena kiseonika preko nazalnog katetera ili maske jedna je od mogućih terapijskih mera u uslovima ograničenih resursa (53). Protok



kiseonika inicijalno treba podesiti na 5 L u minuti a potom titrirati tako da se SpO<sub>2</sub> održava na vrednosti  $\geq 94\%$  Kada se postigne stabilizacija, SpO<sub>2</sub> se održava na vrednosti  $> 90\%$  a kod trudnica SpO<sub>2</sub>  $> 92$  do  $95\%$ .

Postoje studije i stavovi koje ukazuju na to da HFNC nije povezana sa većim rizikom od mikrobiološke kontaminacije okoline od konvencionalne kiseoničke terapije (94). Međutim, postoje i suprotna mišljenja da su terapija kiseonikom preko nazalne kanile i neinvazivna ventilacija potencijalno rizične procedure koje mogu pospešiti nastanak sekundarne infekcije zbog tendencije obilnog formiranja aerosola (95, 96). Očigledno je da odluka o primeni datog modaliteta neinvazivne nadoknade kiseonika treba da se donese na osnovu individualne procene, koja osim kliničkih karakteristika bolesnika, uključuje i sveobuhvatnu ocenu odnosa koristi i rizika, posebno imajući u vidu epidemiološke faktore, dostupne resurse i organizacione okolnosti zdravstvene ustanove.

### **Mehanička ventilacija**

Bolesnici koji imaju akutni respiratorni distress sindrom treba da budu lečeni poštednom ventilacionom strategijom koja se odlikuje malim disajnim volumenom (4–8 mL/kg telesne mase prilagođene za telesnu visinu i pol), održavanjem malog inspiracionog (plato) pritiska ( $< 30$  cm H<sub>2</sub>O), primenom odgovarajućeg endekspiratornog pozitivnog pritiska-PEEP ( $> 10$  cm H<sub>2</sub>O) i prema potrebi, povećanjem brzine respiracije do 35 ventilacija u minuti (93, 97). Nekoliko terapijskih izbora može da se razmotri kod bolesnika koji imaju tešku hipoksiju (PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> manji od 100–150 mm Hg). Pozitivni pritisak na kraju ekspirijuma može da se povećava za 2–3 cm H<sub>2</sub>O svakih 15–30 minuta do postizanja SpO<sub>2</sub> 88–90% sa ciljem održavanja platoa pritiska  $< 30$  cm H<sub>2</sub>O. Druga alternativa je smanjenje radnog pritiska na 13–15 cm H<sub>2</sub>O. Najzad, mogu se sprovesti tehnike alveolarnog produvanja ili primeniti umeren pritisak od oko 30 cm H<sub>2</sub>O tokom 20–30 s u prisustvu anesteziologa i uz praćenje hemodinamike. Dalje terapijske opcije uključuju duboku sedaciju, neuromuskularnu blokadu i postavljanje bolesnika u različite položaje, pri čemu se trudnice postavljaju u bočni položaj. U specijalizovanim centrima slučajevi uporne hipoksije mogu da se leče azot-monoksidom (5–20 ppm) i ekstrakorporalnom membranskom oksigenacijom (ECMO) (98). Od velikog je značaja da se prilikom mehaničke ventilacije preduzimaju mere prevencije i kontrole prenosa infekcije.

Iskustvo stečeno tokom lečenja kritično obolelih od COVID-19 u pojedinim bolnicama sugerise da bi se ARDS mogao ispoljiti i u atipičnoj formi, sa teškom hipoksemijom i dobro očuvanim plućnim volumenom. Primena najnižeg mogućeg PEEP uz pažljivo

prilagođavanje ventilacije trebalo bi u tim slučajevima da bude uspešnija strategija od standardno preporučenog protokola mehaničke ventilacije (99). Dopunska potvrda ovih zapažanja kao i određivanje optimalnog mesta i uloge ovog alternativnog protokola u vremenskom sledu lečenja kritično obolelih od COVID-19 neophodni su za njegovu širu implementaciju u rutinskoj praksi.

### **Druge terapijske mere i lekovi**

Infuzioni rastvori treba da se primenjuju obazrivo s obzirom na to da agresivna terapija može da pogorša oksigenaciju i izazove plućni edem (100). Terapijski cilj, sem kod bolesnika sa šokom, treba da bude negativni bilans tečnosti 0,5–1,0 l dnevno (97). Primarni preporučeni rastvori su kristaloidi i Ringerov rastvor.

Analgetici i antipiretici se koriste kod povišene temperature i bolova a paracetamol je prvi izbor. Vesti o potencijalnoj štetnosti ibuprofena koje su se nedavno raširile u stručnoj i laičkoj javnosti za sada nisu potkrepljene validnim naučnim dokazima i demantovalo ih je udruženje kliničkih farmakologa Evrope (101). Takav stav podržava i Evropska agencija za lekove, koja za terapiju povišene temperature i bola preporučuje da se razmotre sve dostupne opcije uključujući paracetamol i nesteroidne antiinflamatorne lekove (102).

Antimikrobni lekovi se koriste kada treba da se leče drugi, potencijalni respiratorni patogeni, prema odgovarajućim vodičima dobre prakse. Nema posebnih preporuka za propisivanje antibiotika posebno kod osoba sa COVID-19 ni u profilaktičke, ni u terapijske svrhe, tako da infekcija SARS-CoV-2 virusom nije sama po sebi indikacija za primenu ovih lekova. Primena inhibitora neuraminidaze (npr. oseltamivir), do isključivanja influence, može da se razmotri kao jedna od početnih terapijskih mogućnosti. Podaci jedne studije ukazuju na to da su kod bolesnika sa COVID-19 najčešće propisivani oseltamivir (89,9% bolesnika), moksifloksacin (64,4%), ceftriakson (24,6%) i azitromicin (18,1%) (41). Dalja antimikrobna terapija, uključujući i deescalaciju, treba da se usklađuje sa kliničkim tokom bolesti i individualnom procenom.

Potencijalnu primenu kortikosteroida još uvek prate kontroverze i nedovoljna usaglašenost stavova. Svetska zdravstvena organizacija ne preporučuje kortikosteroide za lečenje pneumonije kod bolesnika sa COVID-19, izuzev u okviru kliničkih istraživanja (53). Nedostatak validnih dokaza o efikasnosti i bezbednosti, mogućnost nastanka ozbiljnih neželjenih dejstava kao i pospešivanje razvojnog ciklusa virusa zbog preteće imunosupresije su razlozi za ovakav stav (103). S druge strane, iskustvo lekara iz Kine sugerise potencijalnu korist ovih lekova kod individualnih bolesnika koji zadovoljavaju vrlo stroge kriterijume za primenu metilprednizolona (intravenski 0,75–1,5 mg/kg ili 20–80 mg dnevno) (104, 105).

Lečenje u posebnim slučajevima može da se sprovodi primenom ekstrakorporalne membranske oksigenacije (ECMO), kontinuirane zamene bubrežne funkcije (CRRT), plazme osoba koje su prebolele COVID-19 i tretmana purifikacije krvi a postoje pozitivna iskustva sa korišćenjem preparata tradicionalne kineske medicine, uključujući i kombinacije sa konvencionalnim lekovima i terapijskim postupcima (78).

### ***Blagi oblik bolesti***

Bolesnici sa blagim oblikom bolesti mogu se lečiti i izvan bolnica, ali takva odluka treba da se donese sagledavajući brojne preduslove, posebno lokalne propise i preporuke. Nema još uvek dokaza da kućni ljubimci prenose bolest, ali je oprez neophodan (106). Naime, nedavni eksperimenti su pokazali da su afrički tvorovi i mačke bili vrlo osjetljivi na SARS-CoV-2, da su psi bili znatno otporniji dok je kod domaćih životinja kao što su svinje, kokoši i patke replikacija virusa bila veoma slaba (107).

### ***Lečenje pridruženih bolesti***

Pridružene bolesti kod COVID-19 bolesnika treba da se leče shodno individualnoj proceni. Najvažnije odluke koje treba da donese lekar tiču se potrebe za nastavkom ili privremenom obustavom hronične farmakoterapije i mogućim interakcijama lekova. U naučnoj javnosti se razmatrao i teorijski rizik koji potencijalno može da postoji kod osoba sa arterijskom hipertenzijom i drugim kardiološkim oboljenjima koji se leče ACE inhibitorima i blokatorima receptora za antigotenzin II (AT), zbog ushodne regulacije ACE2 enzima koji je receptor za SARS-CoV-2 na ćelijama čoveka. Ipak, većina stručnih asocijacija savetuje da se ti lekovi ne obustavljaju pošto za sada nema validnih dokaza o postojanju dodatnog rizika za razvoj teške bolesti COVID-19 (101, 108, 109). Slična razmatranja se odnose i na statine, za koje je pokazano da, bar u eksperimentalnim uslovima, mogu da utiču na raznovrsne signalne puteve koji potencijalno mogu, s jedne strane, da budu štetni, a s druge, korisni (npr. stimulacija ekspresije ACE2, antiinflamatorno dejstvo, povišenje interleukina 8) (110, 111). Ipak, do pristizanja definitivnih dokaza u stvarnom uticaju statina na ishode lečenja bolesnika sa COVID-19 za sada se obustavljanje njihove primene ne bi moglo preporučiti ukoliko su već sastavni deo hronične farmakoterapije.

Komplikacije koje nastanu tokom lečenja bolesnika sa COVID-19 treba da se leče u skladu sa odgovarajućim vodičima dobre prakse i drugim sličnim preporukama. Primera radi, niskomolekularni heparini i nefrakcionisani heparin se koriste prema indikacijama za profilaksu tromboembolizma, blokatori histaminergičkih H<sub>2</sub> receptora ili inhibitori protonske pumpe kod prevencije

gastrointestinalnog krvarenja a vazopresori i inotropi (npr. noradrenalin, adrenalin, vazopresin, dopamin) za lečenje cirkulatornog šoka.

## **LEKOVI KOJI SE PRIMENJUJU U OKVIRU KLINIČKIH ISTRAŽIVANJA ILI VAN INDIKACIJA PO ODLUCI LEKARA**

SARS-CoV-2 je novi virus tako da je tek pojavom epidemije otpočeo razvoj novih lekova za COVID-19, pa se trenutno sprovodi više desetina kliničkih studija u ovoj oblasti. Podaci o njima mogu da se pronađu na internet stranicama registara kliničkih istraživanja kao što su registri Svetske zdravstvene organizacije (WHO International Clinical Trials Registry), nacionalne biblioteke za medicinu i nacionalnog instituta za zdravlje Sjedinjenih Američkih država (ClinicalTrials.gov) i Narodne Republike Kine (Chinese Clinical Trial Registry) a naučna i stručna javnost željno iščekuju njihove konačne rezultate.

