

Универзитет у Приштини
са привременим седиштем у Косовској Митровици

Медицински факултет у Приштини



Данијела М. Јаковљевић

КЛИНИЧКЕ И ЕПИДЕМИОЛОШКЕ
КАРАКТЕРИСТИКЕ ИНТАХОСПИТАЛНОГ
АКУТНОГ ЗАСТОЈА СРЦА И УСПЕХ
КАРДИОПУЛМОНАЛНЕ РЕАНИМАЦИЈЕ
КОД ПАЦИЈЕНАТА СА SARS-CoV-2
ИНФЕКЦИЈОМ

Докторска дисертација

Косовска Митровица, 2026.

University of Pristina
temporary settled in Kosovska Mitrovica

Faculty of Medicine



Danijela M. Jakovljević

**CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL
CHARACTERISTICS OF IN-HOSPITAL
CARDIAC ARREST AND
CARDIOPULMONARY RESUSCITATION
OUTCOMES IN PATIENTS WITH SARS-
CoV-2 INFECTION**

Doctoral dissertation

Kosovska Mitrovica, 2026.

ПОДАЦИ О ДОКТОРСКОЈ ДИСЕРТАЦИЈИ

Наслов: Клиничке и епидемиолошке карактеристике интрахоспиталног акутног застоја срца и успех кардиопулмоналне реанимације код пацијената са SARS-CoV-2 инфекцијом

Научна област: Хирургија – Анестезиологија

Ментор: Проф. др Александар Павловић

Чланови комисије за одбрану докторске дисертације:

1. Проф. др Слађана Трпковић, Медицински факултет у Приштини са привременим седиштем у Косовској Митровици, председник комисије
2. Проф. др Небојша Виденовић, Медицински факултет у Приштини са привременим седиштем у Косовској Митровици, члан
3. Проф. др Весна Марјановић, Медицински факултет у Нишу, члан
4. Проф. др Наташа Катанић, Медицински факултет у Приштини са привременим седиштем у Косовској Митровици, члан
5. Проф. др Александар Павловић, Медицински факултет у Приштини са привременим седиштем у Косовској Митровици, члан-ментор

Датум одбране: _____

Мојим родитељима,

због којих су полице одувек биле пуне књига, а моји снови никада нису били превелики. Хвала вам што сте веровали у мене и онда када ја нисам, што сте увек најгласније навијали и први аплаудирали. Све што сам постигла носи део вас — јер ми од вас нема ничег милијег ни слађег.

Мом супругу,

који ми је показао да границе нису места на којима треба стати, већ она која треба померати. Поред тебе сањам смелије, корачам сигурније и постајем боља. Ако сваки живот има своју мелодију, ти си најлепша нота у мојој.

Ова дисертација носи моје име, али је у њој исписана и ваша љубав.

КЛИНИЧКЕ И ЕПИДЕМИОЛОШКЕ КАРАКТЕРИСТИКЕ ИНТРАХОСПИТАЛНОГ АКУТНОГ ЗАСТОЈА СРЦА И УСПЕХ КАРДИОПУЛМОНАЛНЕ РЕАНИМАЦИЈЕ КОД ПАЦИЈЕНАТА СА SARS-CoV-2 ИНФЕКЦИЈОМ

САЖЕТАК

Увод: Интрахоспитални акутни застој срца представља најтежу компликацију код пацијената са SARS-CoV-2 инфекцијом и повезан је са изузетно неповољним исходом. Тешка хипоксемијска респираторна инсуфицијенција, системски инфламаторни одговор, поремећаји коагулације и мултиорганска дисфункција могу допринети настанку АЗС, док специфичности клиничког тока SARS-CoV-2 инфекције и организације болничког лечења могу утицати на карактеристике и исход кардиопулмоналне реанимације.

Циљ: Циљ истраживања био је да се испитају клиничке и епидемиолошке карактеристике интрахоспиталног АЗС код пацијената са SARS-CoV-2 инфекцијом, идентификују фактори повезани са његовим настанком, процени способност скоринг система и показатеља тежине болести за препознавање пацијената са повећаним ризиком, као и да се анализирају карактеристике и исходи КПР.

Материјал и методе: Сprovedено је ретроспективно опсервационо истраживање Ковид пацијената хоспитализованих у COVID болници Клиничко-болничког центра Косовска Митровица током пандемије COVID-19. У истраживање је укључен 431 пацијент, од којих су 323 пацијента код којих је током хоспитализације наступио интрахоспитални АЗС (испитивана група), док је контролну групу чинило 108 пацијената лечених у ЈИЛ код којих није наступио АЗС. Анализиране су демографске и епидемиолошке карактеристике, коморбидитети, клинички, лабораторијски и физиолошки параметри, компликације, примењена терапија и органска подршка, скоринг системи, као и карактеристике АЗС и КПР. Фактори независно повезани са настанком АЗС испитани су мултиваријантном логистичком регресијом, а дискриминаторна способност скоринг система и других показатеља ROC анализом.

Резултати: Пацијенти код којих је наступио АЗС имали су тежи клинички ток, већи коморбидитетни терет, израженију респираторну и мултиорганску дисфункцију и неповољније лабораторијске и физиолошке показатеље у односу на пацијенте контролне групе. У финалном мултиваријантном моделу независну повезаност са настанком АЗС задржали су старија животна доб, респираторна инсуфицијенција, акутно оштећење бубрега, већи број леукоцита и више вредности фибриногена и D-димера. Сви анализирани скоринг системи и показатељи тежине болести били су неповољнији код пацијената код којих је наступио АЗС, при чему су најбољу дискриминаторну способност показали COVID-GRAM Critical Illness Risk Score, PaO_2/FiO_2 однос, SOFA и CCI, док су у заједничком мултиваријантном моделу статистички значајну повезаност са настанком АЗС задржали COVID-GRAM, LOD и SOFA. АЗС је најчешће наступао код пацијената лечених на болничким одељењима (56,0%), затим у ЈИЛ (35,3%) и полуинтензивној нези (8,7%), а највећи број АЗС регистрован је током ноћних сати (42,7%). Респираторна инсуфицијенција била је најчешћи непосредни узрок АЗС (53,3%). Нешокабилни иницијални ритмови регистровани су код 81,1% пацијената, при чему је доминирала асистолија, док су шокабилни ритмови били присутни код 18,9% пацијената. Кардиопулмонална реанимација је код већине пацијената започета брзо, уз рано укључивање реанимационог тима и примену мера напредне животне подршке, а медијана трајања КПР износила је 25 минута. Повратак спонтане циркулације постигнут је код 29 од 323 пацијента (9,0%), док су само три пацијента (0,9%) преживела 30 дана, односно до отпуста из болнице. Код два преживела пацијента непосредни узрок АЗС био је инфаркт миокарда, а код једног плућна тромбоемболија.

Закључак: Интрахоспитални АЗС код Ковид пацијената најчешће је настајао у контексту узнатредовале респираторне и системске декомпензације. Старија животна доб, респираторна инсуфицијенција, АКІ, леукоцитоза и повишене вредности фибриногена и D-димера представљају факторе независно повезане са његовим настанком. Доминација респираторне етиологије и нешокабилних иницијалних ритмова, као и изузетно ниске стопе ROSC-а и дугорочнијег преживљавања, указују на изразито неповољан преарестни клинички профил и ограничену реверзибилност основног патофизиолошког процеса. Рано

препознавање клиничког погоршања, континуирано праћење високоризичних пацијената и благовремена ескалација лечења представљају кључне мере за превенцију АЗС и побољшање исхода код критично оболелих Ковид пацијената.

Кључне речи: *SARS-CoV-2; COVID-19; интрахоспитални акутни застој срца; кардиопулмонална реанимација; ROSC; респираторна инсуфицијенција; фактори ризика; скоринг системи*

CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL CHARACTERISTICS OF IN-HOSPITAL CARDIAC ARREST AND CARDIOPULMONARY RESUSCITATION OUTCOMES IN PATIENTS WITH SARS-CoV-2 INFECTION

ABSTRACT

Introduction: In-hospital cardiac arrest represents the most severe complication in patients with SARS-CoV-2 infection and is associated with an extremely poor outcome. Severe hypoxemic respiratory failure, systemic inflammatory response, coagulation disorders, and multiorgan dysfunction may contribute to the occurrence of IHCA, while specific features of the clinical course of SARS-CoV-2 infection and the organization of in-hospital care may influence the characteristics and outcomes of cardiopulmonary resuscitation.

Objective: The aim of this study was to investigate the clinical and epidemiological characteristics of IHCA in patients with SARS-CoV-2 infection, identify factors associated with its occurrence, assess the ability of scoring systems and disease severity indicators to identify patients at increased risk, and analyze the characteristics and outcomes of CPR.

Materials and Methods: A retrospective observational study was conducted among patients with COVID-19 hospitalized at the COVID Hospital of the Clinical Hospital Center Kosovska Mitrovica during the COVID-19 pandemic. The study included 431 patients, of whom 323 experienced IHCA during hospitalization and constituted the study group, while the control group consisted of 108 patients treated in the intensive care unit who did not experience IHCA. Demographic and epidemiological characteristics, comorbidities, clinical, laboratory, and physiological parameters, complications, administered therapies and organ support, scoring systems, as well as the characteristics of IHCA and CPR were analyzed. Factors independently associated with the occurrence of IHCA were assessed using multivariable logistic regression, while the discriminatory ability of scoring systems and other indicators was evaluated using receiver operating characteristic (ROC) curve analysis.

Results: Patients who experienced IHCA had a more severe clinical course, a greater comorbidity burden, more pronounced respiratory and multiorgan dysfunction, and less favorable laboratory and physiological parameters compared with the control group. In the final multivariable model, older age, respiratory failure, acute kidney injury, higher white blood cell count, and higher fibrinogen and D-dimer levels remained independently associated with the occurrence of IHCA. All analyzed scoring systems and disease severity indicators were less favorable in patients who experienced IHCA. The COVID-GRAM Critical Illness Risk Score, PaO₂/FiO₂ ratio, Sequential Organ Failure Assessment (SOFA), and Charlson Comorbidity Index (CCI) demonstrated the best discriminatory ability, while COVID-GRAM, Logistic Organ Dysfunction (LOD), and SOFA remained significantly associated with the occurrence of IHCA in the combined multivariable model. IHCA most frequently occurred among patients treated on general hospital wards (56.0%), followed by the ICU (35.3%) and semi-intensive care units (8.7%), with the largest proportion of events occurring during nighttime hours (42.7%). Respiratory failure was the most common immediate cause of IHCA (53.3%). Non-shockable initial rhythms were recorded in 81.1% of patients, with asystole being predominant, whereas shockable rhythms were present in 18.9%. CPR was initiated promptly in most patients, with early involvement of the resuscitation team and implementation of advanced life support measures; the median duration of CPR was 25 minutes. Return of spontaneous circulation was achieved in 29 of 323 patients (9.0%), while only three patients (0.9%) survived for 30 days and were discharged alive. The immediate cause of IHCA was myocardial infarction in two of the survivors and pulmonary thromboembolism in one.

Conclusion: IHCA in patients with COVID-19 most commonly occurred in the setting of advanced respiratory and systemic decompensation. Older age, respiratory failure, AKI, leukocytosis, and elevated fibrinogen and D-dimer levels were independently associated with its occurrence. The predominance of respiratory causes and non-shockable initial rhythms, together with the extremely low rates of ROSC and longer-term survival, indicate a markedly unfavorable pre-arrest clinical profile and limited reversibility of the underlying pathophysiological process. Early recognition of clinical deterioration, continuous monitoring of high-risk patients, and timely escalation of treatment are key measures for preventing IHCA and improving outcomes in critically ill patients with COVID-19.

Keywords: *SARS-CoV-2; COVID-19; in-hospital cardiac arrest; cardiopulmonary resuscitation; ROSC; respiratory failure; risk factors; scoring systems*

САДРЖАЈ

1	УВОД.....	1
1.1	Основне карактеристике вируса SARS-CoV-2.....	1
1.2	Патофизиологија COVID-19.....	2
1.3	Епидемиолошке карактеристике COVID-19	4
1.4	Дијагностика SARS-CoV-2 инфекције.....	5
1.4.1	Вирусолошка дијагностика SARS-CoV-2 инфекције.....	5
1.4.2	Имидинг методе у дијагностици COVID-19.....	6
1.4.3	Лабораторијски налази и биомаркери	7
1.5	Клиничке карактеристике COVID-19.....	9
1.5.1	Клиничка слика COVID-19.....	9
1.6	Компликације SARS-CoV-2 инфекције	10
1.6.1	Респираторне компликације	10
1.6.2	Кардиоваскуларне компликације.....	12
1.6.3	Остале компликације.....	13
1.7	Интрахоспитално лечење тешких облика SARS-CoV-2 инфекције	15
1.8	Скоринг системи у процени тежине и прогнозе тешких облика COVID-19 18	
1.9	Акутни застој срца код SARS-CoV-2 инфекције.....	20
1.9.1	Потенцијално реверзибилни узроци АЗС код COVID-19	21
1.10	Кардиопулмонална реанимација код пацијената са SARS-CoV-2 инфекцијом.....	22
1.10.1	Основно одржавање живота код одраслих са SARS-CoV-2 инфекцијом 25	
1.10.2	Напредно одржавање живота у интрахоспиталним условима код срчаног застоја пацијената са SARS-CoV-2 инфекцијом	26
1.10.3	Исходи кардиопулмоналне реанимације.....	30
1.10.4	Етички аспекти и одлуке о незапочињању реанимације	31
1.10.5	Промене препорука о извођењу КПП након пандемије.....	32
1.11	Оправданост и значај истраживања	33
2	ЦИЉЕВИ ИСТРАЖИВАЊА	34

3	ХИПОТЕЗА.....	36
4	МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ	37
4.1	Дизајн студије	37
4.2	Испитаници	38
4.3	Критеријуми за укључивање.....	38
4.4	Прикупљени подаци и испитиване варијабле	39
4.4.1	Демографски подаци	39
4.4.2	Анамнестички подаци	39
4.4.3	Клинички параметри	40
4.4.4	Лабораторијски параметри	41
4.4.5	Скоринг системи.....	42
4.4.6	Карактеристике интрахоспиталног АЗС	42
4.4.7	Карактеристике кардиопулмоналне реанимације	43
4.5	Исходи истраживања	43
4.6	Статистичка анализа	44
4.7	Етички аспекти.....	45
5	РЕЗУЛТАТИ	46
5.1	Клиничко-епидемиолошке карактеристике пацијената према настанку АЗС	46
5.1.1	Демографске и епидемиолошке карактеристике.....	46
5.1.2	Ток болести и клиничке карактеристике Ковид пацијената на пријему у болницу.....	50
5.1.3	Индекс телесне масе и животне навике код свих испитиваних Ковид пацијената.....	54
5.1.4	Коморбидитети	56
5.1.5	Компликације током болничког лечења	58
5.1.6	Лабораторијски параметри и гасне анализе артеријске крви.....	61
5.1.7	Радиолошки налаз плућа код свих испитиваних Ковид пацијената..	64
5.1.8	Медикаментозна терапија.....	66
5.1.9	Респираторна, кардиоваскуларна и друга органска подршка	68
5.1.10	Витални и физиолошки параметри код свих испитиваних Ковид пацијената.....	72
5.1.11	Скоринг системи и показатељи тежине болести	73

5.2	Карактеристике акутног застоја срца, кардиопулмоналне реанимације и исходи	75
5.2.1	Клиничко стање непосредно пре акутног застоја срца	75
5.2.2	Карактеристике акутног застоја срца	76
5.2.3	Специфичности извођења КПП код Ковид пацијената у нашим условима	77
5.2.4	Непосредни и краткорочни исходи КПП	78
5.3	Фактори повезани са настанком акутног застоја срца	80
5.3.1	Униваријантна анализа фактора повезаних са настанком АЗС	80
5.3.2	Мултиваријантна логистичка регресиона анализа	80
5.3.3	Финални модел независних фактора повезаних са настанком АЗС..	87
5.4	Дискриминаторна способност скоринг система и других показатеља тежине болести у односу на настанак акутног застоја срца	89
5.4.1	ROC анализа скоринг система и показатеља тежине болести	89
5.4.2	Граничне вредности, сензитивност и специфичност анализираних показатеља	94
6	ДИСКУСИЈА	95
6.1	Демографске карактеристике испитиване популације	95
6.1.1	Пол	95
6.1.2	Старост	96
6.1.3	Гојазност и животне навике	97
6.2	Епидемиолошке карактеристике испитиване популације	102
6.2.1	Временска дистрибуција АЗС током пандемије COVID-19	102
6.2.2	Вакцинација против SARS-CoV-2	104
6.3	Клиничке карактеристике Ковид пацијената у нашој студији	105
6.3.1	Ток болести пре пријема у болницу и претходно амбулантно лечење	105
6.3.2	Тежина клиничке слике и степен хипоксије при пријему у болницу	107
6.3.3	Клинички симптоми Ковид пацијената при пријему у болницу и њихова повезаност са АЗС	110
6.3.4	Временска динамика настанка АЗС у односу на ток болничког лечења	112
6.4	Коморбидитети Ковид пацијената	114

6.4.1	Кардиоваскуларни коморбидитети.....	115
6.4.2	Респираторни коморбидитети.....	117
6.4.3	Цереброваскуларни коморбидитети.....	119
6.4.4	Метаболички коморбидитети.....	120
6.4.5	Остала придружена обољења.....	122
6.5	Компликације SARS-CoV-2 инфекције током болничког лечења испитиваних пацијената.....	124
6.5.1	Респираторне компликације.....	125
6.5.2	Кардиоваскуларне и хемодинамске компликације.....	126
6.5.3	Сепса, септични шок и мултиорганска дисфункција.....	128
6.5.4	Акутно оштећење бубрега (Acute Kidney Injury - AKI).....	130
6.5.5	Акутна хепатична дисфункција.....	131
6.5.6	Коагулопатија, DIC и тромбоемболијске компликације.....	132
6.5.7	Патофизиолошка основа компликација SARS-COV-2 инфекције и њихова повезаност са настанком АЗС у нашем истраживању.....	134
6.6	Лабораторијски параметри и гасне анализе артеријске крви.....	134
6.7	Радиолошки налаз плућа код свих испитиваних Ковид пацијената.....	141
6.8	Медикаментозна терапија у преарестном периоду и настанак АЗС.....	143
6.9	Респираторна, кардиоваскуларна и подршка функцији других органских система.....	146
6.10	Скоринг системи и показатељи тежине болести.....	153
6.11	Карактеристике акутног застоја срца, кардиопулмоналне реанимације и исходи	157
6.11.1	Клиничко стање непосредно пре настанка АЗС.....	157
6.11.2	Непосредни узроци АЗС.....	159
6.11.3	Место настанка АЗС.....	161
6.11.4	Време настанка АЗС.....	164
6.11.5	Иницијални срчани ритам.....	165
6.11.6	Карактеристике кардиопулмоналне реанимације и исходи.....	168
6.11.7	DNACPR одлуке и утицај селекције пацијената на тумачење исхода КНР	173
7	ЗАКЉУЧЦИ.....	176
8	ЛИТЕРАТУРА.....	182

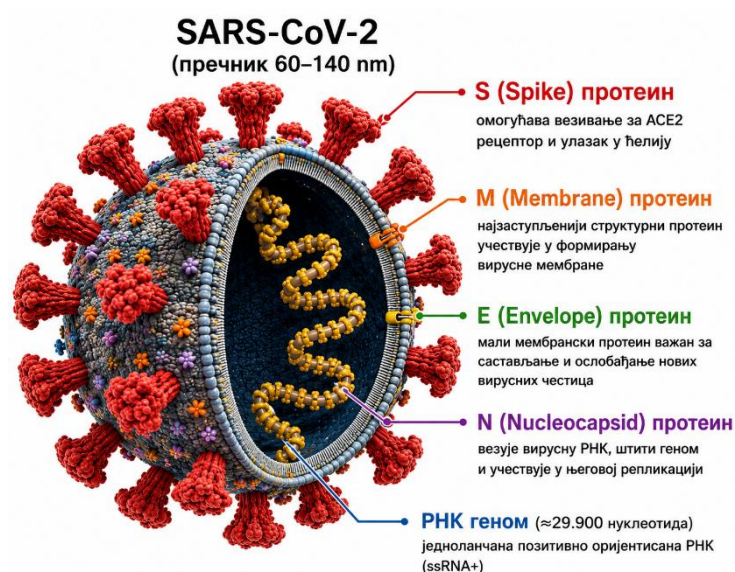
1 УВОД

1.1 ОСНОВНЕ КАРАКТЕРИСТИКЕ ВИРУСА SARS-CoV-2

SARS-CoV-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*) је РНК вирус из породице *Coronaviridae*, потпородице *Orthocoronavirinae*, рода *Betacoronavirus*. Припада групи омотаних (*enveloped*) вируса са једноланчаном РНК позитивног поларитета (*single-stranded RNA - ssRNA+*) и један је од највећих познатих РНК вируса. Геном вируса садржи приближно 29.900 нуклеотида и кодира више структурних, неструктурних и помоћних протеина.

Вирус је сферичног облика, пречника приближно 60–140 nm, а карактеристичне површинске избочине (*spike*) дају му изглед круне, по чему су коронавируси и добили назив (лат. *corona* – круна) (1).

Грађу SARS-CoV-2 чине четири главна структурна протеина (Слика 1).



Слика 1. Грађа SARS-CoV-2 вируса

SARS-CoV-2 поседује способност мутирања, при чему настају нове вирусне варијанте. Већина мутација нема значајан биолошки ефекат, али поједине могу повећати преносивост вируса, изменити његову способност избегавања имунског

одговора или утицати на ефикасност вакцина и терапијских антитела. Највећи број значајних мутација регистрован је у гену који кодира S-протеин (1, 2).

Вирус је осетљив на високу температуру, ултравиолетно зрачење и уобичајена дезинфекциона средства на бази алкохола (60–80%), натријум-хипохлорита и водоник-пероксида, док у спољашњој средини може опстати од неколико часова до неколико дана, у зависности од врсте површине, температуре и влажности (3).

1.2 Патофизиологија COVID-19

SARS-CoV-2 улази у ћелију након везивања S-протеина за ангиотензин-конвертујући ензим 2 (ACE2), а протеаза TMPRSS2 олакшава активацију S-протеина и спајање вирусне са ћелијском мембраном. По уласку у ћелију вирусна РНК преузима ћелијске механизме неопходне за синтезу вирусних протеина и умножавање генома, након чега се формирају нове вирусне честице и ослобађају из инфициране ћелије. ACE2 није ограничен само на респираторни епител и алвеоларне ћелије, већ је присутан и у срцу, бубрезима, гастроинтестиналном тракту и другим ткивима, што делимично објашњава мултисистемске манифестације COVID-19 (4, 5).

Патогенеза тешког облика болести заснива се на сложеној интеракцији вирусне репликације и имунског одговора домаћина. У раној фази инфекције адекватан одговор урођеног имунитета, посебно правовремена активација интерферонских механизма, може ограничити репликацију вируса и његово ширење у доње дисајне путеве. Насупрот томе, ослабљен или одложен интерферонски одговор омогућава продужену вирусну репликацију и ствара услове за развој израженог инфламаторног одговора. Тешки облици COVID-19 повезани су са смањеном активношћу интерферона типа I, већим вирусним оптерећењем и неуравнотеженом активацијом урођеног и стеченог имунитета (4, 6).

Продужено оштећење инфицираних ћелија доводи до ослобађања молекуларних образаца повезаних са оштећењем ткива (damage-associated molecular patterns - DAMP), који додатно активирају макрофаге, неутрофиле, дендритске ћелије и друге компоненте имунског система. Тако се успоставља зачарани круг инфламације, оштећења ткива и даљег ослобађања проинфламаторних медијатора.

У циркулацији и ткивима долази до значајног повећања концентрације цитокина и хемокина, укључујући IL-1, IL-6, IL-8, IL-17, фактор некрозе тумора алфа и различите типове интерферона. Иако је инфламаторни одговор неопходан за контролу инфекције, његова прекомерна и нерегулисана активација доприноси настанку системске инфламације, оштећењу ендотела, поремећајима коагулације и дисфункцији органа (6-8).

Респираторни систем представља примарно место оштећења у тешком облику COVID-19. Инфекција алвеоларних епителних ћелија, посебно пнеумоцита типа II, праћена је дифузним алвеоларним оштећењем, десквамацијом пнеумоцита, интерстицијалним инфламаторним инфилтратима, едемом и формирањем хијалиних мембрана. Повећана пропустљивост алвеолокапиларне мембране доводи до накупљања течности у интерстицијуму и алвеолама, смањења плућне комплијансе, поремећаја односа вентилације и перфузије и ограничења дифузије кисеоника. Последица ових промена је развој тешке хипоксемијске респираторне инсуфицијенције и акутног респираторног дистрес синдрома (Acute Respiratory Distress Syndrome - ARDS) (9, 10).

Тешка и продужена хипоксемија доприноси поремећају ћелијског метаболизма, повећању продукције лактата, електролитским и ацидобазним поремећајима, оштећењу миокарда и дисфункцији других виталних органа (4, 11). Поред оштећења плућног паренхима, значајну улогу у развоју тешке клиничке слике имају ендотелна дисфункција и поремећај микроциркулације. Директно и индиректно оштећење ендотела доводи до повећане васкуларне пропустљивости, активације тромбоцита и коагулационе каскаде, инхибиције физиолошке фибринолизе и стварања микротромба. Активирани неутрофили, моноцити и ендотелне ћелије експримирају ткивни фактор и подстичу имунолошки посредовану тромбозу, односно имунотромбозу. Због тога се код тешко оболелих пацијената јављају плућна микротромбоза, дубока венска тромбоза, плућна емболија и, у најтежим случајевима, дисеминована интраваскуларна коагулација (Disseminated Intravascular Coagulation – DIC) (10, 12, 13).

Системска инфламација, виремија, ендотелна дисфункција, тромбоза, ткивна хипоксија и поремећај микроциркулације међусобно се потенцирају и доприносе

развоју дисфункције више органских система. Поред плућа, могу бити захваћени кардиоваскуларни систем, бубрези, јетра, централни нервни систем и хематолошки систем. Прогресивно оштећење два или више органских система испољава се као синдром мултипле органске дисфункције (Multiple Organ Dysfunction Syndrome - MODS) и представља једну од најтежих компликација критичног облика COVID-19. Мултиорганска дисфункција не мора бити искључиво последица директне вирусне инвазије ткива, већ може настати и као последица поремећеног имунског одговора, сепсе, хипоксије, системске ендотелне дисфункције и микроваскуларне тромбозе (4, 7, 12, 14).

1.3 ЕПИДЕМИОЛОШКЕ КАРАКТЕРИСТИКЕ COVID-19

Појава и глобално ширење новог коронавируса довели су до једне од најзначајнијих здравствених криза савременог доба. Светска здравствена организација је 11. марта 2020. године прогласила пандемију COVID-19, након чега су уследиле велике промене у организацији здравствених система на глобалном нивоу, начину лечења оболелих и свакодневном животу становништва. COVID-19 је заразна болест изазвана вирусом тешког акутног респираторног синдрома 2 (SARS-CoV-2) (15).

SARS-CoV-2 се првенствено преноси респираторним честицама које настају током дисања, говора, кашљања, кијања и певања. Крупније респираторне капљице задржавају се у непосредној близини заражене особе, док ситније честице могу остати суспендоване у ваздуху и ширити се у затвореним и недовољно проветраваним просторијама. Пренос путем контаминираних површина такође је могућ, али се сматра мање значајним уколико се спроводе одговарајуће мере хигијене руку и дезинфекције (7).

Инкубациони период SARS-CoV-2 инфекције најчешће износи приближно пет дана, а код око 97,5% оболелих симптоми се испоље у року од 11,5 дана након инфекције (16-19).

Значајну улогу у епидемиолошкој динамици SARS-CoV-2 има могућност преношења овог обољења са особа које немају изражене симптоме болести. Инфективност може започети пре појаве симптома, због чега пресимптоматске, али и асимптоматске инфекције представљају значајан фактор у ширењу вируса у

популацији. Највећи ризик од трансмисије уочен је у периоду непосредно пре и током првих дана након појаве симптома, када је вирусно оптерећење у горњим дисајним путевима високо (20, 21).

Епидемиолошке карактеристике COVID-19 значајно су се мењале током пандемије, која се одвијала кроз више узастопних епидемијских таласа. Поједини таласи разликовали су се по интензитету и брзини трансмисије, структури оболелих, клиничкој слици и учесталости тешких облика болести. На њихову динамику утицали су појава и ширење нових варијанти SARS-CoV-2, разлике у њиховој преносивости и способности избегавања претходно стеченог имунитета, противепидемијске мере, сезонски фактори, као и постепено повећање популационог имунитета услед вакцинације и претходно прележане инфекције. Посебно значајне промене забележене су са појавом варијанти Alpha, Delta и Omicron. У ранијим таласима пораст броја заражених био је праћен порастом броја хоспитализација, пријема у јединице интензивног лечења и морталитета. Delta варијанта била је повезана са већим ризиком од развоја тешке болести и значајним оптерећењем здравственог система, док је Omicron, захваљујући високој трансмисивности и способности избегавања имунског одговора, довео до наглог пораста броја инфекција, али уз мањи индивидуални ризик од тешког облика болести. Разлике између појединих су биле резултат сложене интеракције биолошких особина вируса, степена популационог имунитета и примењених мера контроле инфекције (22-26).

1.4 Дијагностика SARS-CoV-2 инфекције

1.4.1 Вирусолошка дијагностика SARS-CoV-2 инфекције

Дијагноза COVID-19 заснива се на комбинацији клиничких и епидемиолошких података, директног доказивања инфекције SARS-CoV-2 и, у одговарајућим клиничким ситуацијама, радиолошких и лабораторијских налаза. Током пандемије развијене су различите методе за детекцију вируса и процену претходног контакта са SARS-CoV-2, при чему су молекуларне методе засноване на амплификацији вирусне нуклеинске киселине представљале основу лабораторијске потврде активне инфекције (27).

Метода реверзне транскрипције и ланчане реакције полимеразе у реалном времену (RT-PCR) сматра се стандардном методом за директно доказивање SARS-CoV-2. Она омогућава детекцију вирусне РНК у респираторним узорцима, најчешће назофарингеалним и орофарингеалним брисевима, али и у другим узорцима респираторног тракта (28, 29).

Иако RT-PCR има централно место у потврђивању инфекције, негативан резултат не искључује у потпуности инфекцију вирусом SARS-CoV-2. На резултат могу утицати време узорковања у односу на почетак болести, квалитет и место узимања узорка, количина вируса у респираторном тракту, као и преаналитички и аналитички фактори. Током пандемије описани су лажно негативни резултати RT-PCR тестирања, због чега је код пацијената са високом клиничком сумњом било неопходно резултат молекуларног тестирања тумачити у контексту клиничке слике и других дијагностичких налаза (30, 31).

Серолошким тестовима, као што је ELISA, доказују се специфична IgM и IgG антитела на вирусне антигене (32, 33). Њихова примена у раној дијагностици је ограничена јер се антитела развијају са временским одлагањем. Зато су кориснији за доказивање претходне инфекције и процену хуморалног имунског одговора (34, 35).

Поред класичних молекуларних метода, развијене су и брже технике детекције вирусне РНК. RT-LAMP омогућава брзу амплификацију нуклеинских киселина при константној температури и погодна је за дијагностику на месту пружања здравствене заштите (35-37). CRISPR/Cas системи омогућавају брзу и високо специфичну детекцију SARS-CoV-2 нуклеинских киселина (38).

1.4.2 Имицинг методе у дијагностици COVID-19

Имицинг методе представљају важан део дијагностичке процене пацијената са COVID-19, посебно код болесника са респираторним симптомима и сумњом на пнеумонију. Радиографија (RTG) грудног коша, компјутеризована томографија (СТ) и, у специфичним клиничким ситуацијама, магнетна резонанца (MR) могу се користити за процену органских промена повезаних са инфекцијом.

Радиографија грудног коша је доступна метода за процену плућних промена, нарочито код хоспитализованих и критично оболелих пацијената. Уобичајено се описују обострана, претежно периферна алвеоларна засенчења и консолидације, чешће у доњим плућним зонама, док је осетљивост методе мања у раној фази болести и код дискретних промена паренхима (39). Обим радиографских промена може се стандардизовано процењивати Brixia скором: плућа се деле на шест зона, свака зона се бодује од 0 до 3, а укупан резултат може износити од 0 до 18; виши скор означава већу захваћеност плућа (40).

СТ грудног коша показала се као осетљива метода за откривање промена карактеристичних за COVID-19 пнеумонију, али није специфична за потврду саме инфекције (41). Најчешћи СТ налази обухватају билатерална, мултифокална подручја дензитета „млечног стакла“, претежно периферне, субплеуралне и постериорне локализације, са чешћим захватањем доњих режњева, док се са прогресијом болести могу јавити консолидације и друге интерстицијалне промене (41-43).

СТ скор тежине плућних промена процењује њихов обим бодовањем захваћености сваког режња од 0 до 5, са укупним скором од 0 до 25. Више вредности указују на већу захваћеност плућног паренхима и тежу клиничку слику (44).

Магнетна резонанца (MR) нема рутинску примену у примарној дијагностици COVID-19 пнеумоније, али је значајна у процени екстрапулмоналних манифестација и компликација болести. MR срца може се применити код сумње на миокардитис и друга оштећења миокарда, док MR мозга има значај у процени неуролошких компликација, укључујући цереброваскуларне догађаје, енцефалитис и друге промене централног нервног система. Стога је примена магнетне резонанце код COVID-19 усмерена пре свега на специфичне клиничке индикације, а не на рутинско доказивање инфекције (45, 46).

1.4.3 Лабораторијски налази и биомаркери

Лабораторијски налази имају значајну улогу у процени тежине COVID-19, праћењу прогресије болести и раном препознавању пацијената са повећаним ризиком од развоја компликација и неповољног исхода. Код пацијената са тешким облицима

болести често се региструју лимфоцитопенија и тромбоцитопенија, док се код критично оболелих могу јавити леукоцитоза и неутрофилија. Повећан однос неутрофила и лимфоцита (neutrophil-to-lymphocyte ratio – NLR) такође је повезан са тежим клиничким током и већим ризиком од неповољног исхода. Међу показатељима системског инфламаторног одговора посебан значај имају повишене концентрације С-реактивног протеина (CRP), феритина, прокалцитонина (PCT) и интерлеукина 6 (IL-6), док повећана активност лактат-дехидрогеназе (LDH) може указивати на израженије ткивно оштећење. Више вредности ових параметара чешће се региструју код пацијената са тешким и критичним облицима COVID-19 и повезане су са неповољнијим клиничким током. Поремећаји хемостазе представљају значајну карактеристику тешког COVID-19. Повишене вредности D-димера одражавају појачану активацију коагулационог и фибринолитичког система и повезане су са повећаним ризиком од тромбоемболијских компликација и смртог исхода. Код критично оболелих могу се регистровати и промене концентрације фибриногена, протромбинског времена и активираних парцијалног тромбoplastинског времена, док код најтежих облика болести може доћи до развоја DIC-а (11, 47-51).

Анализа гасова артеријске крви има посебан значај код пацијената са тешким респираторним обликом COVID-19. Смањење парцијалног притиска кисеоника у артеријској крви (PaO_2), сатурације артеријске крви кисеоником и односа PaO_2/FiO_2 указује на тежину поремећаја оксигенације и омогућава процену степена хипоксемијске респираторне инсуфицијенције. Код критично оболелих могу се развити и поремећаји ацидобазног и електролитног статуса, који често прате прогресију респираторне и мултиорганске дисфункције (52).

Иако бројни лабораторијски параметри показују повезаност са тежином COVID-19 и исходом лечења, ниједан биомаркер посматран изоловано нема довољну дијагностичку и прогностичку вредност. Због тога лабораторијске налазе треба тумачити у целини, у контексту клиничке слике, респираторног и хемодинамског статуса, функције појединих органа и динамике промена током лечења (11, 47-51).

1.5 КЛИНИЧКЕ КАРАКТЕРИСТИКЕ COVID-19

1.5.1 Клиничка слика COVID-19

Клиничке манифестације COVID-19 веома су разноврсне и крећу се од асимптоматских и благих облика до тешке и критичне болести која захтева хоспитализацију, примену различитих облика респираторне подршке и лечење у јединици интензивног лечења (ЈИЛ) (16, 53).

Према клиничким и дијагностичким обележјима, COVID-19 се може разврстати у пет категорија тежине: асимптоматску или пресимптоматску инфекцију, благу, умерену, тешку и критичну болест (54). Основни критеријуми за сваку категорију приказани су у Табели 1.

Табела 1. Класификација COVID-19 према тежини клиничке слике

Категорија клиничке тежине COVID-19	Клиничка обележја	Дијагностички критеријуми
АСИМПТОМАТСКА ИЛИ ПРЕСИМПТОМАТСКА ИНФЕКЦИЈА	Одсуство клиничких симптома и знакова који указују на COVID-19.	Позитиван тест на SARS-CoV-2.
БЛАГИ ОБЛИК	Повишена телесна температура, кашаљ, бол у грлу, малаксалост, главобоља, мијалгија, мучнина, повраћање, дијареја, аносмија или дисгеузија. Без диспнеје.	Одсуство патолошког налаза на снимку плућа.
УМЕРЕНИ ОБЛИК	Клинички знаци и симптоми захваћености доњих дисајних путева.	Радиолошки докази захваћености доњих дисајних путева; SpO ₂ ≥94% при спонтаном дисању на собном ваздуху.
ТЕШКИ ОБЛИК	Изражена диспнеја и/или тахипнеја; респираторна фреквенција >30/min.	SpO ₂ <94% на собном ваздуху; PaO ₂ /FiO ₂ <300 mmHg; плућни инфилтрата који захватају >50% плућног паренхима.
КРИТИЧНИ ОБЛИК	Клиничка слика акутне респираторне инсуфицијенције, септичког шока и/или мултиорганске дисфункције.	Објективни налази који потврђују респираторну и/или мултиорганску дисфункцију, у складу са развијеним компликацијама.

Најчешће клиничке манифестације COVID-19 су повишена телесна температура, кашаљ, малаксалост и диспнеја. Код одређеног броја пацијената јављају се поремећаји чула мириса и укуса, главобоља, мијалгије, као и гастроинтестинални симптоми, укључујући мучнину, повраћање и дијареју. Клиничка презентација може обухватити и бројне друге екстрапулмоналне манифестације, што одражава мултисистемску природу болести (16-18).