Nedavno je publikovan pregled istraživanja nekih od postojećih i novih lekova sa pokazanim ili potencijalnim antivirusnim dejstvima na SARS-CoV-2 u terapiji COVID-19, a detalji mogu da se potraže i u dopunskoj literaturi (112). Ukratko, dosta se radi na prenameni postojećih lekova za druge indikacije, kao što su lopinavir/ritonavir, hlorokin i njegov derivat hidroksihlorokin, nitazoksanid kao i nekih drugih široko korišćenih antivirusnih lekova. Lopinavir/ritonavir je inhibitor HIV-1 proteaze koji blokira obradu proteina dovodeći do nastanka nezrelih, nefektivnih viriona. Hlorokin, antimalarik iz grupe 9-aminohinolina koji se koristi kod nekih autoimunih oboljenja, ostvaruje antivirusne efekte povećanjem endozomalnog pH, imunomodulacijom i uticajem na proces autofagije. Nitazoksanid je antiprotozoik koji utiče na životne cikluse mnogih ekstracelularnih i intracelularnih protozoa, crva, bakterija i virusa, i koristi se kako u humanoj, tako i u veterinarskoj medicini. Odnedavno nitazoksanid se ispituje u lečenju infekcija mnogim uzročnicima, uključujući animalne i humane koronavirusne. Poznati antivirusni lekovi, ribavirin, oseltamivir, penciclovir, aciklovir, ganciklovir, darunavir, baloksavir i umifenovir u različitoj meri su razmatrani, istražuju se ili se koriste za lečenje koinfekcija kod bolesnika sa COVID-19. Umifenovir (zaštićeno ime Arbidol) derivat je indola koji je pre više od dve decenije odobren za primenu u Rusiji, a početkom 2000. i u Kini (113). Smatra se da deluje dvostrukim mehanizmom, direktno virocidno i inhibicijom razvojnog ciklusa virusa unutar ćelije zbog čega se ispituje i/ili koristi za lečenje brojnih virusnih infekcija uključujući i SARS-CoV-2 (114).

Novi lekovi u fazama kliničkog ispitivanja su remdesivir, nafamostat i favipiravir. Remdesivir (GS-5734) je nukleotidni analog, prolek, koji interferira sa životnim



ciklusima mnogih RNK virusa nakon ulaska u ćeliju, uključujući Ebola virus, SARS i MERS virus. Nafamostat je sintetski inhibitor serin proteaze koji sprečava spajanje viriona sa membranom ciljane ćelije smanjivanjem oslobađanja katepsina B i ima antikoagulantno dejstvo. Favipiravir (T-705) je nukleozidni analog koji inhibira virusnu RNK polimerazu, sprečavajući replikaciju virusa bez značajnijeg uticaja na sintezu nukleinskih kiselina inficirane ćelije. Podaci najnovijeg, još uvek nepublikovanog kliničkog ispitivanja kod 80 bolesnika sa COVID-19 pneumonijom u provinciji Gvandong, u Kini, pokazali su da je kod 35 bolesnika koji su lečeni favipiravirom test na uzročnika bio negativan četvrtog dana terapije (11 dana u kontrolnoj grupi) a da je kod 91,4% došlo do poboljšanja nalaza radiološkog pregleda pluća (62,2%) (115).

Do sada poznati i potencijalni mehanizmi dejstva antivirusnih SARS-CoV-2 lekova vrlo su raznovrsni (116, 117). Inhibiciju prijanjanja za membranu i ulaska virusa u ćeliju vrše hlorokin, hidroksihlorokin i umifenovir (raznovrsnim ciljnim molekulima i mehanizma), rekombinantni humani ACE2 (interakcijom ACE2 i S proteina) i inhibitor signalnog puta janus kinaze (JAK) baricitinib (uticajem na endocitozu). Proces virusne replikacije suprimiraju remdesivir, favipiravir i ribavirin (inhibicijom virusne proteaze, polimeraze i metiltransferaze), lopinavir i ritonavir, rulifloksacin, tegobuvir, biktegravir i nelfinavir (blokadom virusne glavne proteaze). Nekoliko lekova izaziva supresiju inflamatornog odgovora kao što su kortikosteroidi u malim dozama kod subpopulacije kritično obolelih (modulacija raznovrsnih mehanizama disregulacije i hiperinflamacije), tocilizumab i sarilumab (monoklonska antitela usmerena na receptor za interleukin 6), i inhibitor janus kinaze 2 fedratinib (inhibicija Th17 posredovanog odgovora). Transfuzijom krvnih produkata kao što je krvna plazma oporavljenih bolesnika podstiče se humoralni imunitet protiv virusa. Vakcine koje sadrže S protein i druge antigene virusa intenzivno se istražuju s raznovrsnim tehnološkim pristupima uključujući inaktivisanu, rekombinantnu (podjedinica receptornog proteina, nukleinske kiseline), adenovirusnu i influenza vektorsku vakcinu. Razmatra se i terapija matičnim ćelijama sa namerom da se indukuju reparativni procesi u plućnom parenhimu, modulira inflamatorni odgovor i, potom, umanjí potreba za daljim, intenzivnim lečenjem, ali se rezultati nekoliko započetih kliničkih studija u ovoj oblasti tek očekuju (118).

Primena već postojećih antivirusnih lekova kao i medikamentata iz drugih farmakoloških grupa sa potencijalnim antivirusnim dejstvom, koji se već koriste u medicini, za sada su bili jedini antivirusni terapijski izbor lekara u žarištima epidemija usmeren na sam SARS-CoV-2 virus. Iskustva stečena u ovakvoj primeni pretočena su u

empirijske farmakoterapijske protokole (78, 119). Antivirusna terapijska kombinacija ne bi trebalo da sadrži primenu više od tri leka istovremeno a neki od predloženih protokola su sledeći:

- Interferon-alfa, inhalacija 5 MIJ u 2 ml vode za injekcije dva puta dnevno;
- Lopinavir/ritonavir, oralno 200 mg/50 mg, 2 tablete, dva puta dnevno maksimalno 10 dana;
- Ribavirin (u kombinaciji sa interferonom-alfa ili lopinavir/ritonavikom), injekcije 500 mg i. v. dva ili tri puta dnevno, maksimalno 10 dana;
- Hlorokin fosfat, oralno, odrasli 18–65 godina, > 50 kg, 500 mg dva puta dnevno 7 dana; < 50kg, 500 mg dva puta dnevno prvi dan, od drugog dana 500 mg jednom dnevno do sedam dana;
- Umifenovir (arbidol), oralno 200 mg, tri puta dnevno, maksimalno 10 dana;
- Lopinavir/ritonavir, oralno, 2 tablete svakih 12 h plus umifenovir (arbidol), oralno 200 mg svakih 12 h, do oko dve nedelje.

Dodatno, rezultati studije sprovedene u Francuskoj na malom broju bolesnika (n = 36) su pokazali da primena hidroksihlorokin sulfata (200 mg, tri puta dnevno 10 dana), samostalno (n = 14) ili u kombinaciji sa azitromicinom radi prevencije bakterijske infekcije (n = 6) u 5. danu lečenja kod 65% bolesnika dovela je do virusološkog izlečenja (negativan test), dok je do istoga došlo kod svega 18% u kontrolnoj grupi (n = 16) (120). Korišćenjem farmakokinetičkog modela ispitan je profil terapijskih koncentracija pet doza protokola hidroksihlorokina: a) 400 mg jednom dnevno 5 dana; b) 400 mg dva puta dnevno sedam dana; c) 800 mg udarna doza, sledeća 600 mg posle osam sati, potom 600 mg jednom dnevno četiri dana i d) 200 mg tri puta dnevno 7 dana i e) 800 mg udarna doza, potom 200 mg dva puta dnevno šest dana. Pokazalo se da upravo primena leka u dozi od 200 mg tri puta dnevno sedam dana obezbeđuje najoptimalnije terapijske koncentracije leka u krvi, u preporučenom rangu od > 1 mg/L do < 2 mg/L (121). Hidroksihlorokin je u Indiji preporučen i za profilaksu, u protokolu 400 mg dva puta dnevno prvog dana, potom 400 mg jednom nedeljno, do sedam nedelja za zdravstvene radnike a do tri nedelje kod asimptomatskih osoba u porodičnom kontaktu sa osobom dokazane infekcije, premda studija koje to podupiru nema u dostupnim izvorima ([https://icmr.nic.in/sites/default/files/upload\\_documents/HCCQ\\_Recommendation\\_22March\\_final\\_MM\\_V2.pdf](https://icmr.nic.in/sites/default/files/upload_documents/HCCQ_Recommendation_22March_final_MM_V2.pdf)).

Određeni stepen suzdržanosti u ordiniranju ovih i sličnih lekova ipak se čini racionalnim. Prvo, treba znati da su ovi lekovi odobreni (licencirani) za kliničku primenu u drugim indikacijama pa bi njihova upotreba u kliničkoj praksi trebalo da sledi preporuke za nelicenciranu (neodobrenu) primenu kao i uputstva sažetka karateristika

leka u vezi s drugim farmakološkim osobinama i uslovima terapijske primene poput kontraindikacija, mera opreza, praćenja neželjenih dejstava i mogućih interakcija (122). Neophodno je detaljno upoznati pacijente kojima se nameravaju propisati ovi lekovi sa svim mogućim koristima i rizicima (mogućim neželjenim dejstvima i interakcijama) njihove primene, i propisivati ih tek pošto se pribavi saglasnost pacijenata u pisanoj formi. Prethodno o nameravanoj vanindikacionoj primeni ovih lekova treba obavestiti lokalni Etički odbor i dobiti njegovu načelnu saglasnost. Postoji npr. mogućnost ozbiljnih neželjenih događaja kao što su akutna lezija jetre posle primene kombinacije lopinavir/ritonavir plus arbidol (oko polovine bolesnika) i interakcija s lekovima koji produžavaju QTc interval kod primene hlorokina. Najnovija randomizovana, kontrolisana klinička studija otvorenog dizajna kod hospitalizovanih odraslih bolesnika sa teškim COVID-19 je pokazala da lopinavir/ritonavir ipak nije imao značajno veću efikasnost od standardnog lečenja (123). To otvara pitanje opravdanosti njegove rutinske primene, ali indirektno i drugih lekova čija efikasnost i bezbednost nisu ispitane u validnim kliničkim istraživanjima. Kontraindikacije i najznačajnija neželjena dejstva i interakcije lekova koji se koriste u terapiji COVID-19 prikazani su u tabeli 1.

Vakcina protiv SARS-CoV-2 virusa još uvek ne postoji i ulažu se veliki naponi da se ona razvije i odobri za kliničku primenu što pre. Imajući u vidu stepen globalne pretnje aktuelne pandemije, klinička istraživanja su već otpočela u pojedinim zemljama (124). Procene o najboljim strategijama istraživanja i razvoja vakcine, mogućoj uspešnosti ovih napora, uticaju očekivane vakcinacije na tok aktuelnog infektivnog talasa i budući imunitet ljudi veoma su različite i za sada su bilo kakvi zaključci i preporuke nedovoljno pouzdani (20, 125).

Lekovi tradicionalne medicine korišćeni su u Kini kod svih oblika COVID-19 uključujući i istovremenu primenu standardne terapije kritično obolelih (89, 114). Važeće tamošnje smernice preporučuju „Dekokt za čišćenje i detoksikaciju pluća“, koji sadrži više od 20 pojedinačnih sastojaka a opisano je i korišćenje oralnog rastvora „Šuanglianglian“ (*Shuanghuanglian*), ekstrakta tri biljke i drugih sličnih preparata (78, 89, 126, 127).

## KOMPLIKACIJE

Akutni respiratorni distress sindrom javljao se kod 15–29% bolesnika sa COVID-19, a ostale komplikacije bile su: akutno oštećenje jetre (14–53%), akutno oštećenje srca (7–19,7%), aritmije (16%), sekundarne infekcije (6,1–10%), akutna respiratorna insuficijencija (8%), akutno oštećenje bubrega (3–7%), sepsa i/ili septični šok (2–8%), pneumotoraks (2%), diseminovana intravaskularna koagulacija (1%), akutna srčana

insuficijencija (1%) i pojedinačni slučajevi rabdomiolize i tromboza udruženih sa prisustvom antifosfolipidnih antitela (39–42, 58, 123, 128–132).

## POSEBNE POPULACIJE BOLESNIKA

Širenjem pandemije rastu iskustva i sa kliničkim karakteristikama i ishodima COVID-19 kod posebnih grupa bolesnika kao što su žene u trudnoći i posle porođaja, deca, stariji i mladi. Znanja o mogućim specifičnostima COVID-19 kod ljudi sa pojedinim oboljenjima, kao što su imunokompromitovani bolesnici i oni podvrgnuti dijagnostičko-terapijskim procedurama, poput anestezije takođe su sve veća.

### *Trudnice i dojilje*

Sposobnost vertikalne ili peripartalne transmisije vrlo verovatno nije jedna od glavnih osobina SARS-CoV-2 virusa (133, 134). Analize amnijske tečnosti, umbilikalne krvi, brisa ždrela neonatusa i majčinog mleka na prisustvo SARS-CoV-2, su bile negativne kod nekoliko trudnica sa dokazanom infekcijom (135). Ipak, izgleda da pitanje vertikalne transmisije virusa još nije definitivno razjašnjeno. Pojedinačni suspekti slučajevi, zabeležene komplikacije kod novorođenčadi obolelih majki i još uvek ograničeno iskustvo u vezi s prenošenjem virusa tokom vaginalnog porođaja i majčinim mlekom nameću ipak potrebu daljeg praćenja i opreza (133, 135). Nedavno je izvešteno da je kod tri od 33 novorođenčeta majki koje su imale COVID-19 dokazana vrlo rana infekcija SARS-CoV-2 virusom u uslovima strogog poštovanja mera prevencije i kontrole bolesti tokom porođaja (136). Takođe, opisan je i slučaj novorođenčeta majke obolele od COVID-19 koje je imalo pozitivan test na IgM antitela u serumu dva sata posle porođaja, koja inače otežano prolaze placentu i predstavljaju marker sveže infekcije (137).

Za sada nije primećeno da sama bolest ima određenih specifičnosti u trudnoći u odnosu na druge inficirane, izuzimajući već poznate fiziološke promene u ovom periodu. Trudnice sa asimptomatskim oblikom infekcije treba da budu izolovane u kućnim uslovima i da se pregledaju ultrazvukom svake dve nedelje, dok ostale treba lečiti u bolnici, poželjno multidisciplinarnim pristupom (138). Izbor načina porođaja treba da se određuje individualno. U principu, indukcija i vaginalni porođaj su prvi izbor ali carski rez može da bude racionalna alternativa ako za to postoje akušerske ili fetalne indikacije.

### *Deca*

Oboljevanja dece od COVID-19 do sada je bilo uglavnom povezano s prenosom infekcije unutar porodice. Sama klinička slika nema posebnih osobenosti sem što je

tok bolesti blaži nego kod odraslih. Infekcija novorođenčeta je primarno posledica bliskog kontakta s majkom tako da je po rođenju potrebno da se primene stroge mere prevencije i kontrole infekcije (139). Deca tipično imaju blagu ili umerenu bolest sa oporavkom ali je veliki broj asimptomatskih nosioca virusa, što ima epidemiološki značaj (140). Ipak, i do 5% dece može imati težak oblik COVID-19 (najčešće u dobi mlađoj od godinu dana), među kojima su zabeleženi i pojedinačni fatalni slučajevi (141).

### *Stariji i mladi*

Izveštaji iz epidemijskih žarišta ukazuju na to da je starija životna dob značajan faktor rizika za nepovoljne ishode, uključujući povećanu stopu mortaliteta (30). Mortalitet se povećava s godinama i najviši je kod starijih od 80 godina (21,9%). Bolesnici bez komorbiditeta takođe mogu da podlegnu bolesti (u toj subpopulaciji stopa mortaliteta je 1,4%) ali je mortalitet znatno viši kod pacijenata s pridruženim komorbiditetima, i to: kod osoba sa kardiovaskularnim bolestima 13,2%, dijabetesom 9,2%, hipertenzijom 8,4%, hroničnom respiratornom bolešću 8% i malignitetima 7,6% (37).

U široj javnosti su plasirane informacije o mogućoj slabijoj osetljivosti mlade populacije na SARS-CoV-2. Vremenom se pokazalo da su ovakvi, eksplicitni stavovi nedovoljno utemeljeni tako da je i Svetska zdravstvena organizacija izdala odgovarajuće upozorenje mladima (142). Stariji imaju teže oblike pneumonije, koji su sami po sebi faktor rizika za nepovoljne ishode, ali su svi ljudi osetljivi na SARS-CoV-2 virus i stopa mortaliteta u pojedinim istraživanjima bila je vrlo slična kod starih i kod mladih osoba (143, 144). Čini se da je starija dob ipak značajan rizični činiac ali postoje i drugi nepovoljni prognostički faktori, koji bi mogli, zbog prisustva specifičnih okolnosti koje prate stariju životnu dob (npr. brojni komorbiditeti), u opservacionim istraživanjima nedovoljne statističke snage i ograničenja u dizajnu, da deluju kao zbunjujuće varijable na praćene ishode. Primera radi, pored starije životne dobi, veliki broj komorbiditeta i izraženiji poremećaji laboratorijskih analiza prepoznati su kao faktori rizika za tešku kliničku sliku kod COVID-19 (145). Nezavisno od stvarnih razlika u kliničkim karakteristikama i toku COVID-19 između stare i mlade populacije, striktno pridržavanje preporučenih mera kontrole i prevencije infekcije SARS-CoV-2 virusom od najvećeg je značaja za sve.

### *Druge grupe pacijenata*

Širenjem pandemije rastu iskustva o COVID-19 u različitim drugim posebnim grupama kao što su npr. bolesnici sa oboljenjima digestivnog trakta, mentalnim poremećajima, imunokompromitovani i bolesnici

podvrgnuti anesteziji. Većina preporuka za sada se odnosi na specifičnosti mera kontrole i prevencije bolesti a značajnija iskustva o kliničkim specifičnostima očekuju se u budućnosti (146–149).

## **KLINIČKI TOK I PROGNOZA**

Podaci od 2. aprila 2020. godine govore da je kumulativna stopa ukupnog morbiditeta na pandemijskom nivou 5,1% a aktuelna kumulativna stopa ozdravljenja 21,6% (<https://coronavirus.jhu.edu/map.html>). Prve analize iz epidemijskih žarišta izvestile su da je ukupna stopa mortaliteta bila 2,3% (85). Ukoliko se globalna stopa mortaliteta prilagodi za period maksimalne inkubacije od 14 dana, ona je veća i iznosi 5,7% (95% granice poverenja 5,5–5,9), za Kinu 5,6% (5,4–5,8) a za sve druge zemlje 15,2% (12,5–17,9) (150). Međutim, podaci o mortalitetu treba da se sagledavaju u mnogo širem kontekstu. Broj dijagnostikovanih osoba koji su inficirani SARS-CoV-2 virusom u opštoj populaciji sigurno je znatno niži kako zbog značajnog broja asimptomatskih kliconoša i lakih kliničkih oblika koji se ne evidentiraju (prema nekim procenama od 35–86,2%), tako i zbog faktora koji su uslovljeni organizacijom zdravstvene službe i javnog zdravlja, prvenstveno stope testiranih osoba (21). Zbog toga je razumna pretpostavka da je opšta stopa mortaliteta na nivou celokupne populacije realno niža od navedenih.

S druge strane, očekuje se da mortalitet kod hospitalizovanih bolesnika bude veći, naročito kod osoba u jedinicama intenzivnog lečenja s obzirom na očekivanu veću učestalost teških oblika bolesti i udruženih komorbiditeta. Tako su npr. studije sprovedene kod hospitalizovanih bolesnika utvrdile da je mortalitet bio od 14,1% do 28,3%, potencijalni faktori rizika za fatalni ishod bili su starija dob, visok skor procene sekvencijalne insuficijencije organa (engl. *sequential organ failure assessment score* – SOFA), povećanje d-dimera i kardijalno oštećenje; kod onih podleglih bolesti najčešće pridružene bolesti bile su hipertenzija i druga kardiovaskularna oboljenja a komplikacije akutni respiratorni distres sindrom i respiratorna insuficijencija, sepsa, akutno oštećenje srca i srčana insuficijencija (30, 131, 151).