Код пацијената са тежим обликом болести клиничко погоршање најчешће настаје крајем прве и током друге недеље од почетка симптома. У том периоду може доћи до прогресије вирусне пнеумоније и хипоксемије, са развојем акутне респираторне инсуфицијенције и ARDS-а, док се код критично оболелих могу развити сепса, шок и дисфункција више органских система (19, 53, 55).

Старија животна доб, мушки пол и присуство коморбидитета повезани су са тежим клиничким током и већим ризиком од неповољног исхода. Дијабетес мелитус, артеријска хипертензија, гојазност, кардиоваскуларне болести, хронична бубрежна болест и хронична плућна обољења спадају међу најчешће факторе повезане са повећаним ризиком од хоспитализације, потребе за интензивним лечењем и смртог исхода код пацијената са COVID-19 (56, 57).

1.6 КОМПЛИКАЦИЈЕ SARS-CoV-2 ИНФЕКЦИЈЕ

1.6.1 Респираторне компликације

Плућа представљају примарно место клиничког испољавања инфекције SARS-CoV-2, при чему се болест може манифестовати у распону од благих респираторних симптома до тешке вирусне пнеумоније са прогресивном хипоксемијом и акутном респираторном инсуфицијенцијом (58). Код пацијената са тешким обликом COVID-19, прогресивно оштећење плућног паренхима може довести до развоја ARDS-а, који представља једну од најзначајнијих компликација болести и повезан је са неповољним клиничким исходом (58-60).

Акутни респираторни дистрес синдром је акутна хипоксемијска респираторна инсуфицијенција која настаје током седам дана од познатог клиничког догађаја, односно од појаве нових или погоршања постојећих респираторних симптома.

Налаз подразумева обострана плућна засенчења која се не могу у потпуности приписати плеуралном изливу, колапсу плућа или нодуларним променама (Слика 2). Респираторна инсуфицијенција притом не сме бити у потпуности објашњена срчаном слабошћу или преоптерећењем течношћу; када јасан фактор ризика за ARDS није присутан, потребна је објективна процена ради искључивања хидростатског плућног едема (61).



Слика 2. Дифузни плућни инфилтрати у ARDS-у

Берлинска дефиниција разврстава ARDS према степену поремећаја оксигенације, који се процењује односом P_{aO_2}/F_{iO_2} , уз PEEP или CPAP од најмање 5 cmH₂O. На основу вредности овог односа одређује се тежина хипоксемије, односно благи, умерени или тешки облик ARDS-а (61).

Савремена глобална дефиниција ARDS-а проширила је раније Берлинске критеријуме. Она омогућава постављање дијагнозе и код болесника који нису инвазивно вентилирани, укључујући пацијенте на HFNO са протоком од најмање 30 L/min. Када артеријске гасне анализе нису доступне, може се користити однос SpO_2/F_{iO_2} , а у одговарајућим условима билатералне плућне промене могу се доказивати и ултразвуком плућа (62).

Патофизиолошку основу тешког плућног оштећења чине дифузно оштећење алвеоларног епитела и ендотела, повећана пропустљивост алвеолокапиларне

мембране, интерстицијални и алвеоларни едем, поремећај односа вентилације и перфузије и развој интрапулмоналног шанта (58, 59). Истовремено, изражена инфламаторна реакција, ендотелна дисфункција и поремећаји плућне микроциркулације, укључујући микроваскуларну тромбозу, додатно доприносе поремећају оксигенације и развоју тешке хипоксемије (14, 59).

Респираторна инсуфицијенција представља водећи разлог хоспитализације и пријема пацијената са COVID-19 у јединице интензивног лечења. Значајан број критично оболелих развија тешку акутну хипоксемијску респираторну инсуфицијенцију која захтева примену високопроточне назалне оксигенације, неинвазивне или инвазивне механичке вентилације (57).

Тежак ток плућне болести и примена механичке вентилације могу бити праћени додатним плућним компликацијама, укључујући баротрауму, пнеумоторакс, пнеумомедијастинум и секундарне плућне инфекције (63). Осим тога, протромботичко стање карактеристично за тешки COVID-19 повезано је са плућном микротромбозом и плућном тромбоемболијом, које могу додатно погоршати размену гасова и хемодинамску стабилност (63).

Продужена и тешка хипоксемија може довести до исцрпљивања компензационих механизма, хемодинамске нестабилности, поремећаја срчаног ритма и срчаног застоја (64).

1.6.2 Кардиоваскуларне компликације

Кардиоваскуларни систем може бити захваћен директним и индиректним механизмима током SARS-CoV-2 инфекције. Хипоксемија доводи до повећања потреба миокарда за кисеоником уз истовремено смањење његове испоруке, док системска инфламација, тахикардија, хипотензија, ендотелна дисфункција и поремећаји микроциркулације додатно повећавају оптерећење срца и доприносе оштећењу миокарда (13, 65). Поред тешке пнеумоније и ARDS-а, код оболелих се могу развити бројне тромботичке и кардиоваскуларне компликације, укључујући венску и артеријску тромбозу, акутно оштећење миокарда, миокардитис, срчану инсуфицијенцију, акутни коронарни синдром и различите поремећаје срчаног ритма (14).

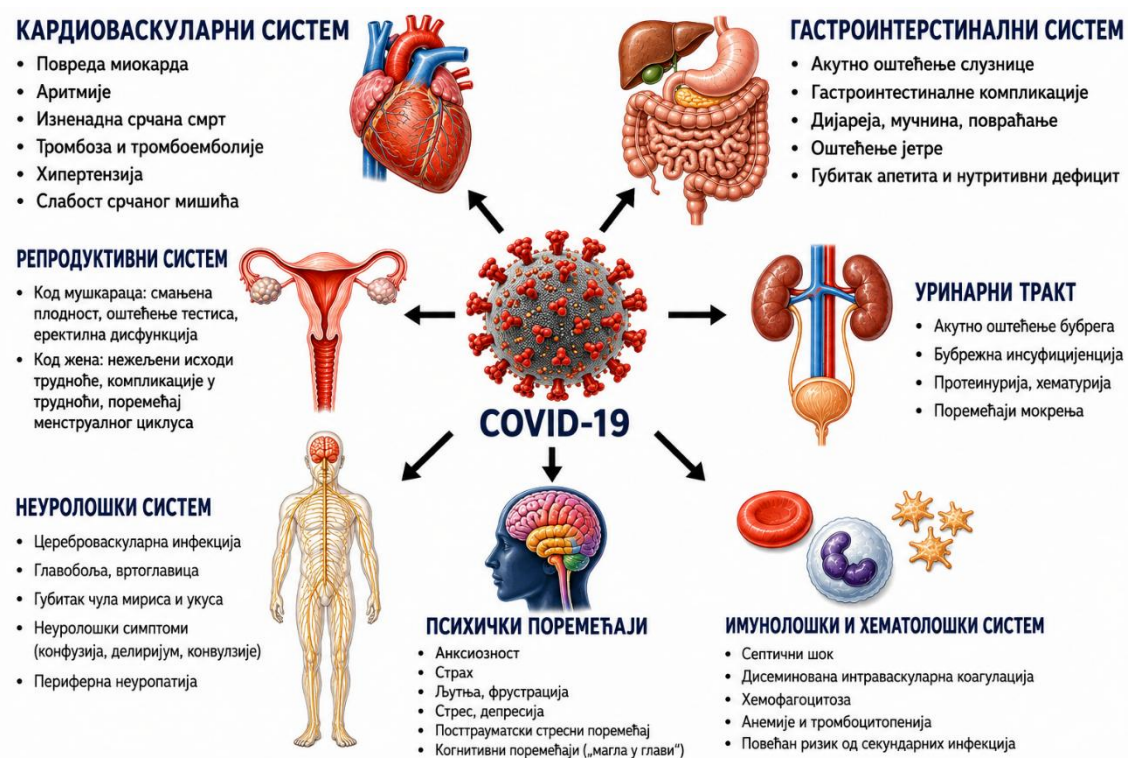
У патогенези ових компликација значајну улогу имају системска инфламација, микроваскуларна тромбоза, повећане метаболичке потребе, ендотелна дисфункција и директни или посредни ефекти инфекције на миокард. Повишене концентрације срчаног тропонина и натриуретских пептида повезане су са тежим током болести и неповољном прогнозом, док комбинација тешке респираторне инсуфицијенције, оштећења миокарда, аритмија, плућне емболије и хемодинамске нестабилности може довести до циркулаторног колапса и АЗС (11, 47, 48).

Акутно оштећење миокарда код пацијената са COVID-19 може настати као последица хипоксије, системског инфламаторног одговора, миокардитиса, акутног коронарног синдрома, стресне кардиомиопатије или тромботичких компликација. Поремећаји електролита, ацидобазног статуса и примена лекова који утичу на електрофизиолошка својства миокарда додатно повећавају ризик од аритмија (13, 65, 66).

1.6.3 Остале компликације

Иако се COVID-19 првенствено испољава као респираторна инфекција, клинички ток болести може бити праћен бројним системским и екстрапулмоналним компликацијама у виду акутног оштећења бубрега (Acute Kidney Injury - AKI), хепатоцелуларног оштећења, гастроинтестиналних манифестација, поремећаја метаболизма глукозе, као и неуролошких, офталмолошких и дерматолошких компликација (14).

Мултисистемска природа инфекције повезује се са директним и индиректним утицајем SARS-CoV-2, дисрегулацијом имунског одговора, системском инфламацијом, ендотелном дисфункцијом, поремећајима микроциркулације и коагулације, као и последицама продужене хипоксије и хемодинамске нестабилности (14).



Слика 3. Утицај SARS-CoV-2 на органске системе

Акутно оштећење бубрега представља једну од значајних компликација COVID-19, посебно код критично оболелих пацијената, и повезано је са тежим клиничким током и повећаном смртношћу. Његова патогенеза је мултифакторска и обухвата акутно тубуларно оштећење, локални и системски инфламаторни одговор, ендотелну дисфункцију и микроваскуларну тромбозу, док хипоксија, хипотензија, хиповолемија, механичка вентилација (МВ) и примена потенцијално нефротоксичних лекова могу додатно допринети погоршању бубрежне функције (67).

Захваћеност гастроинтестиналног и хепатобилијарног система такође може бити присутна код пацијената са COVID-19. Гастроинтестиналне манифестације најчешће укључују дијареју, мучнину, повраћање и абдоминални бол, док се оштећење јетре углавном испољава повећањем активности серумских аминотрансфераза и других биохемијских показатеља хепатоцелуларног оштећења. Механизми оштећења јетре су комплексни и могу укључивати системску инфламацију, хипоксију и исхемију, васкуларно и ендотелно оштећење, као и потенцијалну хепатотоксичност примењене терапије (68).

Неуролошке манифестације COVID-19 обухватају широк спектар поремећаја, од главобоље, вртоглавице и поремећаја чула мириса и укуса до тежих компликација као што су енцефалопатија, акутни цереброваскуларни догађаји, поремећаји свести и друге манифестације захваћености централног и периферног нервног система. Њихов настанак може бити последица комбинације системске инфламације, хипоксије, ендотелне дисфункције, поремећаја коагулације и имуно-посредованог оштећења (69).

Код пацијената са тешким COVID-19 могу се развити и хематолошки и коагулациони поремећаји, укључујући тромбоцитопенију, лимфоцитопенију, поремећаје коагулације и, код најтежих облика болести, DIC. Прогресија системског инфламаторног одговора и дисфункције појединачних органа код критично оболелих може довести до развоја сепсе, септичког шока и синдрома мултиорганске дисфункције, који представљају завршни стадијум тешког системског облика болести и значајно доприносе неповољном исходу (14).

1.7 ИНТРАХОСПИТАЛНО ЛЕЧЕЊЕ ТЕШКИХ ОБЛИКА SARS-CoV-2 ИНФЕКЦИЈЕ

Лечење хоспитализованих пацијената са тешким и критичним облицима COVID-19 заснива се на процени тежине болести и ризика од њене прогресије, континуираном праћењу респираторне и хемодинамске функције, благовременом препознавању органске дисфункције, адекватној оксигенотерапији и респираторној подршци, превенцији и лечењу тромбоемболијских и кардиоваскуларних компликација, контроли прекомерног инфламаторног одговора и подршци функцији захваћених органа. Избор терапијског приступа зависи од фазе и тежине болести. Препоруке за лечење COVID-19 мењале су се током пандемије у складу са новим доказима из клиничких испитивања, што је довело до развоја концепта „живих“ смерница које се континуирано ажурирају (4, 70, 71).

Антивирусна терапија има највећи значај у раној фази COVID-19. Ремдесивир, инхибитор вирусне РНК полимеразе, може скратити време опоравка код хоспитализованих пацијената, нарочито код оних којима је потребна додатна оксигенотерапија, али не и инвазивна механичка вентилација. Избор терапије

зависи од трајања симптома, тежине болести, потребе за респираторном подршком и карактеристика пацијента (72, 73).

Лечење кардиоваскуларних компликација и контрола хемодинамике представљају важан део збрињавања критично оболелих пацијената са COVID-19. Кардиоваскуларна дисфункција може бити последица системског инфламаторног одговора, хипоксемије, тромбоемболијских догађаја, акутног оштећења миокарда, аритмија, акутне срчане слабости или септичког шока. Неопходни су континуирано праћење хемодинамског статуса и рано препознавање кардиоваскуларне дисфункције, уз праћење артеријског притиска, срчане фреквенције и ритма, периферне перфузије, диурезе и концентрације лактата. Код хемодинамски нестабилних пацијената, према клиничкој индикацији, примењују се ехокардиографија и напреднији облици хемодинамског мониторинга. Надокнада течности спроводи се опрезно и индивидуализовано како би се обезбедила адекватна ткивна перфузија без прекомерног волумног оптерећења, које може погоршати плућни едем и оксигенацију. Код пацијената са шоком који перзистира упркос адекватној надокнади интраваскуларног волумена примењују се вазопресори, при чему је норадреналин вазопресор првог избора. Код миокардне дисфункције и перзистентне хипоперфузије, упркос адекватном волуменском статусу и артеријском притиску, може бити потребна и инотропна подршка. Истовремено се спроводи специфично лечење акутног коронарног синдрома, аритмија, срчане слабости и других кардиоваскуларних компликација (70, 74).

Респираторна подршка представља један од основних елемената лечења пацијената са тешким и критичним COVID-19 и хипоксемијском респираторном инсуфицијенцијом. У зависности од тежине хипоксемије, клиничког стања и одговора на започету терапију, респираторна подршка се ескалира од конвенционалне оксигенотерапије, преко високопроточне назалне оксигенотерапије (HFNO) и неинвазивне вентилације (NIV), до инвазивне механичке вентилације. Код пацијената са COVID-19 удруженим ARDS-ом примењују се принципи протективне механичке вентилације, са малим дисајним волуменима и одговарајућим позитивним притиском на крају експиријума (PEEP). Код тешког ARDS-а и перзистентне хипоксемије примењује се позиционирање пацијента на трбуху (енгл. *prone positioning*), док се код рефрактерне хипоксемије,

код одабраних пацијената у специјализованим центрима, може разматрати примена екстракорпоралне мембранске оксигенације (ECMO) (70, 75).

Системски кортикостероиди представљали су значајну прекретницу у лечењу тешких облика COVID-19. У RECOVERY (Randomised Evaluation of COVID-19 Therapy) студији примена дексаметазона била је повезана са смањењем 28-дневног морталитета код хоспитализованих пацијената који су захтевали додатни кисеоник или инвазивну механичку вентилацију, док клиничка корист није показана код пацијената без потребе за оксигенотерапијом. На основу ових резултата, системски кортикостероиди постали су стандардни део терапије тешких и критичних облика COVID-19 (76).

Код одабраних пацијената са прогресивним тешким или критичним обликом болести и израженим системским инфламаторним одговором, уз кортикостероиде се могу применити и додатни имуномодулаторни лекови. Међу најзначајнијим лековима из ове групе су инхибитор рецептора за интерлеукин 6 тоцилизумаб и инхибитор Janus киназе барицитиниб, чија је клиничка корист показана код одређених група хоспитализованих пацијената са тешким обликом COVID-19 (77, 78).

Превенција и лечење тромбоемболијских компликација COVID-19 представљају важан сегмент болничког лечења због израженог протромботичког стања које прати тешке облике болести. Фармаколошка тромбопрофилактика хепарином, најчешће нискомолекуларним хепарином, примењује се код хоспитализованих пацијената код којих не постоје контраиндикације. Интензитет антикоагулантне терапије одређује се у складу са тежином болести, постојањем документоване венске или артеријске тромбозе и индивидуалним ризиком од тромбозе и крварења (79, 80).

Антибактеријска терапија не примењује се рутински код COVID-19, већ када постоји клиничка, лабораторијска или микробиолошка сумња на бактеријску коинфекцију или секундарну инфекцију. Код критично оболелих пацијената неопходне су корекција електролитних, ацидобазних и метаболичких поремећаја, адекватна нутритивна подршка, контрола гликемије и превенција компликација продуженог боравка у ЈИЛ (70). У случају развоја АКИ и других облика органске

дисфункције примењује се специфична органска потпора, укључујући и бубрежну заменску терапију (67, 81). Развој MODS-а захтева интегрисан приступ интензивном лечењу и истовремену подршку функцији више органских система (82).

1.8 СКОРИНГ СИСТЕМИ У ПРОЦЕНИ ТЕЖИНЕ И ПРОГНОЗЕ ТЕШКИХ ОБЛИКА COVID-19

Хетерогеност клиничке слике COVID-19, од асимптоматске инфекције до тешке пнеумоније, ARDS-а, сепсе, MODS-а и смртог исхода, указала је на потребу за раним препознавањем пацијената са повећаним ризиком од прогресије болести. Клиничка процена заснована на појединачним симптомима, лабораторијским или физиолошким параметрима често није довољна за свеобухватну процену ризика, нарочито код критично оболелих пацијената. Скоринг системи интегришу демографске, клиничке, лабораторијске и физиолошке показатеље и омогућавају објективнију процену тежине болести и прогнозе исхода (83-85).

Скоринг системи могу бити корисни за рану стратификацију ризика, идентификацију пацијената код којих постоји већа вероватноћа клиничког погоршања, потребе за интензивним лечењем и механичком вентилацијом, као и за процену ризика од смртог исхода. Њихова примена омогућава стандардизовану процену пацијената и праћење динамике органске дисфункције, што је посебно значајно код тешких и критичних облика COVID-19 (85).

Један од скорова специфично развијених током пандемије је COVID-GRAM Critical Illness Risk Score, намењен процени ризика од развоја критичне болести код хоспитализованих пацијената са COVID-19. Скор је развијен и валидиран на великој кохорти пацијената и обухвата десет клиничких, радиолошких и лабораторијских параметара: присуство радиолошких абнормалности на грудном кошу, старост, хемоптизије, диспнеју, поремећај свести, број коморбидитета, анамнезу малигне болести, однос неутрофила и лимфоцита, вредност лактат-деhidрогеназе и директног билирубина. На основу ових параметара израчунава се вероватноћа развоја критичног облика болести, дефинисаног потребом за пријемом у ЈИЛ, инвазивном механичком вентилацијом или смртним исходом (83, 86).

Поред скорова развијених посебно за COVID-19, у процени критично оболелих коришћени су и раније валидирани системи за оцену органске дисфункције. SOFA скор обухвата респираторни, кардиоваскуларни, хепатични, коагулациони, бубрежни и централни нервни систем; пораст скорa одражава тежу мултиорганску дисфункцију. И код пацијената са COVID-19 више SOFA вредности повезиване су са тежим током болести и већим ризиком интрахоспиталног морталитета (84, 86).

qSOFA представља брзу клиничку процену засновану на три податка који се могу добити без лабораторијских анализа: респираторној фреквенцији, систолном артеријском притиску и стању свести. Иако је првобитно уведен за болеснике са сумњом на инфекцију, његова прогностичка улога испитивана је и у COVID-19. Више qSOFA вредности биле су повезане са неповољнијим исходом, мада је у појединим истраживањима SOFA показивао бољу дискриминаторну способност (86).

Пошто тешки COVID-19 доминантно захвата респираторни систем, процена оксигенације има посебно место у одређивању тежине болести. Однос PaO_2/FiO_2 показује колико ефикасно плућа обезбеђују оксигенацију у односу на примењену инспираторну концентрацију кисеоника. Ниже вредности овог односа указују на тежи поремећај размене гасова и израженију хипоксемијску респираторну инсуфицијенцију, укључујући ARDS (61).

Lung Injury Score (LIS) омогућава ширу процену плућне дисфункције обједињавањем више елемената: степена хипоксемије, радиографских промена, вредности PEEP-а и комплијансе респираторног система. Иако овај скор није конструисан посебно за COVID-19, параметри које садржи релевантни су за болеснике са тешком пнеумонијом и ARDS-ом (61).

У процени тежине пнеумоније може се користити и A-DROP скор, првобитно развијен за процену тежине ванболнички стечене пнеумоније. Овај скор обухвата старост пацијента, присуство дехидратације, респираторну инсуфицијенцију, поремећај оријентације и снижен артеријски притисак. С обзиром на то да значајан број ових параметара одражава системске последице тешке SARS-CoV-2 инфекције, A-DROP је испитиван и код пацијената са COVID-19 пнеумонијом, при

чему су више вредности скорa биле повезане са тежим облицима болести и неповољнијим исходом (87).

За процену укупне органске дисфункције код критично оболелих може се користити и Logistic Organ Dysfunction (LOD) скор, заснован на процени функције више органских система. Већи степен органске дисфункције праћен је већим ризиком од смртог исхода, што овакве скоринг системе чини потенцијално корисним у праћењу критично оболелих пацијената код којих COVID-19 поприма карактер системске болести са мултиорганским оштећењем (88).

Прогноза COVID-19 не зависи само од тежине акутне инфекције, већ и од животне доби и претходног здравственог стања. Charlson Comorbidity Index (CCI) квантификује укупно оптерећење хроничним болестима и користи се за процену ризика смртог исхода. Код пацијената са COVID-19 његова примена омогућава да се уз актуелну тежину болести и органску дисфункцију у прогностичку процену укључи и коморбидитетни профил болесника (89).

Ниједан скоринг систем, међутим, не треба посматрати изоловано нити као замену за клиничку процену. Различити системи процењују различите аспекте болести – коморбидно оптерећење, вероватноћу прогресије у критичну форму, тежину респираторне инсуфицијенције или степен мултиорганске дисфункције. Њихова комбинована примена, заједно са клиничким, лабораторијским и радиолошким показатељима, може омогућити свеобухватнију стратификацију ризика и раније препознавање пацијената са повећаним ризиком од неповољног исхода.

1.9 АКУТНИ ЗАСТОЈ СРЦА КОД SARS-CoV-2 ИНФЕКЦИЈЕ

Интрахоспитални акутни застој срца (АЗС) представља најтежу компликацију критичног облика COVID-19 и повезан је са високом смртношћу. Учесталост АЗС-а значајно се разликовала између студија, у зависности од тежине болести, карактеристика испитиване популације, места лечења, периода пандемије и организације здравственог система (90, 91). Велике мултицентричне студије показале су да је ризик од интрахоспиталног АЗС-а био посебно изражен код критично оболелих пацијената лечених у јединицама интензивног лечења, нарочито код оних којима је била неопходна инвазивна механичка вентилација (92).

Настанак АЗС-а код пацијената са COVID-19 најчешће је последица прогресивне хипоксемије и тешке респираторне инсуфицијенције, укључујући ARDS, али може бити повезан и са септичким или дистрибутивним шоком, кардиогеним шоком, плућном тромбоемболијом, акутним оштећењем миокарда, акутним коронарним синдромом, малигним аритмијама и тешким метаболичким и електролитним поремећајима. Протромботичко стање карактеристично за тешке облике COVID-19 додатно је повезано са већим ризиком за настанак тромбоемболијских догађаја који могу непосредно довести до циркулаторног застоја. Током ранијих фаза пандемије примењивани су и лекови са потенцијалом за продужење QT интервала, укључујући хидроксихлорокин, макролидне антибиотике и поједине антиретровирусне лекове, чиме се могао повећати ризик од настанка малигних коморских аритмија (64, 66).

Због доминантно хипоксемијске и респираторне етиологије АЗС, међу иницијалним ритмовима код ових пацијената преовлађивали су нешокабилни ритмови - асистолија и електрична активност без пулса (PEA). Шокабилни ритмови, вентрикуларна фибрилација (VF) и вентрикуларна тахикардија без пулса (pVT), регистровани су знатно ређе (64, 90, 93).

1.9.1 Потенцијално реверзибилни узроци АЗС код COVID-19

Правовремено препознавање и отклањање потенцијално реверзибилних узрока АЗС представља један од основних принципа напредних мера одржавања живота. Ови узроци се традиционално групишу у четири „Х” и четири „Т” (15). (Табела 2.)

Табела 2. Потенцијално реверзибилни узроци срчаног застоја код пацијената са SARS-CoV-2 инфекцијом

Група	Реверзибилни узрок	Могућа клиничка стања и механизми код COVID-19
4Н	ХИПОКСИЈА	Тешка COVID-19 пнеумонија; ARDS; акутна хипоксемијска респираторна инсуфицијенција
	ХИПОВОЛЕМИЈА	Сепса и септички шок; повишена телесна температура; смањен унос течности; гастроинтестинални губици (дијареја, повраћање)
	ХИПО-/ХИПЕРКАЛЕМИЈА И ДРУГИ МЕТАБОЛИЧКИ ПОРЕМЕЋАЈИ	Акутно оштећење бубрега; дијареја и повраћање; поремећаји ацидобазног статуса; други електролитни и метаболички поремећаји
	ХИПОТЕРМИЈА	Није типична манифестација COVID-19; могућа код вулнерабилних пацијената, нарочито старијих и критично оболелих
4Т	ТЕНЗИОНИ ПНЕУМОТОРАКС	Баротраума током механичке вентилације; тешки ARDS; пнеумоторакс у склопу тешког оштећења плућа
	ТРОМБОЗА	Плућна тромбоемболија; акутни коронарни синдром/инфаркт миокарда; тромботичке компликације COVID-19
	ТОКСИНИ	Лекови са проаритмогеним потенцијалом и продужењем QT интервала, нарочито при комбинованој примени; хидроксихлорокин/хлорокин, макролиди и поједини антивирусни лекови коришћени током раних фаза пандемије
	ТАМПОНАДА СРЦА	Перикардитис и перикардни излив; хеморагијски перикардни излив код поремећаја коагулације или примене антикоагулантне терапије

Код критично оболелих пацијената са COVID-19 АЗС често настаје у условима узнатредовале хипоксемијске респираторне инсуфицијенције и мултиорганске дисфункције, што је значајно смањивало вероватноћу успостављања спонтане циркулације и преживљавања (90).

1.10 КАРДИОПУЛМОНАЛНА РЕАНИМАЦИЈА КОД ПАЦИЈЕНАТА СА SARS-CoV-2 ИНФЕКЦИЈОМ

Кардиопулмонална реанимација (КПР) код пацијената са сумњом на COVID-19 или потврђеном SARS-CoV-2 инфекцијом захтева прилагођавање стандардних реанимационих поступака специфичним условима заразне болести. Основни

принципи КПП-а остају непромењени, али се истовремено мора водити рачуна о заштити здравствених радника и смањењу ризика од преношења инфекције. Циљ је да се пацијенту обезбеди правовремена и висококвалитетна реанимација, уз што мању професионалну изложеност чланова реанимационог тима инфективним респираторним честицама (94-96).

Посебан проблем током КПП-а представљају поступци који могу бити повезани са стварањем и ширењем аеросола. Међу њима су нарочито значајни вентилација позитивним притиском, вентилација маском и самоширећим балоном, аспирација дисајних путева, постављање супраглотичног средства и трахеална интубација. Докази о степену генерисања и ширења аеросола током самих компресија грудног коша били су ограничени и ниског степена сигурности, због чега ризик од аеросолизације током овог поступка није у потпуности разјашњен (95, 97).

Због могућности професионалне изложености, међународна стручна удружења, укључујући International Liaison Committee on Resuscitation (ILCOR), European Resuscitation Council (ERC), American Heart Association (AHA) и Resuscitation Council UK (RCUK), током пандемије препоручила су модификације организације и извођења КПП-а. Оне су подразумевале да се пре поступака са ризиком од стварања аеросола обезбеди одговарајућа лична заштитна опрема, да се број чланова реанимационог тима у непосредној близини пацијента сведе на неопходан минимум и да се поступци који могу повећати изложеност аеросолу изводе на начин којим се тај ризик смањује (94-96).

Посебан значај имала је рана процена срчаног ритма и дефибрилација шокабилних ритмова, јер дефибрилација сама по себи не представља поступак високог ризика за стварање аеросола. Препоручивана је употреба самолепљивих дефибрилационих електрода, чиме се омогућава брзо препознавање ритма и примена шока уз минималан непосредни контакт са пацијентом. На тај начин дефибрилација, када је индикована, није требало непотребно да се одлаже због припреме поступака обезбеђивања дисајног пута (94-97).

Обезбеђивање дисајног пута и вентилација захтевали су примену мера за смањење стварања и ширења аеросола. Вентилацију маском и самоширећим балоном требало је свести на неопходну меру и спроводити уз употребу одговарајућег

филтера, док је трахеалну интубацију требало да изведе најискуснији члан тима, по могућству уз примену видеоларингоскопије. Код механички вентилираних пацијената требало је избегавати непотребно одвајање од вентилаторног круга (94-96).

Извођење КПП-а у комплетној личној заштитној опреми представљало је додатно физичко оптерећење за здравствене раднике и могло је допринети бржем замарању током реанимације. Због тога је било неопходно пажљиво организовати рад реанимационог тима и обезбедити редовну смену особа које изводе компресије грудног коша, како би се одржао њихов квалитет. Облачење личне заштитне опреме могло је краткотрајно одложити поједине реанимационе поступке, али је адекватна заштита здравствених радника током процедура са ризиком од стварања инфективног аеросола била неопходна (15).

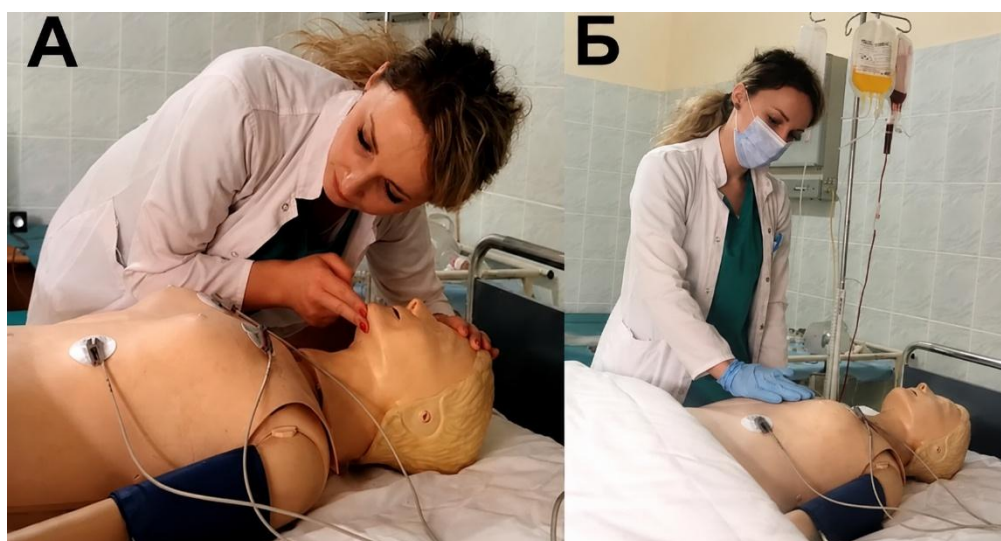


Слика 4. Минимална лична заштитна опрема за заштиту од а) респираторних капљица и б) аеросола

1.10.1 Основно одржавање живота код одраслих са SARS-CoV-2 инфекцијом

Пандемија COVID-19 значајно је утицала на учесталост ванболничког срчаног застоја (out-of-hospital cardiac arrest – OHCA) и начин спровођења основних мера одржавања живота (Basic Life Support – BLS). Већина ванболничких АЗС дешавала се у кућним условима, због чега су први спасиоци најчешће били чланови породице, који нису имали одговарајућу личну заштитну опрему (ЛЗО). Током првих таласа пандемије у више земаља забележен је значајан пораст учесталости OHCA (15, 98-100).

Страх од преношења SARS-CoV-2 могао је смањити спремност очевидца да започну кардиопулмоналну реанимацију (КПР), због чега су током пандемије поједине компоненте BLS алгоритма прилагођене ради заштите спасилаца. Код сумње на COVID-19 препоручено је избегавање класичне методе процене дисања „гледај, слушај и осети“, како би се спречило приближавање лица спасиоца дисајним путевима пацијента, па се процена дисања заснивала првенствено на посматрању покрета грудног коша (15, 94, 96). (Слика 5)



Слика 5. Код сумње на инфекцију SARS-CoV-2, провера дисања се не врши методом А) "гледај, слушај, осети", већ само методом Б) "гледај, осети"

Након препознавања АЗС неопходно је одмах активирати систем хитне медицинске помоћи. Посебан значај имала је телефонски асистирана КПР, која омогућава диспечеру да спасиоцу даје упутства током реанимације. Код одраслих са сумњом на SARS-CoV-2 инфекцију или потврђеном инфекцијом, спасиоцима-лаицима

препоручивана је КПП само компресијама грудног коша (compression-only CPR), фреквенцијом 100–120/мин, без вентилације „уста на уста“. Као додатна мера за смањење дисперзије респираторних честица препоручивано је постављање хируршке маске или тканине преко уста и носа пацијента (15, 94, 96, 101).

Употреба аутоматског спољашњег дефибрилатора (Automated External Defibrillator – AED) спроводи се према стандардном BLS алгоритму. Дефибрилација се не сматра поступком са значајним ризиком од стварања аеросола, па примену AED-а не треба одлагати због сумње на SARS-CoV-2 инфекцију. Након реанимације неопходно је спровести одговарајућу хигијену руку и деконтаминацију употребљене опреме (15, 94, 96).

И поред специфичних мера заштите уведених током пандемије, основни принципи BLS-а остали су непромењени: рано препознавање АЗС, брзо активирање хитне медицинске помоћи, правовремено започињање квалитетних компресија грудног коша и рана примена AED-а (94, 96).

1.10.2 Напредно одржавање живота у интрахоспиталним условима код срчаног застоја пацијената са SARS-CoV-2 инфекцијом

Интрахоспитални АЗС код пацијената са сумњом на инфекцију SARS-CoV-2 или потврђеном инфекцијом представља посебан изазов због истовремене потребе за што ранијим започињањем мера кардиопулмоналне реанимације (КПП) и заштитом здравствених радника од професионалне изложености. Због тога је од посебног значаја благовремено препознавање пацијената са повећаним ризиком од акутног клиничког погоршања и АЗС. Током пандемије, услед великог броја оболелих и оптерећености ЈИЛ, пацијенти са тешким облицима SARS-CoV-2 инфекције неретко су лечени и на другим болничким одељењима. Код ових пацијената неопходни су адекватан мониторинг и примена система раног упозорења, који омогућавају благовремено препознавање клиничког погоршања, започињање одговарајућег лечења и, када је индиковано, правовремени трансфер у ЈИЛ (94-96).

У циљу смањења ризика од ширења инфекције, препоручивано је да се високоризични пацијенти, када услови то дозвољавају, смештају у изолационе просторије, а нарочито у просторије са негативним притиском у ситуацијама у

којима се очекује извођење процедура које генеришу аеросол. Просторије са негативним притиском првенствено ограничавају ширење контаминираног ваздуха изван изолационог простора, док непосредна заштита здравствених радника зависи од правилне употребе личне заштитне опреме (ЛЗО) (70, 94, 95).

Дијагноза АЗС поставља се брзом проценом свести, дисања и знакова циркулације. У условима сумње на SARS-CoV-2 инфекцију препоручивало се да се дисање не процењује приближавањем лица дисајним путевима пацијента. Због тога је класични приступ „гледај, слушај и осети“ модификован тако да се дисање пре свега процењује посматрањем покрета грудног коша, без непосредног приближавања устима и носу пацијента (15, 94, 95).

Одговарајућа ЛЗО мора бити доступна свим члановима реанимационог тима, при чему заштита здравствених радника има приоритет. Рад у комплетној ЛЗО повећава физичко оптерећење, па је потребно водити рачуна о замору реаниматора и очувању интегритета опреме (15, 94-97).

Након препознавања АЗС треба одмах активирати реанимациони тим и обезбедити неопходну опрему. Број присутних чланова тима треба ограничити, уз јасно дефинисане улоге и познавање инфективног статуса пацијента (94-96).

До обезбеђивања дисајног пута може се применити оксигенотерапија преко маске, уз мере за смањење дисперзије респираторних честица, укључујући постављање хируршке маске преко маске за кисеоник (15, 95, 96).

Код шокабилних ритмова (VF и рVT) рана дефибрилација има приоритет и не треба је одлагати. С обзиром да не представља значајан аеросол-генеришући поступак, може се спровести док се тим припрема за остале мере реанимације. Предност имају самолепљиве електроде, а у одређеним условима могу се размотрити до три узастопна шока код перзистентног шокабилног ритма (15, 94-97).

Компресије грудног коша и поступци на дисајном путу сматрани су потенцијално аеросол-генеришућим, због чега је била неопходна одговарајућа ЛЗО. Због већег физичког оптерећења препоручивана је чешћа смена особа које изводе компресије ради очувања њиховог квалитета (94, 95, 97).

При вентилацији је неопходна примена антибактеријског/антивирусног филтера. Код вентилације балоном и маском препоручује се техника са два члана тима, при чему један обезбеђује добро приањање маске, а други компримује самоширећи балон (слика 6). До успостављања напредног дисајног пута примењује се однос компресија и вентилација 30:2 (15, 95, 96, 102, 103).

Трахеалну интубацију треба да изводи најискуснији члан тима, са циљем успешне интубације у првом покушају. Када је доступна, предност има видеоларингоскопија. Положај тубуса потврђује се капнографијом и посматрањем покрета грудног коша (15, 95, 96, 102, 103).