Detaljan uvid u vremenski tok oboljenja i ishoda značajan je u procesu donošenja odluka epidemiološkog nadzora i kliničke prakse. Tako je u jednom istraživanju ustanovljeno da je medijana kliničkog poboljšanja kod hospitalizovanih bolesnika bila 16 dana (IQR 15–17), stopa mortaliteta u 7. danu bila je 6%, u 14 danu 16%, u 28. danu 22,1%; pri tome, kliničko poboljšanje u 28 danu zabeleženo je kod 74,4% bolesnika, medijana boravka u jedinici intenzivne nege bila je 10 dana (5–14), trajanje mehaničke ventilacije pet dana (3–9), trajanje kiseoničke terapije 13 dana (8–16) a dužina hospitalizacije 15 dana



(12–17) (123) Drugi izveštavaju da je ukupna dužina trajanja COVID-19 u grupi umereno teških, teških ili kritično obolelih lečenih u bolnici bila kraća kod osoba koji su podlegli bolesti. U grupi bolesnika sa fatalnim ishodom medijana od početka simptoma do hospitalizacije bila je 10 dana (IQR 7–13) (kod prebolelih 9 dana, 6–12), od prijema do ishoda pet dana (3–9,3) (kod prebolelih do izlečenja 16 dana, 14–19) a od početka simptoma do ishoda 16 dana (12–20) (kod prebolelih do izlečenja 26 dana, 21,8–29) (151).

## ZAVRŠETAK LEČENJA I PRAĆENJE

Bolesnik se može otpustiti sa kućnog lečenja ukoliko su dva testiranja, najmanje s razmakom od 24 sata, negativna, u suprotnom, po isteku dve nedelje od prestanka simptoma (152). Kriterijumi za otpust iz bolnice su sledeći: a) normalna temperatura više od tri dana; b) respiratorni simptomi značajno su se popravili; c) inflamacija pluća pokazuje značajne znake regresije; d) molekularni test detekcije virusne nukleinske kiseline iz uzoraka respiratornog trakta negativan je u dva sukcesivna testiranja (u razmaku barem 24 sata) (89, 153).

Međutim, čini se da je ovakva strategija, bar u nekim slučajevima, suboptimalna. U praćenju četiri obolela zdravstvena radnika, koji su se oporavili 12 do 32 dana od početka simptoma sprovedeno je ponovno testiranje 5–13 dana kasnije i svi su bili pozitivni, uključujući i potvrdne testove kod troje nakon sledeća 4–5 dana (sprovedenih sa testovima drugog proizvođača), pri čemu su svi ostali bez simptoma (154). Opisan je slučaj bolesnika kod koga je četvrtog dana po otpustu, nakon prethodna dva negativna rezultata rRT-PCR testa u sputumu ponovo detektovan SARS-CoV-2, a zatim još tri puta sve do 15. dana (155).

Značaj ovih nalaza za transmisiju bolesti još nije poznat, ali moglo bi se pretpostaviti da su u izvesnom periodu i nakon izlečenja potrebni oprez i nadzor. Preporuke kineskog vodiča za dijagnozu i terapiju COVID-19 navode da posle otpusta bolesnik treba da prati svoje zdravstveno stanje 14 dana, nosi zaštitnu masku i boravi u zasebnoj sobi sa dobrom ventilacijom uz izbegavanje kontakta sa članovima porodice, posebno obeđuje, održava higijenu ruku i izbegava izlaske. Uz to, posle dve i četiri nedelje od otpusta trebalo bi da se javi u bolnicu radi kontrolnog pregleda (78).

## NEDOVOLJNO JASNI ASPEKTI

SARS-CoV-2 je novi soj virusa, do sada nepoznat ljudskom organizmu tako da su istraživanja intenzivna i kliničko iskustvo se postepeno nagomilava. Posledično, mnoga važna pitanja i dalje su bez definitivnog odgovora kao što su tačno poreklo virusa, svi mogući načini transmisije infekcije, tačni obrasci imunskog odgovora

organizma, terapijska efikasnost i bezbednost antivirusnih medikamentoznih protokola i potencijalne vakcine (20, 156–158). Zbog toga naučna i medicinska zajednica ali i šira javnost, u borbi sa COVID-19 pandemijom moraju da se oslone na dosadašnje, proverene činjenice spremni da u budućnosti prihvate promenu aktuelne prakse kako budu pristizala nova saznanja iz pravilno dizajniranih, sprovedenih i prikazanih bazičnih istraživanja i kliničkih studija.

## ZAKLJUČAK

SARS-CoV-2 je novi soj koronavirusa koji je uzdrmao ljudsku vrstu na način koji nije viđen još od velike pandemije gripa pre jednog veka. Rekombinovanje genoma unutar animalnog rezervoara najverovatniji je početni evolutivni mehanizam, koji je, slično drugim brojnim prethodnim srodnicima, izrodio virusne partikule patogene za ljude, ali ovog puta posebnih bioloških odlika. Čini se da je jedinstvena genetska sekvenca SARS-CoV-2 visoko kompatibilna sa obrascem receptorskih molekula koji je u značajnoj meri konzerviran unutar ljudske vrste, što virusu obezbeđuje osetljivost svih populacija i široku kontagioznost na globalnom nivou. Brojne nepoznanice u vezi s biološkim, epidemiološkim i kliničkim karakteristikama COVID-19 praktično onemogućavaju sigurna predviđanja daljeg toka aktuelne pandemije. Širenje infekcije COVID-19 na čitav svet pokrenulo je brojna preispitivanja ne samo iz aspekta medicinske nauke i prakse već i iz sociokulturoloških i svih drugih aspekata. Nova saznanja iz budućih istraživanja i iskustva stečena u samoj praksi treba da budu osnovni putokazi u budućnosti.

## SKRAĆENICE

- ACE2 – angiotenzin konvertujući enzim 2
- CD26 – klaster diferencijacije 26
- COVID-19 – koronavirusna bolest
- CT – kompjuterizovana tomografija
- HFNC – nazalna kanila sa visokim protokom (kiseonika)
- IQR – interkvartilni opseg
- LDH – laktatna dehidrogenaza
- MERS – respiratorni sindrom Bliskog istoka
- MERS-CoV – koronavirus respiratornog sindroma Bliskog istoka
- rRT-PCR – lančana reakcija reverzne transkriptaze-polimeraze u realnom vremenu
- SARS – teški akutni respiratorni sindrom
- SARS-CoV – koronavirus teškog akutnog respiratornog sindroma
- SARS-CoV-2 – koronavirus teškog akutnog respiratornog sindroma 2
- SpO<sub>2</sub> – periferna saturacija kiseonika

## ZAHVALNOST

Autori ovog rada zahvaljuju brojnim domaćim i međunarodnim organizacijama u oblasti medicinske nauke i prakse i javnog zdravlja kao i autorima, izdavačima i repozitorijumima izvora naučnih, medicinskih informacija koji su omogućili nesmetan, slobodan pristup svojim objavljenim sadržajima skoro potpuno u realnom vremenu, bez čega ovaj rad ne bi bio moguć.

## IZVORI INFORMACIJA

- Korona virus COVID-19 (<https://covid19.rs/>)
- World Health Organization Coronavirus disease (COVID-19) Pandemic ([www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019](http://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019))
- Chinese Center for Disease Control and Prevention COVID-19 Prevention and control (<http://www.chinacdc.cn/en/COVID19/>)
- Centers for Disease Control and Prevention Coronavirus (COVID-19) ([www.cdc.gov/coronavirus/2019-nCoV/index.html](http://www.cdc.gov/coronavirus/2019-nCoV/index.html))
- LitCovid, NIH NLM ([www.ncbi.nlm.nih.gov/research/coronavirus/](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/research/coronavirus/))
- The New England Journal of Medicine Coronavirus (Covid-19) ([www.nejm.org/coronavirus](http://www.nejm.org/coronavirus))
- BMJ Best Practice Coronavirus disease 2019 (COVID-19) (<https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000168>)
- The Lancet COVID-19 Resource Centre (<https://www.thelancet.com/coronavirus>)
- Wiley Online Library Covid-19: Novel Coronavirus Outbreak (<https://novel-coronavirus.onlinelibrary.wiley.com/>)

## ESENCIJALNE ČINJENICE O COVID-19

### *Etiopatogeneza i epidemiologija*

- Koronavirusna bolest (COVID-19) jeste novo pandemijsko oboljenje koje izaziva RNK virus teškog akutnog respiratornog sindroma 2 (SARS-CoV-2).
- Primarni receptor za virus kod ljudi najverovatnije je angiotenzin konvertujući enzim 2.
- COVID-19 je respiratorna infekcija koja se primarno prenosi kapljičnim putem i bliskim kontaktom sa obolelom osobom.
- SARS-CoV-2 je izuzetno zarazan za ljudsku vrstu, procenjeni reproduktivni broj iznosi 2–2,5, srednje vreme inkubacije COVID-19 procenjeno je na 5,2 dana, u rasponu 1–14 dana (95% granice poverenja 4,1–7,0 dana).

## *Kliničke karakteristike*

- Najčešći simptomi obolelih od COVID-19 su povišena telesna temperatura (kod 83–95% bolesnika), suvi kašalj (57–82%), malaksalost (29–69%), iskašljavanje sputuma (26–33%), dispneja (18–55%), bol u grlu (5–17%), glavobolja (13,6%), mialgija i artralgijska (14,8%), groznica (11,4%), vrtoglavica (9–12%), konfuzija (9%), rinoreja (4–5%), nosna kongestija (4,8%), gastrointestinalni simptomi kao što su mučnina, povraćanja i dijareja (1–10%), hemoptizije (1–5%) i konjuktivalna kongestija (0,8%), ali su poznate i atipične manifestacije na početku bolesti.
- Genetski test lančane reakcije polimerizacije pomoću reverzne transkriptaze u realnom vremenu (rRT-PCR), „zlatni“ je dijagnostički standard, ali njegova specifičnost i senzitivnost nisu definitivno utvrđeni.
- Najčešće komplikacije COVID-19 su: akutni respiratorni distres sindrom (15–29% bolesnika), akutno oštećenje jetre (14–53%), akutno oštećenje srca (7–19,7%), aritmije (16%), sekundarne infekcije (6,1–10%), akutna respiratorna insuficijencija (8%), akutno oštećenje bubrega (3–7%), sepsa i/ili septični šok (2–8%), pneumotoraks (2%), diseminovana intravaskularna koagulacija (1%), akutna srčana insuficijencija (1%) i pojedinačni slučajevi rhabdomiolize.
- Trajanje bolesti varira u zavisnosti od težine kliničke slike i individualnih karakteristika, a kod bolesnika lečenih u bolnici srednje vreme od početka simptoma do konačnog ishoda procenjeno je na 16–26 dana (interkvartilni opseg od 12–29 dana).
- Globalna stopa mortaliteta još nije poznata sa sigurnošću zbog teškoća u utvrđivanju ukupnog broja obolelih.