Слика 6. Специфичности извођења вентилације током КПП код пацијената са SARS CoV-2 инфекцијом

Супраглотична средства представљају алтернативу када интубација није могућа или није успешна, при чему предност имају средства друге генерације уз примену високо ефикасног филтера. Код значајног цурења ваздуха препоручује се однос компресија и вентилација 30:2 (95, 103).

Код продужене реанимације може се размотрити примена механичких уређаја за компресију грудног коша, нарочито ради смањења броја изложених чланова тима (94-96).

Код већ интубираних и механички вентилираних пацијената треба избегавати одвајање од вентилаторног система, повећати FiO₂ на 1,0 и прилагодити параметре вентилације условима током КПП-а. Предност има затворени систем аспирације (15, 70, 94, 95).

Лекови се током КПП-а примењују према стандардном алгоритму напредног одржавања живота. Посебан опрез потребан је код лекова који продужавају QT интервал, а код torsades de pointes магнезијум-сулфат представља лек избора (66, 95, 104).

Код тешких облика COVID-19 уочена је већа учесталост венских и артеријских тромбоемболијских компликација, укључујући дубоку венску тромбозу и плућну тромбоемболију. Због тога плућну тромбоемболију треба размотрити као један од потенцијално реверзibilних узрока АЗС код ових пацијената. Када постоји основана сумња да је масивна плућна емболија узрок АЗС, тромболитичка терапија може се размотрити у складу са важећим алгоритмима напредног одржавања живота и проценом односа користи и ризика (95, 105-107).

Одлука о прекиду реанимације код пацијената са SARS-CoV-2 инфекцијом заснива се на истим општим принципима као и код АЗС друге етиологије. При доношењу одлуке потребно је узети у обзир почетни срчани ритам, трајање и квалитет реанимације, присуство потенцијално реверзibilних узрока, физиолошке показатеље током КПП-а, коморбидитете, претходно функционално стање пацијента и друге релевантне прогностичке факторе. Само трајање реанимације не треба посматрати као изоловани критеријум за њен прекид (94, 95, 102, 104).

Након успостављања повратка спонтане циркулације (Return of Spontaneous Circulation – ROSC), примењују се савремени принципи постреанимационог лечења, уз истовремено спровођење одговарајућих мера контроле инфекције. Пацијенте којима је потребно интензивно лечење треба транспортовати у одговарајућу COVID јединицу интензивног лечења. Током интрахоспиталног и ванболничког транспорта здравствени радници морају користити одговарајућу ЛЗО, а број особа у непосредном контакту са пацијентом треба свести на неопходни минимум (15, 70, 95, 96). Након завршетка реанимације неопходно је спровести

безбедно уклањање и одлагање ЛЗО, као и деконтаминацију употребљене опреме и простора (94-96).

1.10.3 Исходи кардиопулмоналне реанимације

Исходи КПП код пацијената са COVID-19 и интрахоспиталним АЗС у највећем броју случајева били су изузетно неповољни. Досадашња истраживања показала су ниске стопе ROSC, преживљавања до отпуста из болнице и преживљавања са повољним неуролошким исходом (108-110).

Резултати метаанализа указују да пацијенти са COVID-19 након интрахоспиталног АЗС имају мању вероватноћу постизања ROSC-а и већи ризик од смртог исхода у поређењу са пацијентима без SARS-CoV-2 инфекције. У појединим анализама присуство COVID-19 било је независно повезано са неповољнијим исходом након КПП (109).

Стопе преживљавања значајно су варирале између објављених студија, што се може делимично објаснити разликама у карактеристикама испитиваних популација, тежини основне болести, месту настанка АЗС, иницијалном срчаном ритму и периоду пандемије у којем су истраживања спроведена. У раним серијама критично оболелих пацијената забележено је готово потпуно одсуство преживљавања до отпуста, док су у каснијим студијама и селектованим популацијама описане више стопе преживљавања, које су у појединим истраживањима достизале приближно 12% (90).

Неповољни исходи кардиопулмоналне реанимације код пацијената са COVID-19 повезују се са високом учесталошћу иницијалних нешокабилних ритмова, израженом хипоксемијом и тешком респираторном инсуфицијенцијом, развојем ARDS-а и мултиорганске дисфункције, као и присуством бројних коморбидитета. Код значајног броја критично оболелих пацијената АЗС је настајао у контексту прогресивног погоршања основне болести и тешке дисфункције више органских система, што је додатно ограничавало могућност успешне реанимације и дугорочног преживљавања (64, 109).

1.10.4 Етички аспекти и одлуке о незапочињању реанимације

Неповољни исходи кардиопулмоналне реанимације код критично оболелих пацијената са COVID-19, посебно у раним фазама пандемије, отворили су бројна медицинска и етичка питања у вези са оправданошћу започињања КПП-а. Једно од најважнијих питања било је да ли је АЗС последица потенцијално реверзибилног узрока, чијим се благовременим лечењем може очекивати опоравак, или представља завршну фазу унапредовале болести, иреверзибилне мултиорганске дисфункције и процеса умирања, када КПП не пружа реалну могућност дугорочног преживљавања са прихватљивим функционалним и неуролошким исходом (91).

Пандемија COVID-19 додатно је отежала процес доношења ових одлука. Велики број критично оболелих, ограничени капацитети ЈИЛ, недостатак особља и опреме, ризик од професионалне изложености здравствених радника и неизвесност у погледу прогнозе болести створили су значајне организационе и етичке изазове. Ипак, ограниченост ресурса и епидемиолошке околности не укидају основне етичке принципе медицинског одлучивања: поштовање аутономије пацијента, добротинство, нешкодљивост и правичност. Одлуке о КПП-у морају бити засноване на индивидуалној клиничкој процени, а не на припадности одређеној дијагностичкој, старосној или другој групи (111).

Посебно је важно нагласити да потврђена SARS-CoV-2 инфекција сама по себи не представља оправдан разлог за одлуку о незапочињању КПП-а. Процена треба да обухвати тежину и реверзибилност акутног обољења, степен органске дисфункције, претходни функционални статус и придружене болести, вероватноћу успешне реанимације и дугорочног преживљавања, као и претходно изражене жеље, вредности и циљеве лечења пацијента. Старост или присуство коморбидитета могу бити део свеобухватне клиничке процене, али не би требало да представљају изоловане критеријуме за ускраћивање покушаја реанимације (94-96).

Код пацијената са унапредовалом болешћу, тешким коморбидитетима и изразито неповољном прогнозом потребно је правовремено размотрити одлуку о незапочињању кардиопулмоналне реанимације (Do Not Attempt Cardiopulmonary Resuscitation – DNACPR). Таква одлука не треба да се заснива искључиво на присуству SARS-CoV-2 инфекције, већ на индивидуалној процени клиничког

стања, прогнозе, реверзибилности основног поремећаја, претходно изражених жеља пацијента и важећих етичких и правних принципа (94, 95).

Одлука о незапочињању кардиопулмоналне реанимације односи се искључиво на поступак КПП-а у случају настанка АЗС и не подразумева обустављање других медицински оправданих облика лечења и неге. Одлуку DNACPR треба, кад год је то могуће, донети унапред, након пажљиве процене прогнозе и разговора са пацијентом, а када пацијент није способан да учествује у одлучивању, у складу са важећим правним и етичким оквиром и уз одговарајуће укључивање породице или законског заступника. Донета DNACPR одлука мора бити јасно образложена, документована у медицинској документацији, доступна здравственим радницима који учествују у лечењу и поново размотрена уколико дође до значајне промене клиничког стања пацијента (96, 112, 113). Савремени приступ додатно наглашава да DNACPR одлуку треба посматрати као део ширег плана будућег лечења и циљева неге, а не као изоловану одлуку. Код пацијената код којих је АЗС последица потенцијално реверзибилног узрока, КПП може бити медицински оправдан чак и када постоји тешка основна болест. Насупрот томе, код терминалног стадијума болести са иреверзибилним отказивањем више органских система, када не постоји реална могућност да КПП доведе до одрживог опоравка, покушај реанимације може представљати несврхисходну медицинску интервенцију која продужава процес умирања без очекиване користи за пацијента. Због тога DNACPR одлука мора представљати индивидуалну клиничку и етичку процену односа очекиване користи и оптерећења реанимације, уз поштовање достојанства, аутономије и најбољег интереса пацијента. У срединама у којима DNACPR протоколи и планирање циљева лечења нису прецизно законски или организационо уређени, доношење оваквих одлука може бити посебно сложено (15, 114).

1.10.5 Промене препорука о извођењу КПП након пандемије

Током пандемије КПП код пацијената са COVID-19 спроводила се према модификованим протоколима, са посебним нагласком на употребу личне заштитне опреме, контролу дисајног пута и смањење броја изложених чланова тима (99, 100).

Смернице ERC BLS из 2021. године укључивале су препоруке за модификацију основних мера одржавања живота током пандемије COVID-19. У смерницама из

2025. године ове специфичне модификације су уклоњене, у складу са националним здравственим политикама (115).

Пацијенте са COVID-19 треба реанимирати према општим принципима мера основног (basic life support - BLS) и напредног (advanced life support - ALS) одржавања живота, уз примену мера контроле инфекције у складу са локалном епидемиолошком ситуацијом и националним здравственим препорукама (116).

1.11 ОПРАВДАНOST И ЗНАЧАЈ ИСТРАЖИВАЊА

И поред великог броја објављених студија, подаци о епидемиолошким и клиничким карактеристикама, непосредним узроцима, иницијалним ритмовима и исходима интрахоспиталног АЗС код пацијената са COVID-19 и даље нису у потпуности усаглашени.

Већина раних истраживања спроведена је у великим здравственим центрима у Кини, САД и западноевропским земљама. Подаци из земаља југоисточне Европе и здравствених система са ограниченијим кадровским и техничким ресурсима знатно су оскуднији (109).

Поред тога, исходи интрахоспиталног АЗС су се мењали током различитих фаза пандемије услед појаве нових варијанти вируса, увођења вакцинације, промена терапијских протокола, бољег препознавања пацијената са ризиком од погоршања и унапређења организације лечења (90, 109).

Због тога је значајно испитати карактеристике пацијената код којих је дошло до интрахоспиталног АЗС, непосредне и потенцијално реверзибилне узроке застоја, иницијалне срчане ритмове, начин спровођења КПР и факторе повезане са повратком спонтане циркулације и преживљавањем.

Резултати оваквог истраживања могу допринети бољем препознавању пацијената са високим ризиком од настанка АЗС, правовременом интензивирању мониторинга и лечења, унапређењу организације реанимационих тимова и реалнијој процени прогнозе критично оболелих пацијената са COVID-19. Истовремено, добијени подаци могу бити од значаја за планирање одговора здравственог система у будућим епидемијама и другим ванредним јавно здравственим околностима.

2 ЦИЉЕВИ ИСТРАЖИВАЊА

Основни циљ ове студије био је да се утврде епидемиолошке, клиничке, лабораторијске и реанимационе карактеристике интрахоспиталног АЗС код хоспитализованих пацијената са инфекцијом SARS-CoV-2, као и да се идентификују фактори независно повезани са његовим настанком у компаративној популацији пацијената лечених у ЈИЛ. Поред тога, циљ је био да се процени дискриминаторна способност скоринг система и других показатеља тежине болести за разликовање пацијената лечених у ЈИЛ код којих је наступио АЗС од оних код којих АЗС није наступио, као и да се опишу непосредни и краткорочни исходи КПП.

Специфични циљеви истраживања били су:

1. Утврдити расподелу непосредних узрока и најчешћи непосредни узрок интрахоспиталног АЗС код пацијената са COVID-19.
2. Испитати повезаност демографских карактеристика (пол, старост), коморбидитета, гојазности, животних навика (пушење и конзумирање алкохола), вакциналног статуса, клиничких, лабораторијских и физиолошких параметара, примењене терапије и органске подршке, као и компликација током хоспитализације са настанком АЗС код пацијената лечених у ЈИЛ, и идентификовати факторе независно повезане са настанком АЗС.
3. Анализирати епидемиолошке карактеристике интрахоспиталног АЗС током посматраног периода 2020–2022. године, укључујући учесталост, расподелу према полу и животном добу.
4. Испитати повезаност између времена од појаве симптома до хоспитализације и настанка АЗС у групи пацијената лечених у ЈИЛ.
5. Утврдити тежину клиничке слике SARS-CoV-2 инфекције на пријему у болницу и испитати њену повезаност са настанком АЗС код пацијената лечених у ЈИЛ, као и описати клиничко стање и степен хипоксије непосредно пре настанка АЗС.
6. Проценити дискриминаторну способност скоринг система и других показатеља тежине болести, укључујући PaO_2/FiO_2 однос и одабране

лабораторијске и физиолошке параметре, за разликовање пацијената лечених у ЈИЛ код којих је наступио АЗС од оних код којих АЗС није наступио, применом ROC анализе, уз одређивање AUC, граничних вредности, сензитивности и специфичности, и испитати који скоринг системи задржавају независну повезаност са настанком АЗС у заједничком мултиваријантном моделу.

7. Анализирати клиничке карактеристике АЗС, укључујући преарестно стање пацијента, иницијални ЕКГ ритам, место настанка (ЈИЛ, полуинтензивна нега или болничко одељење), околности препознавања (сведочен и/или мониторисан АЗС) и време настанка застоја.
8. Анализирати карактеристике кардиопулмоналне реанимације, укључујући организацију и специфичности збрињавања пацијената са COVID-19, време од настанка, односно препознавања АЗС до почетка КПП (no-flow време), профил здравственог радника/тима који је започео КПП, примењене мере напредног одржавања живота, начин обезбеђења дисајног пута и вентилације, дефибрилацију и медикаментозну терапију током КПП, укупно трајање кардиопулмоналне реанимације, учесталост постизања ROSC-а и његово трајање.
9. Описати непосредне и краткорочне исходе КПП код свих пацијената са интрахоспиталним АЗС, укључујући постизање ROSC-а, трајање одржане спонтане циркулације, 30-дневно преживљавање до отпуста из болнице и болничку смртност.

3 ХИПОТЕЗА

Код хоспитализованих пацијената са SARS-CoV-2 инфекцијом, већа тежина клиничке слике, веће коморбидитетно оптерећење, израженија респираторна и мултиорганска дисфункција, као и неповољнији клинички, физиолошки и лабораторијски показатељи повезани су са већим ризиком од настанка интрахоспиталног АЗС. Очекује се да ће поједини од ових показатеља задржати независну повезаност са настанком АЗС и након истовременог разматрања других релевантних фактора укључених у мултиваријантни модел. Истовремено, претпоставља се да су тежина преарестног клиничког стања, непосредни узрок АЗС и карактеристике иницијалног срчаног ритма повезани са успехом КПР, пре свега са вероватноћом успостављања спонтане циркулације (ROSC).

Претпоставља се да скоринг системи за процену тежине болести, коморбидитетног оптерећења и органске дисфункције, као и одабрани лабораторијски и физиолошки показатељи тежине болести, имају значајну дискриминаторну способност за разликовање пацијената лечених у ЈИЛ код којих је наступио АЗС од оних код којих АЗС није наступио.

4 МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ

4.1 ДИЗАЈН СТУДИЈЕ

Истраживање је конципирано као ретроспективна опсервациона аналитичка студија са контролном групом, у којој су упоређивани хоспитализовани пацијенти лечени због COVID-19 који су током хоспитализације доживели АЗС са пацијентима леченим због COVID-19 који током хоспитализације нису доживели АЗС (контролна група). Дијагноза COVID-19 постављана је на основу позитивног RT-PCR теста на SARS-CoV-2 и/или карактеристичне клиничке, радиолошке и епидемиолошке слике болести, у складу са важећим националним препорукама Министарства здравља Републике Србије за дијагностику и лечење COVID-19.

Студија је спроведена у Клиничко-болничком центру Косовска Митровица, који је током пандемије COVID-19 функционисао као регионална COVID болница за лечење одраслих пацијената са средње тешким, тешким и критичним облицима болести.

Основни циљ истраживања био је да се анализирају епидемиолошке, клиничке, лабораторијске и реанимационе карактеристике интрахоспиталног АЗС код хоспитализованих пацијената лечених због COVID-19, као и да се идентификују фактори повезани са његовим настанком и исходима кардиопулмоналне реанимације (КПР).

Истраживање је обухватило период од 1. марта 2020. године до 31. децембра 2022. године, односно све епидемијске таласе пандемије током којих је Клиничко-болнички центар Косовска Митровица функционисао у COVID режиму.

У студију су укључени сви пацијенти који су испуњавали унапред дефинисане критеријуме за укључивање током наведеног периода.

Контролна група формирана је из истог клиничког окружења као и испитивана група, како би се обезбедила што већа упоредивост испитаника у погледу тежине болести, континуираног мониторинга, доступности дијагностичких и терапијских

процедура и услова лечења. На тај начин настојало се да се смањи утицај потенцијалних конфузних фактора и минимизира селекциона пристрасност.

4.2 Испитаници

У истраживање су укључени сви пунолетни пацијенти (≥ 18 година) лечени због COVID-19 у Клиничко-болничком центру Косовска Митровица у периоду од 1. марта 2020. до 31. децембра 2022. године, код којих је дијагноза COVID-19 постављена у складу са критеријумима наведеним у одељку „Дизајн студије“.

Испитивану групу чинила су 323 пацијента који су током хоспитализације доживели интрахоспитални АЗС, независно од места настанка (ЈИЛ, полуинтензивна нега или болничко одељење).

Контролну групу чинило је 108 пацијената лечених у ЈИЛ који током хоспитализације нису доживели интрахоспитални АЗС. Контролна група формирана је методом узастопног укључивања свих пацијената који су испуњавали критеријуме за укључивање током периода истраживања.

С обзиром на ретроспективни дизајн студије, у истраживање су укључени сви пацијенти који су испуњавали критеријуме за укључивање током посматраног периода, те величина узорка није одређивана претходним статистичким прорачуном.

Укупно је у студију укључен 431 пацијент.

4.3 КРИТЕРИЈУМИ ЗА УКЉУЧИВАЊЕ

У студију су укључени пацијенти који су испуњавали следеће критеријуме:

- старост ≥ 18 година;
- дијагноза COVID-19 постављена у складу са критеријумима наведеним у одељку „Дизајн студије“;
- хоспитализација у COVID болници Клиничко-болничког центра Косовска Митровица;
- за испитивану групу: интрахоспитални АЗС са спроведеном КПП у складу са важећим препорукама Европског савета за реанимацију (ERC);

- за контролну групу: лечење у ЈИЛ-у током истог периода, без појаве интрахоспиталног АЗС;
- доступна комплетна медицинска документација.

4.4 ПРИКУПЉЕНИ ПОДАЦИ И ИСПИТИВАНЕ ВАРИЈАБЛЕ

У циљу свеобухватне анализе фактора повезаних са настанком интрахоспиталног АЗС и исходима КПР, за сваког испитаника прикупљени су демографски, анамнестички, клинички, лабораторијски и реанимациони подаци, као и подаци о исходима лечења. Анализиране варијабле груписане су у следеће категорије.

4.4.1 Демографски подаци

Прикупљени су подаци о старости, полу и години хоспитализације испитаника.