### *Lečenje COVID-19*

- Antivirusni lek koji specifično i selektivno deluje na SARS-CoV-2 i koji je odobren za kliničku primenu kod bolesnika sa COVID-19 još ne postoji tako da je terapijski pristup zasnovan na stratifikaciji bolesnika prema težini bolesti i mogućnostima kućnog ili bolničkog tretmana, simptomatskom lečenju i primeni mera podrške radi kompenzovanja insuficijencije organa u teškim slučajevima.
- Na osnovu empirijskih protokola protiv SARS-CoV-2 propisuju se sledeći lekovi: lopinavir/ritonavir, hlorokin i hidroksihlorokin, nitazoksanid, umifenovir, ribavirin, interferon alfa u inhalaciji dok su novi lekovi, remdesivir, nafamostat i favipiravir, u fazama kliničkog ispitivanja.

Tabela 1. Kontraindikacije i neželjena dejstva i interakcije lekova koji se koriste u lečenju COVID-19, u empirijskim protokolima, van indikacija, po odluci lekara.

Lek	Kontraindikacije	Najčešća neželjena dejstva	Klinički značajne interakcije
Hlorokin	Alergija na lek, istovremena upotreba sa amjodaronom	Abnormalni ECG, produženje QT intervala, amnezija, svrab, dijareja, gubitak apetita, mučnina, grčevi u stomaku, povraćanje, methemoglobinemija, mišićna slabost, retinopatija (nije definisana učestalost)	Antacidi, digoksin, fenitoin, fenobarbiton, flekainid, karbamazepin, meksiletin, primidon, rifampicin, ziprasidon,
Lopinavir/ Ritonavir*	Alergija na lek Teška insuficijencija jetre Istovremena primena sa sledećim lekovima*: alfuzosin, amjodaron, astemizol, avanafil, cisaprid, ergot alkaloidi, fusidinska kiselina, kantarion, kvetiapin, lovastatin, midazolam (oralni), pimozid, sildenafil, simvastatin, terfenadin, triazolam, triazolam, verdenafil	Raš (12%), dijareja (7–9%), mučnina (5–16%), hiperlipidemija (3–39%), bol u abdomenu (1–11%), povećan alt (1–11%)	Aliskiren, amlodipin, apiksaban, atorvastatin, budesonid, dabigatran, diltiazem, domperidon, eplerenon, flutikazon, ivabradin, klopidogrel, kolhicin, lerkanidipin, mometazon, nifedipin, ranolazin, rifampicin, rivaroksaban, salmeterol, sirolimus, tikagrelor, verapamil
Tocilizumab	Alergija na lek Aktivna teška infekcija	Reakcije na mestu s. c. injekcije (7,1–10,1%), infekcije gornjeg respiratornog trakta (6–8%), nazofaringitis (4–7%), glavobolja (3–7%), hipertenzija (3–6%), povećanje alt (1–6%)	Adalimumab, baziliksimumab, evolokumab

izvor: sažeci karakteristika lekova (<https://www.alims.gov.rs/ciril/lekovi/pretrazivanje-humanih-lekova/>;  
<https://www.medicines.org.uk/emc>; <https://reference.medscape.com>), <https://www.covid19-druginteractions.org/>; \*lopinavir i ritonavir su inhibitori P450 izoforme CYP3A i njihova kombinacija se ne sme primenjivati istovremeno sa lekovima čiji klirens u velikoj meri zavisi od CYP3A, i čije su povišene koncentracije u plazmi povezane sa teškim i/ili životno ugrožavajućim neželjenim događajima

- Upotreba lekova protiv SARS-CoV-2 u kliničkoj praksi bi trebalo da sledi preporuke za nelicenciranu (neodobrenu) primenu i uputstva sažetka karakteristika leka, pri čemu je potrebno detaljno upoznati pacijente sa svim mogućim koristima i rizicima (mogućim neželjenim dejstvima i interakcijama), propisivati ih tek pošto se pribavi saglasnost pacijenata u pisanoj formi uz prethodno obaveštavanje lokalnog Etičkog odbora i njegovu načelnu saglasnost.
- Medikamentozna profilaksa COVID-19 za koju postoje validni podaci o efikasnosti i bezbednosti za sada ne postoji a vakcine protiv SARS-CoV-2 virusa koja bi se koristila u praksi još nije razvijena.

## LITERATURA

1. World Health Organization. Pneumonia of unknown cause – China. Disease outbreak news, 5 January 2020. Geneva: World Health Organization, 2020. ([www.who.int/csr/don/05-january-2020-pneumonia-of-unknown-cause-china/en/](http://www.who.int/csr/don/05-january-2020-pneumonia-of-unknown-cause-china/en/)). (accessed on March 27th 2020).
2. Ghebreyesus TA. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020. Geneva: World Health Organization, 2020. (<https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>). (accessed on March 29th 2020).



3. Cui J, Li F, Shi ZL. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol* 2019; 17: 181–92. (doi: 10.1038/s41579-018-0118-9).
4. Ji W, Wang W, Zhao X, Zai J, Li X. Cross-species transmission of the newly identified coronavirus 2019-nCoV. *J Med Virol* 2020; 92: 433–40. (doi: 10.1002/jmv.25682).
5. Lam TT, Shum MH, Zhu HC, et al. Identifying SARS-CoV-2 related coronaviruses in Malayan pangolins. *Nature* 2020. (doi: 10.1038/s41586-020-2169-0).
6. Zhang T, Wu Q, Zhang Z. Probable pangolin origin of SARS-CoV-2 associated with the COVID-19 outbreak. *Curr Biol* 2020; pii: S0960-9822(20)30360-2. (doi: 10.1016/j.cub.2020.03.022).
7. Khan S, Siddique R, Shereen MA, et al. The emergence of a novel coronavirus (SARS-CoV-2), their biology and therapeutic options. *J Clin Microbiol* 2020; pii: JCM.00187-20. (doi: 10.1128/JCM.00187-20).
8. Vankadari N, Wilce JA. Emerging WuHan (COVID-19) coronavirus: glycan shield and structure prediction of spike glycoprotein and its interaction with human CD26. *Emerg Microbes Infect* 2020; 9: 601–4. (doi: 10.1080/22221751.2020.1739565).
9. Lu R, Zhao X, Li J, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet* 2020; 395: 565–74. (doi: 10.1016/S0140-6736(20)30251-8).
10. Yan R, Zhang Y, Li Y, Xia L, Guo Y, Zhou Q. Structural basis for the recognition of the SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. *Science* 2020; 367: 1444–8. (doi: 10.1126/science.abb2762).
11. Chen Y, Guo Y, Pan Y, Zhao ZJ. Structure analysis of the receptor binding of 2019-nCoV. *Biochem Biophys Res Commun* 2020; pii: S0006-291X(20)30339-9. (doi: 10.1016/j.bbrc.2020.02.071).
12. Coutard B, Valle C, de Lamballerie X, Canard B, Seidah NG, Decroly E. The spike glycoprotein of the new coronavirus 2019-nCoV contains a furin-like cleavage site absent in CoV of the same clade. *Antiviral Res* 2020; 176: 104742. (doi: 10.1016/j.antiviral.2020.104742).
13. Andersen KG, Rambaut A, Lipkin WI, Holmes EC, Garry RF. The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nat Med* 2020. (doi: 10.1038/s41591-020-0820-9).
14. Zou X, Chen K, Zou J, Han P, Hao J, Han Z. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. *Front Med* 2020. (doi: 10.1007/s11684-020-0754-0).
15. Chan JF, Yuan S, Kok KH, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet* 2020; 395: 514–23. (doi: 10.1016/S0140-6736(20)30154-9).
16. Chen L, Lou J, Bai Y, Wang M. COVID-19 disease with positive fecal and negative pharyngeal and sputum viral tests. *Am J Gastroenterol* 2020. (doi: 10.14309/ajg.0000000000000610).
17. van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, et al. Aerosol and surface stability of SARS-CoV-2 as compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med* 2020. (doi: 10.1056/NEJMc2004973).
18. Wu Y, Guo C, Tang L, et al., 2020. Prolonged presence of SARS-CoV-2 viral RNA in faecal samples. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020; pii: S2468-1253(20)30083-2. (doi: 10.1016/S2468-1253(20)30083-2).
19. Cheung KS, Hung IF, Chan PP, et al. Gastrointestinal manifestations of SARS-CoV-2 infection and virus load in fecal samples from the Hong Kong cohort and systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology* 2020; pii: S0016-5085(20)30448-0. (doi: 10.1053/j.gastro.2020.03.065).
20. Callaway E. Coronavirus vaccines: five key questions as trials begin. *Nature* 2020; 579: 481. (doi: 10.1038/d41586-020-00798-8).
21. Li R, Pei S, Chen B, et al. Substantial undocumented infection facilitates the rapid dissemination of novel coronavirus (SARS-CoV2). *Science* 2020; pii: eabb3221. (doi: 10.1126/science.abb3221).
22. Phelan AL, Katz R, Gostin LO. The novel coronavirus originating in Wuhan, China: challenges for global health governance. *JAMA* 2020. (doi: 10.1001/jama.2020.1097).
23. Stein RA. Super-spreaders in infectious diseases. *Int J Infect Dis* 2011; 15: e510–e513. (doi: 10.1016/j.ijid.2010.06.020).
24. Kamel Boulos MN, Geraghty EM. Geographical tracking and mapping of coronavirus disease COVID-19/severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) epidemic and associated events around the world: how 21st century GIS technologies are supporting the global fight against outbreaks and epidemics. *Int J Health Geogr* 2020; 19: 8. (doi: 10.1186/s12942-020-00202-8).
25. Nishiura H, Kobayashi T, Suzuki A, et al. Estimation of the asymptomatic ratio of novel coronavirus infections (COVID-19). *Int J Infect Dis* 2020; pii: S1201-9712(20)30139-9. (doi: 10.1016/j.ijid.2020.03.020).
26. Mizumoto K, Kagaya K, Zarebski A, Chowell G. Estimating the asymptomatic proportion of coronavirus disease 2019 (COVID-19) cases on board the Diamond Princess cruise ship, Yokohama, Japan, 2020. *Euro Surveill* 2020; 25. (doi: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.10.2000180).