Евидентиран је и вакцинални статус против COVID-19, који је обухватао податке о претходној вакцинацији против SARS-CoV-2, укључујући информацију да ли је пацијент био вакцинисан, број примљених доза и врсту примењене вакцине пре актуелне хоспитализације. На основу броја примљених доза испитаници су категорисани као невакцинисани, вакцинисани једном дозом, вакцинисани са две дозе и вакцинисани бустер дозом. Врста примењене вакцине (Sinopharm, Pfizer-BioNTech, Sputnik V или AstraZeneca) евидентирана је на основу података из медицинске документације.

Подаци о вакциналном статусу коришћени су за дескриптивну анализу испитиване популације и анализу њихове повезаности са настанком интрахоспиталног АЗС.

4.4.2 Анамнестички подаци

Прикупљени су подаци о навикама и придруженим хроничним обољењима испитаника, укључујући пушење, конзумирање алкохола и гојазност.

Гојазност је дефинисана као индекс телесне масе (Body Mass Index – BMI) ≥ 30 kg/m². Код пацијената код којих нису били доступни подаци неопходни за израчунавање BMI, статус гојазности утврђиван је на основу дијагнозе забележене у медицинској документацији.

Прекомерна конзумација алкохола дефинисана је на основу података доступних у медицинској документацији, односно анамнестички забележеног податка о редовној или прекомерној употреби алкохолних пића. С обзиром на ретроспективни дизајн истраживања, количина и учесталост конзумације алкохола нису биле стандардизовано квантификоване

Пушачки статус утврђиван је на основу анамнестичких података забележених у медицинској документацији. Пацијенти су класификовани као пушачи уколико је у документацији био евидентиран податак о активном пушењу у време хоспитализације, док су као непушачи класификовани пацијенти код којих активна употреба дувана није била забележена.

Евидентирано је присуство коморбидитета, укључујући артеријску хипертензију, дијабетес мелитус, хроничну бубрежну болест, хроничну опструктивну болест плућа, исхемијску болест срца, срчану слабост, малигне болести, цереброваскуларне болести, поремећаје срчаног ритма и друга хронична обољења.

4.4.3 Клинички параметри

Анализирани су време од појаве првих симптома до пријема у болницу, тежина COVID-19 при пријему, потреба за различитим облицима респираторне подршке, као и развој компликација током хоспитализације.

Тежина SARS-CoV-2 инфекције при пријему класификована је као умерена, тешка или критична, у складу са важећим националним препорукама и препорукама Светске здравствене организације (WHO).

Умерена SARS-CoV-2 инфекција дефинисана је присуством клиничких знакова пнеумоније, као што су повишена телесна температура, кашаљ, диспнеја и/или тахипнеја, без знакова тешке пнеумоније и тешке хипоксемије, уз периферну сатурацију кисеоником ($SpO_2 \geq 90\%$ на собном ваздуху).

Тешка SARS-CoV-2 инфекција дефинисана је присуством клиничких знакова пнеумоније уз најмање један од следећих критеријума: респираторна фреквенција >30 удисаја/min, изражени знаци респираторног дистреса или $SpO_2 < 90\%$ на собном ваздуху.

Критична SARS-CoV-2 инфекција дефинисана је развојем акутног респираторног дистрес синдрома (ARDS), сепсе, септичког шока или другог облика акутне органске дисфункције који је захтевао примену поступака за одржавање виталних функција, укључујући инвазивну или неинвазивну механичку вентилацију и/или вазопресорну терапију.

Током хоспитализације праћена је и евидентирана појава клинички значајних компликација, укључујући ARDS, сепсу, септички шок, MODS, AKI, акутну хепатичну дисфункцију, DIC и друге компликације од клиничког значаја.

Према Берлинској дефиницији, тежина ARDS-а одређује се на основу степена хипоксемије, процењене односом парцијалног притиска кисеоника у артеријској крви и фракције удахнутог кисеоника ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, P/F однос), уз примену позитивног притиска на крају издисаја (PEEP) или континуираног позитивног притиска у дисајним путевима (CPAP) $\geq 5 \text{ cmH}_2\text{O}$. Према вредности P/F односа, ARDS се класификује на:

- благи ARDS: $200 \text{ mmHg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300 \text{ mmHg}$;
- умерени ARDS: $100 \text{ mmHg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200 \text{ mmHg}$;
- тешки ARDS: $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 100 \text{ mmHg}$

4.4.4 Лабораторијски параметри

Анализирани су резултати лабораторијских анализа добијених током хоспитализације. Код пацијената који су доживели интрахоспитални АЗС анализиране су последње доступне лабораторијске вредности непосредно пре настанка АЗС, док су код контролне групе анализиране одговарајуће лабораторијске вредности добијене током лечења у ЈИЛ.

Анализа је обухватила параметре комплетне крвне слике, биохемијске параметре (аспартат-аминотрансфераза – AST, аланин-аминотрансфераза – ALT, укупни и директни билирубин), инфламаторне маркере (С-реактивни протеин – CRP и прокалцитонин), параметре коагулације (фибриноген и D-димер), параметре гасних анализа артеријске крви (pH, PaO_2 , PaCO_2 , SaO_2 , HCO_3^- и базни ексцес), електролите (Na^+ и K^+), као и концентрацију лактата као показатеља ткивне хипоперфузије.

На основу вредности парцијалног притиска кисеоника у артеријској крви (PaO_2) и инспираторне фракције кисеоника (FiO_2) израчунат је однос $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, који је коришћен као показатељ степена хипоксемије и тежине акутног респираторног оштећења.

4.4.5 Скоринг системи

У циљу свеобухватне процене оптерећења коморбидитетима, тежине болести, степена оштећења плућа, дисфункције органа и ризика од неповољног клиничког исхода, за сваког испитаника израчунати су валидирани клинички скоринг системи.

Сви скоринг системи израчунати су на основу првих клиничких, лабораторијских и гасноаналитичких параметара забележених приликом пријема у болницу, односно пре настанка интрахоспиталног АЗС код испитиване групе.

За процену оптерећења хроничним коморбидитетима коришћен је Charlson Comorbidity Index (CCI). Ризик од развоја критичне форме COVID-19 процењен је применом COVID-GRAM Critical Illness Risk Score. Степен акутног оштећења плућа процењиван је помоћу Lung Injury Score (LIS), док је тежина дисфункције органа анализирана применом Logistic Organ Dysfunction (LOD) и Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) скорова. За брзу процену ризика од сепсе и неповољног клиничког исхода коришћен је Quick Sequential Organ Failure Assessment (qSOFA) скор. Код свих испитаника израчунат је и A-DROP скор за процену тежине пнеумоније.

Добијене вредности скоринг система коришћене су за процену тежине болести и анализу њихове повезаности са настанком интрахоспиталног АЗС.

4.4.6 Карактеристике интрахоспиталног АЗС

Код пацијената који су током хоспитализације доживели интрахоспитални АЗС анализирани су карактеристике самог догађаја, укључујући непосредни узрок АЗС, клиничко стање пацијента у преарестном периоду, иницијални електрокардиографски ритам, место настанка АЗС, околности у којима је АЗС препознат, као и време његовог настанка.

Евидентирани су:

- непосредни узрок АЗС;
- клиничке карактеристике пацијента у преарестном периоду;
- иницијални електрокардиографски ритам (шокабилни или нешокабилни);
- место настанка интрахоспиталног АЗС (ЈИЛ, полуинтензивна нега или болничко одељење);
- да ли је АЗС био сведочен и/или мониторисан;
- време настанка АЗС (радни дан у редовном радном времену, радни дан ван редовног радног времена, ноћни период или викенд).

4.4.7 Карактеристике кардиопулмоналне реанимације

Код свих пацијената код којих је спроведена КПП анализирани су карактеристике спроведеног реанимационог поступка.

Евидентирани су:

- време од препознавања АЗС до почетка КПП (*no-flow* време);
- примењене мере напредног одржавања живота;
- примена дефибрилације;
- начин обезбеђења дисајног пута;
- примењена медикаментна терапија током КПП;
- време до повратка спонтане циркулације (ROSC);
- укупно трајање КПП.

КПП је спровођена у складу са важећим препорукама ERC, које су биле на снази у периоду спровођења истраживања.

4.5 ИСХОДИ ИСТРАЖИВАЊА

Основни (примарни) исход истраживања био је настанак интрахоспиталног АЗС код хоспитализованих пацијената лечених због COVID-19.

Код пацијената који су током хоспитализације доживели интрахоспитални АЗС анализирани су и реанимациони исходи, који су обухватили:

- ROSC;
- преживљавање до отпуста из болнице;
- болничку смртност.

Такође је анализирана повезаност демографских, анамнестичких, клиничких, лабораторијских и реанимационих параметара, као и вредности примењених скоринг система, са настанком интрахоспиталног АЗС и исходима КПП.

4.6 СТАТИСТИЧКА АНАЛИЗА

Анализа података

За анализу података коришћене су дескриптивне статистичке методе и методе за тестирање статистичких хипотеза.

Од дескриптивних статистичких метода, континуиране варијабле приказане су као аритметичка средина и стандардна девијација, медијана (мин–макс) или медијана и интерквartilни ранг (Q1–Q3), у зависности од нормалности расподеле, која је тестирана Shapiro–Wilk тестом. Дистрибуције учесталости категоријалних варијабли приказане су као апсолутни и релативни бројеви.

За тестирање значајности разлике средњих вредности нумеричких обележја између пацијената са и без АЗС коришћени су t-тест или Mann–Whitney U тест, у зависности од расподеле података. Хи-квадрат тест и Fisher-ов тест тачне вероватноће коришћени су за тестирање разлика у учесталости категоријалних варијабли.

Фактори који су тестирани униваријантном анализом и издвојили се као статистички значајни на нивоу $p < 0.05$, након провере сингуларности и мултиколинеарности, укључени су у модел вишеструке регресионе анализе у циљу процене предиктора АЗС. Коначан модел вишеструке регресионе анализе је обухватио све значајне предикторе из вишеваријантних логистичких модела који су били значајни на нивоу $p < 0.01$ и минимално двоструки ризик од настанка АЗС.

Дискриминаторна способност скоринг система и лабораторијских параметара који су се издвојили као значајни испитана је ROC анализом. Израчунати су површина испод ROC криве и 95% интервал поверења, као и cut-off вредност са оптималном сензитивношћу и специфичношћу за предикцију АЗС код пацијената са Ковид-19 лечених у ЈИЛ.

Статистичке хипотезе су тестиране на нивоу статистичке значајности (алфа ниво) од 0.05. Све анализе су урађене применом софтверског програма *SPSS Statistics version 22 (IBM Corp., Armonk, NY)*.

4.7 ЕТИЧКИ АСПЕКТИ

Истраживање је спроведено у складу са етичким принципима Хелсиншке декларације, смерницама Добре клиничке праксе (Good Clinical Practice – GCP) и важећим законодавством Републике Србије.

Одобрење за спровођење истраживања добијено је од Етичког одбора Клиничко-болничког центра Косовска Митровица (број 2293 од 9. маја 2022. године).

С обзиром на ретроспективни дизајн студије и анализу постојеће медицинске документације, није било непосредног контакта са испитаницима нити утицаја на њихово лечење.

Сви подаци су прикупљени, обрађени и чувани у анонимизованом облику, уз поштовање принципа поверљивости и заштите личних података, а коришћени су искључиво у научноистраживачке сврхе.

5 РЕЗУЛТАТИ

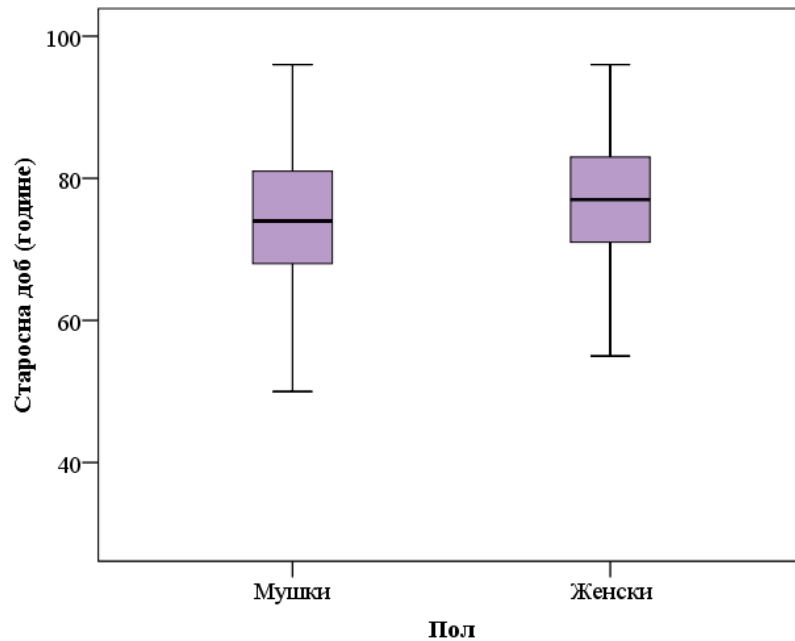
При приказивању резултата примењен је јединствен принцип за све испитиване клиничко-епидемиолошке варијабле. За сваку анализирану варијаблу најпре су приказани резултати за све пацијенте са SARS-CoV-2 инфекцијом (у даљем тексту Ковид пацијенти) који су током болничког лечења доживели АЗС, без обзира на место његовог настанка, односно да ли је АЗС настао у ЈИЛ, полуинтензивној нези или на болничком одељењу. С обзиром на то да су контролну групу чинили искључиво пацијенти лечени у ЈИЛ који нису доживели АЗС, у компаративном делу анализе, за сваку од испитиваних варијабли, са контролном групом поређени су искључиво пацијенти који су АЗС доживели током лечења у ЈИЛ. На овај начин обезбеђена је упоредивост испитиваних група у свим спроведеним компаративним анализама.

5.1 КЛИНИЧКО-ЕПИДЕМИОЛОШКЕ КАРАКТЕРИСТИКЕ ПАЦИЈЕНАТА ПРЕМА НАСТАНКУ АЗС

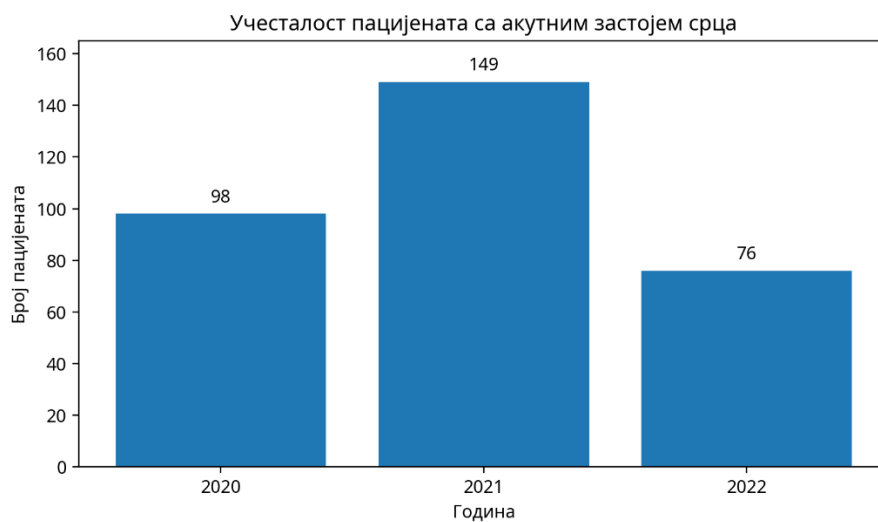
5.1.1 Демографске и епидемиолошке карактеристике

Просечна старост 323 Ковид пацијента који су током болничког лечења доживели АЗС износила је $75,0 \pm 9,6$ година, са распоном од 39 до 96 година. Од укупног броја пацијената, 183 (56,7%) били су мушког, а 140 (43,3%) женског пола. Медијана старости мушкараца износила је 74,0 године (распон 39–96), а жена 77,0 година (распон 39–96). Пацијенткиње су биле статистички значајно старије у односу на пацијенте мушког пола ($U=10462,5$; $p=0,005$) (Графикон 1).

У трогодишњем посматраном периоду (2020–2022), највећи број пацијената са акутним застојем срца забележен је током 2021. године, 149 (46,1%). Током 2020. године регистровано је 98 (30,3%) пацијената, а током 2022. године 76 (23,5%) пацијената (Графикон 2).



Графикон 1. Расподела старосне доби код свих испитиваних Ковид пацијената са АЗС према полу



Графикон 2. Расподела свих испитиваних Ковид пацијената који су током болничког лечења доживели АЗС према години лечења

Од укупног броја испитиваних пацијената, вакцинисано је њих 59 (18,3%). Међу вакцинисаним пацијентима најзаступљенија је била вакцина Sinopharm, коју су примила 43 (72,9%) пацијента. Вакцину Pfizer-BioNTech примило је 11 (18,6%), Sputnik V 3 (5,3%), а AstraZeneca 2 (3,4%) пацијента. Две дозе вакцине примило је 30 (50,9%) пацијената, једну дозу 13 (22,0%), а три дозе 16 (27,1%) пацијената (Табела 3).

Табела 3. Тест на SARS-CoV-2 и параметри вакцинације код свих испитиваних Ковид пацијената са АЗС

ПАРАМЕТРИ	УЧЕСТАЛОСТ БРОЈ (%)
ТЕСТ НА КОВИД-19	
Негативан	25 (7.7)
Позитиван	298 (92.3)
ВАКЦИНАЦИЈА	
Не	264 (81.7)
Да	59 (18.3)
ВРСТА ВАКЦИНЕ	
<i>Sinopharm</i>	43 (72.9)
<i>Pfizer-BioNTech</i>	11 (18.6)
<i>Sputnik V</i>	3 (5.3)
<i>AstraZeneca</i>	2 (3.4)
ДОЗА ВАКЦИНЕ	
1	13 (22.0)
2	30 (50.9)
3	16 (27.1)
* Проценци се односе на број вакцинисаних пацијената (n=59).	

У популацији критично оболелих Ковид пацијената лечених у ЈИЛ, пацијенти који су доживели АЗС били су статистички значајно старији од пацијената контролне групе ($70,3 \pm 9,8$ према $57,3 \pm 8,9$ година; $p < 0,001$). Полна структура није се статистички значајно разликовала између група ($p = 0,610$): у групи са АЗС било је 63 (55,3%) мушкараца и 51 (44,7%) жена, док је у групи без АЗС било 56 (51,9%) мушкараца и 52 (48,1%) жене. Није утврђена статистички значајна разлика у расподели пацијената према години оболевања од COVID-19 ($p = 0,771$). У групи са АЗС током 2020. године лечен је 31 (27,2%) пацијент, током 2021. године 56 (49,1%), а током 2022. године 27 (23,7%) пацијената. У групи без АЗС одговарајући бројеви износили су 34 (31,5%), 49 (45,4%) и 25 (23,1%) пацијената (Табела 4).

Табела 4. Основне карактеристике Ковид пацијената лечених у ЈИЛ у односу на настанак АЗС

ВАРИЈАБЛЕ	КОНТРОЛНА ГРУПА n=108	СА АЗС n=114	Р
ПОЛ	Број (%)	Број (%)	0,610
Мушки	56 (51,9)	63 (55,3)	
Женски	52 (48,1)	51 (44,7)	
СТАРОСТ (ГОДИНЕ)	57,3 ± 8,9	70,3 ± 9,8	<0,001
ГОДИНА ОБОЛЕВАЊА ОД COVID-19			0,771
2020.	34 (31,5)	31 (27,2)	
2021.	49 (45,4)	56 (49,1)	
2022.	25 (23,1)	27 (23,7)	
Подаци су приказани као аритметичка средина ± стандардна девијација, медијана (IQR) или број (%). Болдиране р вредности означавају статистичку значајност.			