27. Li P, Fu JB, Li KF, et al. Transmission of COVID-19 in the terminal stage of incubation period: a familial cluster. *Int J Infect Dis*. 2020; pii: S1201-9712(20)30146-6. (doi: 10.1016/j.ijid.2020.03.027).
28. Woelfel R, Corman VM, Guggemos W, et al. Clinical presentation and virological assessment of hospitalized cases of coronavirus disease 2019 in a travel-associated transmission cluster. *medRxiv* 2020. (doi: 10.1101/2020.03.05.20030502). (preprint, non-peer-reviewed).
29. Liu Y, Yan LM, Wan L, et al. Viral dynamics in mild and severe cases of COVID-19. *Lancet Infect Dis* 2020; pii: S1473-3099(20)30232-2. (doi: 10.1016/S1473-3099(20)30232-2).
30. 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: 1054-62. (doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3). Erratum in: Department of Error. *Lancet* 2020; 395: 1038. (doi: 10.1016/S0140-6736(20)30606-1). Department of Error. *Lancet* 2020; 395: 1038. (doi: 10.1016/S0140-6736(20)30638-3).
31. Li Q, Guan X, Wu P, et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *N Engl J Med* 2020; 382: 1199-207. (doi: 10.1056/NEJMoa2001316).
32. World Health Organization. Novel Coronavirus (2019-nCoV). Situation report - 6, 26 January 2020. Geneva: World Health Organization, 2020. ([https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200126-sitrep-6-2019-ncov.pdf?sfvrsn=beae0c\\_4](https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200126-sitrep-6-2019-ncov.pdf?sfvrsn=beae0c_4)). (Accessed on March 31<sup>st</sup> 2020).
33. European Centre for Disease Prevention and Control. Rapid risk assessment: Novel coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic: increased transmission in the EU/EEA and the UK – sixth update. 12 March 2020. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control, 2020. ([www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/RRA-sixth-update-Outbreak-of-novel-coronavirus-disease-2019-COVID-19.pdf](http://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/RRA-sixth-update-Outbreak-of-novel-coronavirus-disease-2019-COVID-19.pdf)). (Accessed on March 31<sup>st</sup> 2020).
34. Centers for Disease Control and Prevention. Healthcare professionals: frequently asked questions and answers. Transmission. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention, 2020. ([www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/faq.html](http://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/faq.html)) (Accessed on March 31<sup>st</sup>, 2020).
35. Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, et al. The incubation period of coronavirus disease 2019 (COVID-19) from publicly reported confirmed cases: estimation and application. *Ann Intern Med* 2020. (doi: 10.7326/M20-0504).
36. Du Z, Xu X, Wu Y, Wang L, Cowling BJ, Meyers LA. Serial interval of COVID-19 among publicly reported confirmed cases. *Emerg Infect Dis* 2020; 26(6). (doi: 10.3201/eid2606.200357).
37. World Health Organization. Report of the WHO-China Joint Mission on coronavirus disease 2019 (COVID-19). Geneva: World Health Organization, 2020. ([www.who.int/publications-detail/report-of-the-who-china-joint-mission-on-coronavirus-disease-2019-\(covid-19\)](http://www.who.int/publications-detail/report-of-the-who-china-joint-mission-on-coronavirus-disease-2019-(covid-19))).
38. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al.; China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020. (doi: 10.1056/NEJMoa2002032).
39. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 2020; 395: 507–13. (doi:10.1016/S0140-6736(20)30211-7).
40. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395: 497–506. (doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5). Erratum in: Department of Error. *Lancet* 2020; 395: 496. (doi: 10.1016/S0140-6736(20)30252-X).
41. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020. (doi: 10.1001/jama.2020.1585).
42. Sun P, Qie S, Liu Z, Ren J, Li K, Xi J. Clinical characteristics of hospitalized patients with SARS-CoV-2 infection: A single arm meta-analysis. *J Med Virol* 2020. (doi: 10.1002/jmv.25735).
43. Rodriguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Gutiérrez-Ocampo E, et al. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis* 2020; 101623. (doi: 10.1016/j.tmaid.2020.101623).
44. Li LQ, Huang T, Wang YQ, et al. 2019 novel coronavirus patients' clinical characteristics, discharge rate, and fatality rate of meta-analysis. *J Med Virol* 2020. (doi: 10.1002/jmv.25757).
45. Lu X, Zhang L, Du H, et al. SARS-CoV-2 infection in children. *N Engl J Med*. 2020. (doi: 10.1056/NEJMc2005073).
46. Cai J, Xu J, Lin D, et al. A case series of children with 2019 novel coronavirus infection: clinical and epidemiological features. *Clin Infect Dis* 2020; pii: ciaa198. (doi: 10.1093/cid/ciaa198).
47. Chen ZM, Fu JF, Shu Q, et al. Diagnosis and treatment recommendations for pediatric respiratory infection caused by the 2019 novel coronavirus. *World J Pediatr* 2020; (doi: 10.1007/s12519-020-00345-5).

48. Recalcati S. Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2020. (doi: 10.1111/jdv.16387).
49. Hao W, Li M, Huang X. First atypical case of 2019 novel coronavirus in Yan'an, China. *Clin Microbiol Infect* 2020; pii: S1198-743X(20)30091-4. (doi: 10.1016/j.cmi.2020.02.011).
50. Shi F, Yu Q, Huang W, Tan C. 2019 Novel coronavirus (COVID-19) pneumonia with hemoptysis as the initial symptom: CT and clinical features. *Korean J Radiol* 2020. (doi: 10.3348/kjr.2020.0181).
51. Zhou L, Liu HG. Early detection and disease assessment of patients with novel coronavirus pneumonia. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi* 2020; 43: E003. (doi: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2020.0003). (in Chinese).
52. Vaira LA, Salzano G, Deiana G, De Riu G. Anosmia and ageusia: common findings in COVID-19 patients. *Laryngoscope* 2020. (doi: 10.1002/lary.28692).
53. World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected: interim guidance, 13 March 2020. Geneva: World Health Organization, 2020. (<https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1272156/retrieve>) (Accessed on March 29th 2020).
54. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. *Intensive Care Med* 2017; 43: 304-77. (doi: 10.1007/s00134-017-4683-6).
55. Weiss SL, Peters MJ, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign international guidelines for the management of septic shock and sepsis-associated organ dysfunction in children. *Pediatr Crit Care Med* 2020; 21: e52-e106. (doi: 10.1097/PCC.0000000000002198).
56. Arentz M, Yim E, Klaff L, et al. Characteristics and outcomes of 21 critically ill patients with COVID-19 in Washington State. *JAMA* 2020. (doi: 10.1001/jama.2020.4326).
57. Qin C, Zhou L, Hu Z, et al. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis* 2020; pii: ciaa248. (doi: 10.1093/cid/ciaa248).
58. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost* 2020. (doi: 10.1111/jth.14768).
59. Zhao D, Yao F, Wang L, et al. A comparative study on the clinical features of COVID-19 pneumonia to other pneumonias. *Clin Infect Dis* 2020; pii: ciaa247. (doi: 10.1093/cid/ciaa247).
60. Xia W, Shao J, Guo Y, Peng X, Li Z, Hu D. Clinical and CT features in pediatric patients with COVID-19 infection: different points from adults. *Pediatr Pulmonol* 2020. (doi: 10.1002/ppul.24718).
61. World Health Organization. Laboratory testing for coronavirus disease 2019 (COVID-19) in suspected human cases: interim guidance, 2 March 2020. Geneva: World Health Organization, 2020. (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/331329>).
62. Li D, Wang D, Dong J, et al. False-negative results of real-time reverse-transcriptase polymerase chain reaction for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2: role of deep-learning-based CT diagnosis and insights from two cases. *Korean J Radiol* 2020; 21: 505-8. (doi: 10.3348/kjr.2020.0146). Erratum in: Chen Z, Li Y, Wu B, Hou Y, Bao J, Deng X. A patient with COVID-19 presenting a false-negative reverse transcriptase polymerase chain reaction result. *Korean J Radiol* 2020. (doi: 10.3348/kjr.2020.0195).
63. Wang W, Xu Y, Gao R, et al. Detection of SARS-CoV-2 in different types of clinical specimens. *JAMA* 2020. (doi: 10.1001/jama.2020.3786).
64. Ruan ZR, Gong P, Han W, Huang MQ, Han M. A case of 2019 novel coronavirus infected pneumonia with twice negative 2019-nCoV nucleic acid testing within 8 days. *Chin Med J (Engl)* 2020. (doi: 10.1097/CM9.0000000000000788).
65. Ai T, Yang Z, Hou H, et al. Correlation of chest CT and RT-PCR testing in coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: a report of 1014 cases. *Radiology* 2020; 200642. (doi: 10.1148/radiol.2020200642).
66. Song F, Shi N, Shan F, et al. Emerging 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) pneumonia. *Radiology* 2020; 295: 210-7. (doi: 10.1148/radiol.2020200274).
67. Xu XW, Wu XX, Jiang XG, et al. Clinical findings in a group of patients infected with the 2019 novel coronavirus (SARS-Cov-2) outside of Wuhan, China: retrospective case series. *BMJ* 2020; 368: m606. (doi:10.1136/bmj.m606).
68. Salehi S, Abedi A, Balakrishnan S, Gholamrezanezhad A. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Systematic Review of Imaging Findings in 919 Patients. *AJR Am J Roentgenol.* 2020; 1-7. (doi: 10.2214/AJR.20.23034).
69. Pan Y, Guan H, Zhou S, et al. Initial CT findings and temporal changes in patients with the novel coronavirus pneumonia (2019-nCoV): a study of 63 patients in Wuhan, China. *Eur Radiol* 2020. (doi: 10.1007/s00330-020-06731-x).
70. Pan F, Ye T, Sun P, et al. Time course of lung changes on chest CT during recovery from 2019 novel coronavirus (COVID-19) pneumonia. *Radiology* 2020; 200370. (doi: 10.1148/radiol.2020200370).