Вакцинални статус пацијената лечених у ЈИЛ није се статистички значајно разликовао у односу на настанак АЗС ($p=0,308$). У групи пацијената са АЗС вакцинисано је 18 (15,8%), а у контролној групи 12 (11,1%) пацијената. У обе групе најзаступљенија је била вакцина Sinopharm, коју је примило 10 од 18 (55,6%) вакцинисаних пацијената са АЗС и 10 од 12 (83,3%) вакцинисаних пацијената контролне групе. Међу вакцинисаним пацијентима са АЗС највећи број је примио две дозе вакцине, 12 (66,7%), док је у контролној групи једну и две дозе примило по 6 (50,0%) пацијената (Табела 5).

Табела 5. Вакцинални статус Ковид пацијената лечених у ЈИЛ у односу на настанак акутног застоја срца

ВАРИЈАБЛЕ	КОНТРОЛНА ГРУПА n=108	СА АЗС n=114	Р
ВАКЦИНАЦИЈА ПРОТИВ COVID-19	Број (%)	Број (%)	0,308
Не	96 (88,9)	96 (84,2)	
Да	12 (11,1)	18 (15,8)	
ВРСТА ВАКЦИНЕ			
Sinopharm	10/12 (83,3)	10/18 (55,6)	
Pfizer–BioNTech	2/12 (16,7)	6/18 (33,3)	
Sputnik V	0/12 (0,0)	1/18	
AstraZeneca	0/12 (0,0)	1/18	
БРОЈ ПРИМЉЕНИХ ДОЗА			
1 доза	6/12 (50,0)	2/18 (11,1)	
2 дозе	6/12 (50,0)	12/18 (66,7)	
3 дозе	0/12 (0,0)	4/18 (22,2)	
Проценти за врсту вакцине и број доза израчунати су у односу на број вакцинисаних пацијената у свакој групи.			

5.1.2 Ток болести и клиничке карактеристике Ковид пацијената на пријему у болницу

Код Ковид пацијената код којих је наступио АЗС, просечан временски интервал од појаве првих симптома до пријема у Ковид болницу Клиничко-болничког центра Косовска Митровица износио је $5,4 \pm 3,7$ дана (медијана 5,0; распон 0–30).

Пре пријема у болницу, 135 (41,8%) пацијената лечено је амбулантно антибиотском терапијом, 66 (20,4%) пацијената амбулантно без примене антибиотика, док 122 (37,8%) пацијента нису претходно лечена у амбулантним условима. (Табела 6).

Просечно трајање хоспитализације код ових пацијената износило је $10,6 \pm 7,3$ дана (медијана 9,0; распон 1–55), а просечно време од пријема у болницу до настанка АЗС износило је $10,3 \pm 6,8$ дана (медијана 9,0; распон 1–37). Просечно време проведено у ЈИЛ износило је $1,8 \pm 3,3$ дана (медијана 0,0; распон 0–20), док је до настанка АЗС у ЈИЛ протекло просечно $1,6 \pm 3,0$ дана (медијана 0,0; распон 0–17) (Табела 6).

Табела 6. Временске карактеристике тока болести, хоспитализације и лечења свих испитиваних Ковид пацијената са АЗС

ПАРАМЕТРИ	ВРЕДНОСТИ
Дан од почетка првих симптома до пријема у болницу	5.4 ± 3.7 , 5.0 (0-30)
ПРЕТХОДНО ЛЕЧЕЊЕ ИНФЕКЦИЈЕ	Број (%)
Нису лечени у амбулантним условима	122 (37.8)
Лечени амбулантно без антибиотске терапије	66 (20.4)
Лечени амбулантно антибиотском терапијом	135 (41.8)
Укупан број дана проведених у болници	10.6 ± 7.3 , 9.0 (1-55)
Дан у болници када је наступио АЗС	10.3 ± 6.8 , 9.0 (1-37)
Укупан број дана проведених у ЈИЛ	1.8 ± 3.3 , 0.0 (0-20)
Дан у ЈИЛ када је наступио АЗС	1.6 ± 3.0 , 0.0 (0-17)
Нумерички подаци су приказани као аритметичка средина $\pm$ стандардна девијација, Медијана (Мин- Макс) а категоријални подаци као број (%). АЗС- акутни застој срца, ЈИЛ- јединица интензивног лечења	

Код пацијената лечених у ЈИЛ утврђена је статистички значајна разлика у времену протеклом од појаве првих симптома до пријема у болницу у односу на настанак АЗС. Код пацијената контролне групе медијана времена од појаве првих симптома до хоспитализације износила је 4,0 дана (IQR 2–5), док је код пацијената са АЗС

износила 5,0 дана (IQR 3–7), што представља статистички значајну разлику ($p<0,001$). (Табела 7).

Статистички значајна разлика утврђена је и у погледу претходног амбулантног лечења ($p=0,024$). Код пацијената контролне групе, 58 (53,7%) није било претходног амбулантног лечења, 24 (22,2%) лечено је амбулантно без примене антибиотика, док је 26 (24,1%) примало антибиотску терапију у амбулантним условима.

Насупрот томе, код пацијената који су доживели АЗС, 49 (43,0%) није било претходног амбулантног лечења, 18 (15,8%) лечено је амбулантно без примене антибиотика, док је 47 (41,2%) примало антибиотску терапију у амбулантним условима. Антибиотска терапија пре хоспитализације била је, дакле, чешће заступљена код пацијената који су током лечења у ЈИЛ доживели АЗС (Табела 7).

Табела 7. Временске карактеристике тока болести, хоспитализације и лечења Ковид пацијената у ЈИЛ у односу на настанак АЗС

ПАРАМЕТРИ	КОНТРОЛНА ГРУПА n=108	Са АЗС n=114	p
Број дана од почетка првих симптома до пријема у болницу	4,0 (2–5)	5,0 (3–7)	<0,001
ПРЕТХОДНО АМБУЛАНТНО ЛЕЧЕЊЕ	Број (%)	Број (%)	0,024
Нису лечени амбулантно	58 (53,7)	49 (43,0)	
Лечени амбулантно без антибиотске терапије	24 (22,2)	18 (15,8)	
Лечени амбулантно антибиотском терапијом	26 (24,1)	47 (41,2)	
Подаци су приказани као аритметичка средина $\pm$ стандардна девијација, медијана (IQR) или број (%). Болдиране p вредности означавају статистичку значајност.			

При пријему у болницу, код 323 Ковид пацијента који су током лечења доживели АЗС најчешће је била присутна умерено тешка клиничка слика, код 263 (81,4%) пацијента. Тешку клиничку слику имало је 48 (14,9%), а благу 12 (3,7%) пацијената. Хипоксија је при пријему била присутна код 182 (56,3%) пацијента, док је 141 (43,7%) пацијент био без знакова хипоксије (Табела 8).

Табела 8. Тежина клиничке слике на пријему у болницу свих испитиваних Ковид пацијената са АЗС

ПАРАМЕТРИ		УЧЕСТАЛОСТ БРОЈ (%)	
ТЕЖИНА КЛИНИЧКЕ СЛИКЕ НА ПРИЈЕМУ У БОЛНИЦУ			
Блага		12 (3,7)	
Умерено тешка	Без хипоксије	141 (43,7)	263 (81,4)
	Са хипоксијом	182 (56,3)	
Тешка		48 (14,9)	
Подаци су приказани као број (%).			

У групи критично оболелих Ковид пацијената лечених у ЈИЛ, тежина клиничке слике пацијената на пријему у болницу, статистички се значајно разликовала између пацијената са и без АЗС ($p < 0,001$). Код пацијената који су доживели АЗС најчешће је била присутна умерено тешка клиничка слика (85,1%), док је тешка клиничка слика забележена код 12,3%, а блага код 2,6% пацијената. Код пацијената контролне групе умерено тешка клиничка слика била је присутна код 68,5%, тешка код 6,5%, а блага код 25,0% пацијената (Табела 9).

Присуство хипоксије при пријему није се статистички значајно разликовало између испитиваних група ($p = 0,371$). Хипоксија је била присутна код 68 (59,6%) пацијената са АЗС и код 58 (53,7%) пацијената контролне групе (Табела 9).

Табела 9. Тежина клиничке слике и присуство хипоксије при пријему код пацијената лечених у ЈИЛ у односу на настанак АЗС

ВАРИЈАБЛЕ	КОНТРОЛНА ГРУПА n=108	Са АЗС n=114	р
ТЕЖИНА КЛИНИЧКЕ СЛИКЕ ПРИ ПРИЈЕМУ			<0,001
Блага	27 (25,0)	3 (2,6)	
Умерено тешка	74 (68,5)	97 (85,1)	
Тешка	7 (6,5)	14 (12,3)	
ПРИСУСТВО ХИПОКСИЈЕ			0,371
Без хипоксије	50 (46,3)	46 (40,4)	
Са хипоксијом	58 (53,7)	68 (59,6)	
Подаци су приказани као број (%). Статистички значајне р вредности ($p < 0,05$) приказане су подељаним словима.			

Најчешћи симптом при пријему код пацијената који су током болничког лечења доживели АЗС била је малаксалост, забележена код 274 (84,8%) пацијента. Диспнеја је била присутна код 174 (53,9%), повишена телесна температура код 165 (51,1%), а кашаљ код 158 (48,9%) пацијената. Мијалгија је забележена код 112 (34,7%), грозница код 105 (32,5%), бол у грлу код 83 (25,7%), а бол у грудном кошу код 78 (24,1%) пацијената. Измењен ментални статус био је присутан код 59 (18,3%), главобоља код 52 (16,1%), аносмија код 46 (14,2%), агеузија код 47 (14,6%), гастроинтестинални симптоми код 46 (14,2%), ринореја код 39 (12,1%), док је губитак говора и кретања забележен код 34 (10,5%) пацијента (Табела 10).

Табела 10. Учесталост симптома на пријему код свих испитиваних Ковид пацијената са АЗС

СИМПТОМИ	УЧЕСТАЛОСТ БРОЈ (%)
Малаксалост	274 (84,8)
Бол у грлу	83 (25,7)
Кашаљ	158 (48,9)
Ринореја	39 (12,1)
Аносмија	46 (14,2)
Агеузија	47 (14,6)
Диспнеја	174 (53,9)
Повишена телесна температура	165 (51,1)
Грозница	105 (32,5)
Измењен ментални статус	59 (18,3)
Мијалгија	112 (34,7)
Главобоља	52 (16,1)
Гастроинтестинални симптоми	46 (14,2)
Бол у грудном кошу	78 (24,1)
Губитак говора и кретања	34 (10,5)
Подаци су приказани као број (%).	

У поређењу критично оболелих пацијената лечених у ЈИЛ, диспнеја је била статистички значајно чешћа код пацијената са АЗС у односу на пацијенте контролне групе (63,2% према 34,3%; $p < 0,001$), као и бол у грудном кошу (29,8% према 11,1%; $p = 0,001$) и губитак говора и кретања (6,1% према 0%; $p = 0,009$). Насупрот томе, аносмија (29,6% према 14,0%; $p = 0,005$) и агеузија (44,4% према 14,9%; $p < 0,001$) биле су статистички значајно чешће код пацијената контролне групе. За остале анализиране симптоме није утврђена статистички значајна разлика између испитиваних група ($p > 0,05$) (Табела 11).

Табела 11. Учесталост симптома SARS-CoV-2 инфекције код пацијената лечених у ЈИЛ у односу на настанак АЗС

СИМПТОМ	КОНТРОЛНА ГРУПА n=108	Са АЗС n=114	р
Малаксалост	81 (75,0)	96 (84,2)	0,088
Бол у грлу	39 (36,1)	29 (25,4)	0,085
Кашаљ	48 (44,4)	65 (57,0)	0,061
Ринореја	22 (20,4)	13 (11,4)	0,067
Аносмија	32 (29,6)	16 (14,0)	0,005
Агеузија	48 (44,4)	17 (14,9)	<0,001
Диспнеја	37 (34,3)	72 (63,2)	<0,001
Повишена телесна температура	54 (50,0)	55 (48,2)	0,794
Грозница	43 (39,8)	41 (36,0)	0,554
Измењен ментални статус	7 (6,5)	15 (13,2)	0,096
Мијалгија	47 (43,5)	50 (43,9)	0,959
Главобоља	23 (21,3)	23 (20,2)	0,837
Гастроинтестинални симптоми	19 (17,6)	14 (12,3)	0,266
Бол у грудном кошу	12 (11,1)	34 (29,8)	0,001
Губитак говора и кретања	0 (0,0)	7 (6,1)	0,009
Подаци су приказани као број (%). Статистички значајне р вредности (p<0,05) су болдиране.			

5.1.3 Индекс телесне масе и животне навике код свих испитиваних Ковид пацијената

Код Ковид пацијената који су током болничког лечења доживели АЗС, више од половине испитаника имало је нормалну телесну масу, 179 (55,4%). Потхрањеност је забележена код 24 (7,4%) пацијента, прекомерна телесна маса код 42 (13,0%), гојазност код 61 (18,9%), а патолошка гојазност код 17 (5,3%) пацијената. Навику пушења имала су 142 (44,0%) пацијента, док је прекомерна конзумација алкохола забележена код 29 (9,0%) испитаника (Табела 12).

Табела 12. Индекс телесне масе и животне навике свих испитиваних Ковид пацијената са АЗС

ПАРАМЕТРИ	УЧЕСТАЛОСТ n (%)
ВМІ	
Потхрањеност	24 (7,4)
Нормална телесна маса	179 (55,4)
Прекомерна телесна маса	42 (13,0)
Гојазност	61 (18,9)
Патолошка гојазност	17 (5,3)
Пушење	142 (44,0)
Прекомерно конзумирање алкохола	29 (9,0)
Подаци су приказани као број (%). Статистички значајне р вредности (p<0,05) приказане су подељаним словима.	

У популацији критично оболелих Ковид пацијената лечених у ЈИЛ, гојазност је била статистички значајно чешћа код пацијената који су доживели АЗС у односу на пацијенте контролне групе (50,0% према 25,9%; $p<0,001$). Нормална телесна маса била је чешће заступљена код пацијената контролне групе (74,1% према 45,6%), док су гојазност (26,3% према 11,1%) и патолошка гојазност (8,8% према 0%) биле чешће код пацијената са АЗС. Прекомерна телесна маса била је присутна код 16,7% пацијената са АЗС и 14,8% пацијената контролне групе, док је потхрањеност забележена код 2,6% пацијената са АЗС и ни код једног пацијента контролне групе. (Табела 13).

Учесталост пушења није се статистички значајно разликовала између испитиваних група (44,7% код пацијената са АЗС према 35,2% код пацијената контролне групе; $p=0,147$). Насупрот томе, конзумирање алкохола било је статистички значајно чешће код пацијената контролне групе у односу на пацијенте који су доживели АЗС (22,2% према 11,4%; $p=0,031$) (Табела 13).

Табела 13. Фактори ризика и животне навике Ковид пацијената лечених у ЈИЛ у односу на настанак АЗС

ВАРИЈАБЛЕ	КОНТРОЛНА ГРУПА n=108	Са АЗС n=114	p
Гојазност	28 (25,9)	57 (50,0)	<0,001
Категорије ВМІ			
Потхрањеност	0 (0,0)	3 (2,6)	
Нормална телесна маса	80 (74,1)	52 (45,6)	
Прекомерна телесна маса	16 (14,8)	19 (16,7)	
Гојазност	12 (11,1)	30 (26,3)	
Патолошка гојазност	0 (0,0)	10 (8,8)	
Пушење	38 (35,2)	51 (44,7)	0,147
Конзумирање алкохола	24 (22,2)	13 (11,4)	0,031
Подаци су приказани као аритметичка средина $\pm$ стандардна девијација, медијана (IQR) или број (%). Статистички значајне p вредности ($p<0,05$) су болдиране.			

5.1.4 Коморбидитети

Коморбидитети су били високо заступљени код пацијената који су током SARS-CoV-2 инфекције доживели АЗС и регистровани су код 310 (96,0%) испитаника. Најчешћи су били кардиоваскуларни коморбидитети, пре свега артеријска хипертензија (80,2%), поремећаји срчаног ритма (43,0%) и конгестивна срчана слабост (40,2%), док су валвуларне болести срца биле присутне код 22,9%, а претходни инфаркт миокарда код 18,2% пацијената. (Табела 14).

Од осталих коморбидитета, хиперлипидемија је била присутна код 40,6%, дијабетес мелитус код 37,2%, а цереброваскуларне болести код 28,8% пацијената. Хронична опструктивна болест плућа забележена је код 17,6%, астма код 13,9%, а хронична бубрежна инсуфицијенција код 12,4% пацијената. Малигна обољења била су присутна код 8,7%, а имуносупресивне болести код 7,7% пацијената (Табела 14).

Табела 14. Учесталост коморбидитета код свих испитиваних Ковид пацијената са АЗС

КОМОРБИДИТЕТИ	УЧЕСТАЛОСТ Број (%)
Присуство коморбидитета	310 (96,0)
Хипертензија	259 (80,2)
Валвуларна болест срца	74 (22,9)
Поремећај срчаног ритма	139 (43,0)
Претходни инфаркт миокарда	58 (18,2)
Конгестивна срчана слабост	130 (40,2)
Цереброваскуларне болести	93 (28,8)
Варикозитети	75 (23,2)
Хронична опструктивна болест плућа	57 (17,6)
Астма	45 (13,9)
Хронична бубрежна инсуфицијенција	40 (12,4)
Болести јетре	15 (4,6)
Хиперлипидемија	131 (40,6)
Дијабетес мелитус	120 (37,2)
Малигно обољење	28 (8,7)
Имуносупресивне болести	25 (7,7)
Напомена: Подаци су приказани као број (%).	

У популацији критично оболелих пацијената лечених у ЈИЛ, присуство коморбидитета било је статистички значајно чешће код пацијената који су доживели АЗС у односу на пацијенте контролне групе (93,9% према 54,6%; $p < 0,001$) (Табела 15).

Од кардиоваскуларних коморбидитета, код пацијената са АЗС статистички значајно чешће су били присутни артеријска хипертензија (83,3% према 38,0%; $p<0,001$), валвуларна болест срца (23,7% према 4,6%; $p<0,001$), поремећаји срчаног ритма (42,1% према 17,6%; $p<0,001$), претходни инфаркт миокарда (17,5% према 3,7%; $p=0,001$) и конгестивна срчана слабост (30,7% према 2,8%; $p<0,001$). Цереброваскуларне болести такође су биле статистички значајно чешће код пацијената са АЗС (15,8% према 2,8%; $p=0,001$). (Табела 15).

У оквиру подгрупе пацијената лечених у ЈИЛ, астма је била статистички значајно чешћа код пацијената код којих је настао АЗС у односу на пацијенте код којих АЗС није настао (13,2% према 3,7%; $p=0,012$), као и хронична бубрежна инсуфицијенција (12,3% према 2,8%; $p=0,008$), хиперлипидемија (42,1% према 25,9%; $p=0,011$) и малигна обољења (3,5% према 0%; $p=0,049$) (Табела 15).