71. Chung M, Bernheim A, Mei X, et al. CT imaging features of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV). *Radiology* 2020; 295: 202-7. (doi:10.1148/radiol.2020200230).
72. Lin L, Lu L, Cao W, Li T. Hypothesis for potential pathogenesis of SARS-CoV-2 infection--a review of immune changes in patients with viral pneumonia. *Emerg Microbes Infect* 2020; 1-14. (doi: 10.1080/22221751.2020.1746199).
73. Wan S, Yi Q, Fan S, et al. Characteristics of lymphocyte subsets and cytokines in peripheral blood of 123 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus pneumonia (NCP). *medRxiv* 2020. (doi: <https://doi.org/10.1101/2020.02.10.20021832>). (preprint, non-peer-reviewed).
74. Gao Y, Li T, Han M, et al. Diagnostic utility of clinical laboratory data determinations for patients with the severe COVID-19. *J Med Virol* 2020. (doi: 10.1002/jmv.25770).
75. Qu R, Ling Y, Zhang YH, et al. Platelet-to-lymphocyte ratio is associated with prognosis in patients with coronavirus disease-19. *J Med Virol* 2020. (doi: 10.1002/jmv.25767).
76. To KK, Tsang OT, Leung WS, et al. Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis* 2020; pii: S1473-3099(20)30196-1. (doi: 10.1016/S1473-3099(20)30196-1).
77. Guo L, Ren L, Yang S, et al. Profiling early humoral response to diagnose novel coronavirus disease (COVID-19). *Clin Infect Dis* 2020; pii: ciaa310. (doi: 10.1093/cid/ciaa310).
78. Chinese Centre for Disease Control and Prevention. Diagnosis and treatment. COVID-19 Prevention and control. Beijing: Chinese Centre for Disease Control and Prevention, 2020. (<http://www.chinacdc.cn/en/COVID19/202002/P020200310326343385431.pdf>) (accessed on March 24th 2020).
79. Li Z, Yi Y, Luo X, et al. Development and clinical application of a rapid IgM-IgG combined antibody test for SARS-CoV-2 infection diagnosis. *J Med Virol* 2020. (doi: 10.1002/jmv.25727).
80. Soldati G, Smargiassi A, Inchingolo R, et al. Is there a role for lung ultrasound during the COVID-19 pandemic? *J Ultrasound Med* 2020. (doi: 10.1002/jum.15284).
81. Buonsenso D, Pata D, Chiaretti A. COVID-19 outbreak: less stethoscope, more ultrasound. *Lancet Respir Med* 2020; pii: S2213-2600(20)30120-X. (doi: 10.1016/S2213-2600(20)30120-X).
82. Buonsenso D, Piano A, Raffaelli F, Bonadia N, de Gaetano Donati K, Franceschi F. Point-of-care lung ultrasound findings in novel coronavirus disease-19 pneumoniae: a case report and potential applications during COVID-19 outbreak. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2020; 24: 2776-80. (doi: 10.26355/eurrev\_202003\_20549).
83. Ding Q, Lu P, Fan Y, Xia Y, Liu M. The clinical characteristics of pneumonia patients co-infected with 2019 novel coronavirus and influenza virus in Wuhan, China. *J Med Virol* 2020. (doi: 10.1002/jmv.25781).
84. Fan BE, Lim KGE, Chong VCL, Chan SSW, Ong KH, Kuperan P. COVID-19 and Mycoplasma pneumoniae coinfection. *Am J Hematol* 2020. (doi:10.1002/ajh.25785).
85. Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*. 2020 Feb 17; 41(2): 145-151. (doi: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2020.02.003). (in Chinese).
86. Zhang Z, Liu S, Xiang M, Li S, Zhao D, Huang C, Chen S. Protecting healthcare personnel from 2019-nCoV infection risks: lessons and suggestions. *Front Med* 2020. (doi: 10.1007/s11684-020-0765-x).
87. Lan J, Song Z, Miao X, et al. Skin damage among healthcare workers managing coronavirus disease-2019. *J Am Acad Dermatol* 2020. pii: S0190-9622(20)30392-3. (doi: 10.1016/j.jaad.2020.03.014).
88. Yan Y, Chen H, Chen L, et al. Consensus of Chinese experts on protection of skin and mucous membrane barrier for healthcare workers fighting against coronavirus disease 2019. *Dermatol Ther* 2020; e13310. (doi: 10.1111/dth.13310).
89. National Health Commission & State Administration of Traditional Chinese Medicine. Diagnosis and treatment protocol for novel coronavirus pneumonia (Trial version 7). Beijing: National Health Commission of the People's Republic of China, 2020. ([www.chinadaily.com.cn/pdf/2020/1.Clinical.Protocols.for.the.Diagnosis.and.Treatment.of.COVID-19.V7.pdf](http://www.chinadaily.com.cn/pdf/2020/1.Clinical.Protocols.for.the.Diagnosis.and.Treatment.of.COVID-19.V7.pdf)). (accessed on March 29<sup>th</sup> 2020).
90. Metlay JP, Waterer GW, Long AC, et al. diagnosis and treatment of adults with community-acquired pneumonia. An official clinical practice guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. *Am J Respir Crit Care Med* 2019; 200: e45-e67. (doi: 10.1164/rccm.201908-1581ST).
91. Alhazzani W, Moller MH, Arabi YM, et al. Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Intensive Care Med* 2020. (doi: 10.1007/s00134-020-06022-5).

92. Frat JP, Thille AW, Mercat A, et al. High-flow oxygen through nasal cannula in acute hypoxemic respiratory failure. *N Engl J Med* 2015; 372: 2185–96. (doi: 10.1056/NEJMoa1503326).
93. Greenland JR, Michelow MD, Wang L, London MJ. COVID-19 infection: implications for perioperative and critical care physicians. *Anesthesiology* 2020. (doi: 10.1097/ALN.0000000000003303).
94. Leung CCH, Joynt GM, Gomersall CD, et al. Comparison of high-flow nasal cannula versus oxygen face mask for environmental bacterial contamination in critically ill pneumonia patients: a randomized controlled crossover trial. *J Hosp Infect* 2019; 101: 84–7. (doi: 10.1016/j.jhin.2018.10.007).
95. World Health Organization. Infection prevention and control during health care when novel coronavirus (nCoV) infection is suspected: interim guidance, 25 January 2020. Geneva: World Health Organization, 2020. (<https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1266296/retrieve>). (Accessed on March 29th 2020).
96. Murthy S, Gomersall CD, Fowler RA. Care for critically ill patients with COVID-19. *JAMA* 2020. (doi: 10.1001/jama.2020.3633).
97. Matthay MA, Aldrich JM, Gotts JE. Treatment for severe acute respiratory distress syndrome from COVID-19. *Lancet Respir Med* 2020; pii: S2213-2600(20)30127-2. (doi: 10.1016/S2213-2600(20)30127-2).
98. Combes A, Hajage D, Capellier G, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for severe acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2018; 378: 1965–75. (doi: 10.1056/NEJMoa1800385).
99. Gattinoni L, Coppola S, Cressoni M, Busana M, Rossi S, Chiumello D. Covid-19 does not lead to a "typical" acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2020. (doi: 10.1164/rccm.202003-0817LE).
100. National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trials Network; Wiedemann HP, Wheeler AP, Bernard GR, et al. Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. *N Engl J Med* 2006; 354: 2564–75. (doi: 10.1056/NEJMoa062200).
101. European Association of Clinical Pharmacology and Therapeutics. EACPT statement on drugs and worsening of COVID-19. Frankfurt am Main. European Association of Clinical Pharmacology and Therapeutics, 2020. ([www.eacpt.eu/eacpt-statement-on-drugs-and-worsening-of-covid-19/](http://www.eacpt.eu/eacpt-statement-on-drugs-and-worsening-of-covid-19/)).
102. European Medicines Agency. EMA gives advice on the use of non-steroidal antiinflammatories for COVID-19. 18 March 2020 EMA/136850/2020, Amsterdam: European Medicines Agency, 2020. ([www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/ema-gives-advice-use-non-steroidal-anti-inflammatory-covid-19\\_en.pdf](http://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/ema-gives-advice-use-non-steroidal-anti-inflammatory-covid-19_en.pdf)).
103. Russell CD, Millar JE, Baillie JK. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. *Lancet* 2020; 395: 473–5. (doi: 10.1016/S0140-6736(20)30317-2).
104. Zhao JP, Hu Y, Du RH, Chen ZS, Jin Y, Zhou M, Zhang J, Qu JM, Cao B. Expert consensus on the use of corticosteroid in patients with 2019-nCoV pneumonia. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi* 2020; 43: 183–4. (doi: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2020.03.008). (in Chinese).
105. Mo P, Xing Y, Xiao Y, et al. Clinical characteristics of refractory COVID-19 pneumonia in Wuhan, China. *Clin Infect Dis* 2020; pii: ciaa270. (doi: 10.1093/cid/ciaa270).
106. Centers for Disease Control and Prevention. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Health Departments. Interim guidance for public health professionals managing people with COVID-19 in home care and isolation who have pets or other animals. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention, 2020. ([www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/php/interim-guidance-managing-people-in-home-care-and-isolation-who-have-pets.html](http://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/php/interim-guidance-managing-people-in-home-care-and-isolation-who-have-pets.html)). (posećeno 26.03.2020.).
107. Shi J, Wen Z, Zhong G, et al. Susceptibility of ferrets, cats, dogs, and other domesticated animals to SARS-coronavirus 2. *Science* 2020; pii: eabb7015. (doi: 10.1126/science.abb7015).
108. American Heart Association; Heart Failure Society of America; American College of Cardiology. Patients taking ACE-i and ARBs who contract COVID-19 should continue treatment, unless otherwise advised by their physician. Dallas, Rockville, Washington D.C.: American Heart Association, Heart Failure Society of America, American College of Cardiology, 2020. ([www.hfsa.org/patients-taking-ace-i-and-arbs-who-contrast-covid-19-should-continue-treatment-unless-otherwise-advised-by-their-physician/](http://www.hfsa.org/patients-taking-ace-i-and-arbs-who-contrast-covid-19-should-continue-treatment-unless-otherwise-advised-by-their-physician/)). (posećeno 26.03.2020.).
109. European Society of Cardiology Council on Hypertension. Position statement of the ESC Council on Hypertension on ACE-inhibitors and angiotensin receptor blockers. March 2020 [internet publication]. Sophia Antipolis, Bruxelles: European Society of Cardiology, 2020. ([www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-\(CHT\)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang](http://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-(CHT)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang)) (posećeno 26.03.2020.).
110. South AM, Diz D, Chappell MC. COVID-19, ACE2 and the cardiovascular consequences. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2020. (doi: 10.1152/ajpheart.00217.2020).

111. Dashti-Khavidaki S, Khalili H. Considerations for statin therapy in patients with COVID-19. *Pharmacotherapy* 2020. (doi: 10.1002/phar.2397).
112. Guo YR, Cao QD, Hong ZS, et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak - an update on the status. *Mil Med Res* 2020; 7: 11. (doi: 10.1186/s40779-020-00240-0).
113. Umifenovir. DrugBank. Edmonton: University of Alberta and The Metabolomics Innovation Centre: DrugBank, 2020 (<https://www.drugbank.ca/drugs/DB13609#reference-A191550>).
114. Wang Z, Chen X, Lu Y, Chen F, Zhang W. Clinical characteristics and therapeutic procedure for four cases with 2019 novel coronavirus pneumonia receiving combined Chinese and Western medicine treatment. *Biosci Trends* 2020; 14: 64-8. (doi: 10.5582/bst.2020.01030).
115. CDIC. Figthing COVID-19 - The Chinese Way. Potential treatments for COVID-19. 1. Favipiravir. Updated on March 19th 2020. Beijing: China Daily information Co(CDIC), 2020. ([https://covid-19.chinadaily.com.cn/a/202003/19/WS5e72e741a3101282172806a4\\_1.html](https://covid-19.chinadaily.com.cn/a/202003/19/WS5e72e741a3101282172806a4_1.html)). (accessed on March 29th 2020).
116. Li H, Zhou Y, Zhang M, Wang H, Zhao Q, Liu J. Updated approaches against SARS-CoV-2. *Antimicrob Agents Chemother* 2020; pii: AAC.00483-20. (doi: 10.1128/AAC.00483-20).
117. Wu D, Yang XO. TH17 responses in cytokine storm of COVID-19: an emerging target of JAK2 inhibitor fedratinib. *J Microbiol Immunol Infect* 2020; pii: S1684-1182(20)30065-7. (doi: 10.1016/j.jmii.2020.03.005).
118. Atluri S, Manchikanti L, Hirsch JA. Expanded umbilical cord mesenchymal stem cells (UC-MSCs) as a therapeutic strategy in managing critically ill COVID-19 patients: the case for compassionate use. *Pain Physician* 2020; 23: E71-E83.
119. Handbook of COVID-19 prevention and treatment compiled according to clinical experience The First Affiliated Hospital, Zhejiang University. Wenzhou: The First Affiliated Hospital, 2020. ([www.alibabacloud.com/zh/universal-service/pdf\\_reader?spm=a3c0i.14138300.8102420620.dreadnow.7c60647faIomqZ&cdnorigin=video-intl&pdf=Read%20Online-Handbook%20of%20COVID-19%20Prevention%20and%20Treatment.pdf](http://www.alibabacloud.com/zh/universal-service/pdf_reader?spm=a3c0i.14138300.8102420620.dreadnow.7c60647faIomqZ&cdnorigin=video-intl&pdf=Read%20Online-Handbook%20of%20COVID-19%20Prevention%20and%20Treatment.pdf)). (accessed on March 24th 2020).
120. Gautret P, Lagier JC, Parola P, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents* 2020; 105949. (doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949).
121. Perinel S, Launay M, Botelho-Nevers E, et al. Towards optimization of hydroxychloroquine dosing in intensive care unit COVID-19 patients. *Clin Infect Dis* 2020. pii: ciaa394. (doi: 10.1093/cid/ciaa394).
122. Gazarian M, Kelly M, McPhee JR, Graudins LV, Ward RL, Campbell TJ. Off-label use of medicines: consensus recommendations for evaluating appropriateness. *Med J Aust.* 2006; 185: 544-548.
123. Cao B, Wang Y, Wen D, et al. A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19. *N Engl J Med* 2020. (doi:10.1056/NEJMoa2001282).
124. Graham F. Daily briefing: first coronavirus vaccine clinical trials begin in United States. *Nature* 2020. ([www.nature.com/articles/d41586-020-00802-1](http://www.nature.com/articles/d41586-020-00802-1)). (Accessed on March 29th 2020).
125. Jiang S. Don't rush to deploy COVID-19 vaccines and drugs without sufficient safety guarantees. *Nature* 2020; 579: 321. (doi: 10.1038/d41586-020-00751-9).
126. Ni L, Zhou L, Zhou M, Zhao J, Wang DW. Combination of western medicine and Chinese traditional patent medicine in treating a family case of COVID-19 in Wuhan. *Front Med* 2020; (doi: 10.1007/s11684-020-0757-x).
127. Ren JL, Zhang AH, Wang XJ. Traditional Chinese medicine for COVID-19 treatment. *Pharmacol Res* 2020; 155: 104743. (doi: 10.1016/j.phrs.2020.104743).
128. Wu C, Chen X, Cai Y, et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med* 2020. (doi: 10.1001/jamainternmed.2020.0994).
129. Xu L, Liu J, Lu M, Yang D, Zheng X. Liver injury during highly pathogenic human coronavirus infections. *Liver Int* 2020. (doi: 10.1111/liv.14435).
130. Jin M, Tong Q. Rhabdomyolysis as potential late complication associated with COVID-19. *Emerg Infect Dis* 2020; 26. (doi:10.3201/eid2607.200445).
131. Shi S, Qin M, Shen B, et al. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol* 2020. (doi: 10.1001/jamacardio.2020.0950).
132. Zhang Y, Xiao M, Zhang S, et al. Coagulopathy and antiphospholipid antibodies in patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2020. (doi: 10.1056/NEJMc2007575).
133. Fan C, Lei D, Fang C, et al. Perinatal transmission of COVID-19 associated SARS-CoV-2: should we worry? *Clin Infect Dis* 2020; pii: ciaa226. (doi: 10.1093/cid/ciaa226).



134. Schwartz DA. An analysis of 38 pregnant women with COVID-19, their newborn infants, and maternal-fetal transmission of SARS-CoV-2: maternal coronavirus infections and pregnancy outcomes. *Arch Pathol Lab Med* 2020; (doi: 10.5858/arpa.2020-0901-SA).
135. Chen H, Guo J, Wang C, et al. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. *Lancet* 2020; 395: 809–15. (doi:10.1016/S0140-6736(20)30360-3).
136. Zeng L, Xia S, Yuan W, et al. Neonatal early-onset infection with SARS-CoV-2 in 33 neonates born to mothers with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Pediatr* 2020. (doi: 10.1001/jamapediatrics.2020.0878).
137. Dong L, Tian J, He S, et al. Possible vertical transmission of SARS-CoV-2 from an infected mother to her newborn. *JAMA* 2020. (doi: 10.1001/jama.2020.4621).
138. Favre G, Pomar L, Qi X, Nielsen-Saines K, Musso D, Baud D. Guidelines for pregnant women with suspected SARS-CoV-2 infection. *Lancet Infect Dis* 2020; pii: S1473-3099(20)30157-2. (doi: 10.1016/S1473-3099(20)30157-2).
139. Hong H, Wang Y, Chung HT, Chen CJ. Clinical characteristics of novel coronavirus disease 2019 (COVID-19) in newborns, infants and children. *Pediatr Neonatol.* 2020; pii: S1875-9572(20)30026-7. (doi: 10.1016/j.pedneo.2020.03.001).
140. Qiu H, Wu J, Hong L, Luo Y, Song Q, Chen D. Clinical and epidemiological features of 36 children with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Zhejiang, China: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis* 2020; pii: S1473-3099(20)30198-5. (doi: 10.1016/S1473-3099(20)30198-5).
141. Dong Y, Mo X, Hu Y, et al. Epidemiological characteristics of 2143 pediatric patients with 2019 coronavirus disease in China. *Pediatrics* 2020; pii: e20200702. (doi: 10.1542/peds.2020-0702).
142. Ghebreyesus TA. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 20 March 2020. Geneva: World Health Organization, 2020. ([www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---20-march-2020](http://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---20-march-2020)). (Accessed on March 29th 2020).
143. Liu K, Chen Y, Lin R, Han K. Clinical features of COVID-19 in elderly patients: a comparison with young and middle-aged patients. *J Infect.* 2020 Mar 27. pii: S0163-4453(20)30116-X. (doi: 10.1016/j.jinf.2020.03.005).
144. Weiss P, Murdoch DR. Clinical course and mortality risk of severe COVID-19. *Lancet* 2020; 395: 1014-5. (doi: 10.1016/S0140-6736(20)30633-4).
145. Zhang JJ, Dong X, Cao YY, et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy* 2020. (doi: 10.1111/all.14238).
146. Ong J, Young BE, Ong S. COVID-19 in gastroenterology: a clinical perspective. *Gut* 2020; pii: gutjnl-2020-321051. (doi: 10.1136/gutjnl-2020-321051).
147. Yao H, Chen JH, Xu YF. Patients with mental health disorders in the COVID-19 epidemic. *Lancet Psychiatry* 2020; 7: e21. (doi: 10.1016/S2215-0366(20)30090-0).
148. D'Antiga L. Coronaviruses and immunosuppressed patients. The facts during the third epidemic. *Liver Transpl* 2020; (doi:10.1002/lt.25756).
149. Kharasch ED, Jiang Y. Novel coronavirus 2019 and anesthesiology. *Anesthesiology* 2020. (doi: 10.1097/ALN.0000000000003302).
150. Baud D, Qi X, Nielsen-Saines K, Musso D, Pomar L, Favre G. Real estimates of mortality following COVID-19 infection. *Lancet Infect Dis* 2020; pii: S1473-3099(20)30195-X. (doi: 10.1016/S1473-3099(20)30195-X).
151. Chen T, Wu D, Chen H, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ* 2020; 368: m1091. (doi: 10.1136/bmj.m1091).
152. World Health Organization. Home care for patients with COVID-19 presenting with mild symptoms and management of their contacts: interim guidance, 17 March 2020. Geneva: World Health Organization, 2020. (<https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1272288/retrieve>). (accessed on March 29th 2020).
153. Jin YH, Cai L, Cheng ZS, et al. A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia (standard version). *Mil Med Res* 2020; 7: 4. (doi: 10.1186/s40779-020-0233-6).
154. Lan L, Xu D, Ye G, et al. Positive RT-PCR test results in patients recovered from COVID-19. *JAMA* 2020. (doi: 10.1001/jama.2020.2783).
155. Zhang JF, Yan K, Ye HH, Lin J, Zheng JJ, Cai T. SARS-CoV-2 turned positive in a discharged patient with COVID-19 arouses concern regarding the present standard for discharge. *Int J Infect Dis* 2020; pii: S1201-9712(20)30126-0. (doi: 10.1016/j.ijid.2020.03.007).
156. Weston S, Frieman MB. COVID-19: knowns, unknowns, and questions. *mSphere* 2020; 5: pii: e00203-20. (doi: 10.1128/mSphere.00203-20).
157. Yuen KS, Ye ZW, Fung SY, Chan CP, Jin DY. SARS-CoV-2 and COVID-19: The most important research questions. *Cell Biosci* 2020; 10: 40. (doi: 10.1186/s13578-020-00404-4. eCollection 2020).
158. Callaway E, Cyranoski D. China coronavirus: Six questions scientists are asking. *Nature* 2020; 577: 605-7. (doi: 10.1038/d41586-020-00166-6).