За варикозитете, хроничну опструктивну болест плућа, болести јетре, дијабетес мелитус и имуносупресивне болести није утврђена статистички значајна разлика између пацијената са и без АЗС ($p>0,05$) (Табела 15).

Табела 15. Коморбидитети код Ковид пацијената лечених у ЈИЛ у односу на настанак АЗС

КОМОРБИДИТЕТИ	КОНТРОЛНА ГРУПА n=108	Са АЗС n=114	p
Присуство коморбидитета	59 (54,6)	107 (93,9)	<0,001
Хипертензија	41 (38,0)	95 (83,3)	<0,001
Валвуларна болест срца	5 (4,6)	27 (23,7)	<0,001
Поремећај срчаног ритма	19 (17,6)	48 (42,1)	<0,001
Претходни инфаркт миокарда	4 (3,7)	20 (17,5)	0,001
Конгестивна срчана слабост	3 (2,8)	35 (30,7)	<0,001
Цереброваскуларне болести	3 (2,8)	18 (15,8)	0,001
Варикозитети	12 (11,1)	21 (18,4)	0,126
ХОБП	8 (7,4)	18 (15,8)	0,052
Астма	4 (3,7)	15 (13,2)	0,012
Хронична бубрежна инсуфицијенција	3 (2,8)	14 (12,3)	0,008
Болести јетре	1 (0,9)	3 (2,6)	0,340
Хиперлипидемија	28 (25,9)	48 (42,1)	0,011
Дијабетес мелитус	26 (24,1)	41 (36,0)	0,054
Малигно обољење	0 (0,0)	4 (3,5)	0,049
Имуносупресивне болести	2 (1,9)	2 (1,8)	0,956
Подаци су приказани као број (%). ХОБП — хронична опструктивна болест плућа. Статистички значајне p вредности ($p<0,05$) су болдиране.			

5.1.5 Компликације током болничког лечења

Код пацијената који су током SARS-CoV-2 инфекције доживели АЗС, током хоспитализације забележена је висока учесталост компликација. Најчешће су биле компликације респираторног система. Пнеумонија је дијагностикована код 321 (99,4%) пацијента, тешка пнеумонија код 267 (82,7%), а респираторна инсуфицијенција код 293 (90,7%) пацијента. Акутни респираторни дистрес синдром развио се код 307 (95,0%) пацијената, при чему је тешки облик био присутан код 234 (72,4%), умерени код 54 (16,7%), а благи код 19 (5,9%) пацијената.

Од осталих компликација, АКИ регистровано је код 157 (48,6%) пацијената, поремећаји коагулације код 120 (37,2%), а сепса, септични шок или мултиорганска дисфункција (MODS) код 109 (33,7%) пацијената. Хипотензија је забележена код 94 (29,1%), акутна хепатична инсуфицијенција код 68 (21,1%), DIC код 50 (15,5%), а плућна тромбоемболија код 30 (9,3%) пацијената (Табела 16).

Табела 16. Учесталост компликација насталих током лечења свих испитиваних Ковид пацијената са АЗС

КОМПЛИКАЦИЈА	УЧЕСТАЛОСТ, БРОЈ (%)
Респираторна инсуфицијенција	293 (90,7)
Пнеумонија	321 (99,4)
Тешка пнеумонија	267 (82,7)
ARDS	307 (95,0)
Благи ARDS	19 (5,9)
Умерени ARDS	54 (16,7)
Тешки ARDS	234 (72,4)
Не	16 (5,0)
Хипотензија	94 (29,1)
Сепса, септични шок, МОДС	109 (33,7)
АКИ	157 (48,6)
Акутна хепатична инсуфицијенција	68 (21,1)
Поремећај коагулације	120 (37,2)
Плућна тромбоемболија	30 (9,3)
DIC	50 (15,5)
Подаци су приказани као број (%). Статистички значајне р вредности ($p < 0,05$) приказане су подељаним словима. Напомена: ARDS – акутни респираторни дистрес синдром; MODS – мултиорганска дисфункција; АКИ – акутно оштећење бубрега; DIC – дисеминована интраваскуларна коагулација.	

У компаративној анализи пацијената лечених у ЈИЛ, учесталост појединих компликација SARS-CoV-2 инфекције статистички се значајно разликовала између пацијената са и без АЗС. Расподела пацијената према тежини ARDS-а статистички се значајно разликовала између група ($p < 0,001$).

Тешки ARDS био је знатно чешће заступљен код пацијената са АЗС у односу на пацијенте контролне групе (87,7% према 42,6%), док су благи и умерени облици ARDS-а били чешћи код пацијената контролне групе.

Хипотензија је била статистички значајно чешћа код пацијената са АЗС (50,0% према 30,6%; $p = 0,003$), као и АКИ (63,2% према 6,5%; $p < 0,001$), акутна хепатична инсуфицијенција (23,7% према 0%; $p < 0,001$), интракранијална хеморагија (5,3% према 0%; $p = 0,016$) и DIC (17,5% према 0%; $p < 0,001$).

Учесталост сепсе, септичног шока или MODS-а (38,6% према 31,5%; $p = 0,267$) и поремећаја коагулације (35,1% према 36,1%; $p = 0,874$) није се статистички значајно разликовала између испитиваних група.

У погледу метаболичких и електролитних поремећаја, расподела пацијената према ацидобазном статусу статистички се значајно разликовала између група ($p = 0,001$), при чему је ацидоза била чешћа код пацијената са АЗС (55,3% према 30,6%).

Статистички значајна разлика утврђена је и у расподели вредности калијума ($p < 0,001$) и натријума ($p = 0,028$), уз већу учесталост хиперкалијемије (28,9% према 5,6%) и хипернатријемије (22,8% према 10,2%) код пацијената са АЗС (Табела 17).

Табела 17. Компликације SARS-CoV-2 инфекције код пацијената лечених у ЈИЛ у односу на настанак АЗС

КОМПЛИКАЦИЈА	КОНТРОЛНА ГРУПА n=108 БРОЈ (%)	Са АЗС n=114 БРОЈ (%)	Р
Респираторна инсуфицијенција	59 (54,6)	113 (99,1)	<0,001
Пнеумонија	106 (98,1)	114 (100,0)	0,144
Тешка пнеумонија	79 (73,1)	106 (93,0)	<0,001
ARDS			<0,001
Благи ARDS	12 (11,1)	2 (1,8)	
Умерени ARDS	37 (34,3)	11 (9,6)	
Тешки ARDS	46 (42,6)	100 (87,7)	
Без ARDS	13 (12,0)	1 (0,9)	
Хипотензија	33 (30,6)	57 (50,0)	0,003
Сепса/септични шок/MODS	34 (31,5)	44 (38,6)	0,267
AKI	7 (6,5)	72 (63,2)	<0,001
Акутна хепатична инсуфицијенција	0 (0,0)	27 (23,7)	<0,001
Поремећај коагулације	39 (36,1)	40 (35,1)	0,874
Интракранијална хеморагија	0 (0,0)	6 (5,3)	0,016
DIC	0 (0,0)	20 (17,5)	<0,001
АЦИДОБАЗНИ И ЕЛЕКТРОЛИТНИ СТАТУС			0,001
Ацидоза	33 (30,6)	63 (55,3)	
Алкалоза	39 (36,1)	31 (27,2)	
Нормалан	36 (33,3)	20 (17,5)	
Калијум			<0,001
Хиперкалијемија	6 (5,6)	33 (28,9)	
Хипокалијемија	41 (38,0)	37 (32,5)	
Нормокалијемија	61 (56,5)	44 (38,6)	
Натријум			0,028
Хипернатријемија	11 (10,2)	26 (22,8)	
Хипонатријемија	15 (13,9)	18 (15,8)	
Нормонатријемија	82 (75,9)	70 (61,4)	
<p>Подаци су приказани као број (%).</p> <p>ARDS — акутни респираторни дистрес синдром; AKI – акутно оштећење бубрега; MODS — синдром мултиорганске дисфункције;</p> <p>DIC — дисеминована интраваскуларна коагулација.</p> <p>Статистички значајне р вредности (p<0,05) су болдиране.</p>			

5.1.6 Лабораторијски параметри и гасне анализе артеријске крви

Код Ковид пацијената који су током болничког лечења доживели АЗС, вредности лабораторијских параметара приказане су у Табели 18. Просечна вредност леукоцита износила је $14,7 \pm 7,6 \times 10^9/L$, са медијаном од 13,6 (распон 0,4-66,3), CRP-а $100,2 \pm 87,4 \text{ mg/L}$, фибриногена $5,3 \pm 1,3 \text{ g/L}$, D-димера $1354,2 \pm 1660,5 \text{ ng/mL}$, а лактата $2,3 \pm 2,3 \text{ mmol/L}$.

Табела 18. Вредности лабораторијских параметара код свих испитиваних Ковид пацијената са АЗС

ПАРАМЕТРИ	ВРЕДНОСТИ
Леукоцити ($\times 10^9/L$)	$14,7 \pm 7,6$, 13,6 (0,4-66,3)
Еритроцити ($10^{12}/L$)	$4,1 \pm 0,8$, 4,1 (2,3-6,4)
Хемоглобин (g/L)	$118,4 \pm 23,6$, 118,0 (11,5-195,0)
Тромбоцити, ($10^9/l$)	$212,2 \pm 127,3$, 180,0 (13,0-765,0)
Хематокрит	$35,9 \pm 8,7$, 35,0 (17,0-123,0)
Калијум (mmol/L)	$4,3 \pm 1,1$, 4,2 (2,0-8,2)
Фибриноген (g/L)	$5,3 \pm 1,3$, 5,2 (0,01-9,4)
ЦРП (mg/L)	$100,2 \pm 87,4$, 78,7 (0,6-447,8)
АСТ (U/L)	$78,8 \pm 198,6$, 40,0 (3,1-3120,0)
АЛТ (U/L)	$53,9 \pm 88,1$, 34,0 (10,0-1030,0)
Директни билирубин ($\mu\text{mol/L}$)	$6,1 \pm 15,5$, 3,1 (0,6-229,2)
Укупни билирубин ($\mu\text{mol/L}$)	$17,0 \pm 35,7$, 11,7 (2,1-566,7)
Лактати (mmol/L)	$2,3 \pm 2,3$, 1,5 (0,2-18,0)
Прокалцитонин	$0,8 \pm 1,6$, 0,1 (0,0001-15,5)
D-димер (ng/mL)	$1354,2 \pm 1660,5$, 811,0 (100,0-11045,0)
Калијум	
Хиперкалемија	92 (28,5)
Хипокалемија	85 (26,3)
Нормална вредност	146 (45,2)
Натријум	
Хипернатремија	81 (25,1)
Хипонатремија	50 (15,5)
Нормалне вредности	192 (59,4)
Лабораторијски параметри су приказани као аритметичка средина $\pm$ стандардна девијација, медијана (мин-макс). ЦРП- Ц реактивни протеин, АСТ- аспартат аминотрансфераза, АЛТ- аланин аминотрансфераза	

Параметри гасних анализа артеријске крви код пацијената који су доживели АЗС приказани су у Табели 19. Просечна вредност PaO_2 износила је $60,4 \pm 24,5$ mmHg, са медијаном од 55,0 (распон 26,0–199,0), PaCO_2 $39,5 \pm 15,6$ mmHg, pH $7,3 \pm 0,2$, HCO_3^- $22,6 \pm 7,4$ mmol/L, а SaO_2 $83,4 \pm 10,8\%$.

Табела 19. Параметри гасних анализа артеријске крви код свих испитиваних Ковид пацијената са АЗС

ПАРАМЕТРИ	ВРЕДНОСТИ
PaO_2 , (mmHg)	$60,4 \pm 24,5$, 55,0 (26,0-199,0)
PaCO_2 , (mmHg)	$39,5 \pm 15,6$, 38,0 (10,0-115,0)
pH	$7,3 \pm 0,2$, 7,4 (6,8-7,7)
HCO_3^- , (mmol/L)	$22,6 \pm 7,4$, 22,0 (4,0-60,0)
SaO_2 (%)	$83,4 \pm 10,8$, 86,0 (8,7-100,0)
Нумерички подаци су приказани као аритметичка средина $\pm$ стандардна девијација; медијана (минимум–максимум).	

У компаративној анализи пацијената лечених у ЈИЛ, код пацијената са АЗС забележене су статистички значајно више вредности леукоцита [$15,0$ ($11,2$ – $21,3$) према $12,1$ ($11,0$ – $14,1$) $\times 10^9/\text{L}$; $p < 0,001$], фибриногена [$5,0$ ($4,0$ – $6,0$) према $3,9$ ($3,5$ – $4,5$) g/L; $p < 0,001$], CRP-а [$89,4$ ($29,9$ – $155,9$) према $56,0$ ($34,1$ – $89,7$) mg/L; $p = 0,008$], лактата [$2,0$ ($1,1$ – $3,2$) према $1,4$ ($0,8$ – $2,0$) mmol/L; $p < 0,001$], прокалцитонина [$0,2$ ($0,03$ – $1,2$) према $0,1$ ($0,04$ – $0,09$) ng/mL; $p < 0,001$] и D-димера [$990,0$ ($501,5$ – $1699,0$) према $365,0$ ($230,0$ – $600,0$) ng/mL; $p < 0,001$].

Вредности еритроцита, хемоглобина, тромбоцита и ALT-а такође су се статистички значајно разликовале између група, док за хематокрит, калијум, AST, директни и укупни билирубин није утврђена статистички значајна разлика (Табела 20).

Табела 20. Лабораторијски параметри код пацијената са SARS-CoV-2 инфекцијом лечених у ЈИЛ у односу на настанак АЗС

ЛАБОРАТОРИЈСКИ ПАРАМЕТРИ	КОНТРОЛНА ГРУПА n=108	Са АЗС n=114	Р
Леукоцити ($\times 10^9/L$)	12,1 (11,0–14,1)	15,0 (11,2–21,3)	<0,001
Еритроцити ($\times 10^{12}/L$)	4,3 (4,2–4,5)	3,9 (3,3–4,4)	<0,001
Хемоглобин (g/L)	123,0 (114,2–133,8)	113,2 (96,4–127,2)	<0,001
Тромбоцити ($\times 10^9/L$)	222,3 (165,2–292,0)	180,0 (131,2–246,3)	0,001
Хематокрит (%)	34,0 (32,0–35,0)	34,0 (29,8–37,9)	0,285
Калијум (mmol/L)	4,2 (3,4–4,5)	4,0 (3,2–5,0)	0,937
Фибриноген (g/L)	3,9 (3,5–4,5)	5,0 (4,0–6,0)	<0,001
CRP (mg/L)*	56,0 (34,1–89,7)	89,4 (29,9–155,9)	0,008
AST (U/L)	47,0 (31,0–65,0)	41,5 (24,0–91,0)	0,700
ALT (U/L)	53,0 (41,0–62,8)	35,0 (22,0–55,2)	<0,001
Директни билирубин ($\mu\text{mol/L}$)	3,6 (2,4–4,8)	3,2 (2,0–5,2)	0,256
Укупни билирубин ($\mu\text{mol/L}$)	12,0 (6,6–14,0)	11,1 (6,8–17,8)	0,394
Лактат (mmol/L)	1,4 (0,8–2,0)	2,0 (1,1–3,2)	<0,001
Прокалцитонин (ng/mL)*	0,1 (0,04–0,09)	0,2 (0,03–1,2)	<0,001
D-димер (ng/mL)	365,0 (230,0–600,0)	990,0 (501,5–1699,0)	<0,001
Подаци су приказани као медијана (IQR; Q1–Q3). Статистички значајне р вредности ($p < 0,05$) су болдирани. CRP — C-реактивни протеин; AST — аспартат-аминотрансфераза; ALT — аланин-аминотрансфераза.			

Параметри гасних анализа артеријске крви статистички су се значајно разликовали између пацијената са и без АЗС за вредности PaO_2 , pH и HCO_3^- . Код пацијената са АЗС забележене су статистички значајно ниже вредности PaO_2 [50,0 (43,0–62,0) према 70,0 (59,2–79,0) mmHg; $p < 0,001$], pH [7,3 (7,1–7,5) према 7,4 (7,4–7,5); $p < 0,001$] и HCO_3^- [19,8 (16,2–24,7) према 24,5 (23,0–27,3) mmol/L; $p < 0,001$]. Вредности PaCO_2 и SaO_2 нису се статистички значајно разликовале између група ($p > 0,05$) (Табела 21).

Табела 21. Параметри гасних анализа артеријске крви код пацијената са SARS-CoV-2 инфекцијом лечених у ЈИЛ у односу на настанак АЗС

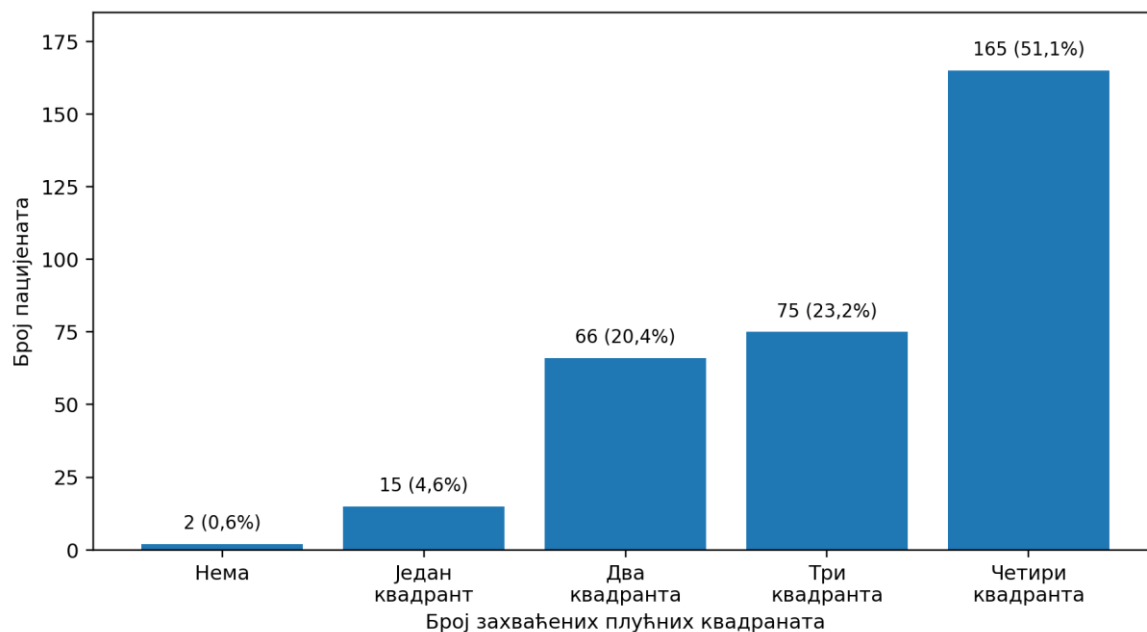
ПАРАМЕТРИ	КОНТРОЛНА ГРУПА n=108	Са АЗС n=114	P
PaO ₂ (mmHg)	70,0 (59,2–79,0)	50,0 (43,0–62,0)	<0,001
PaCO ₂ (mmHg)	38,0 (33,0–40,0)	40,0 (30,0–50,0)	0,127
pH	7,4 (7,4–7,5)	7,3 (7,1–7,5)	<0,001
HCO ₃ ⁻ (mmol/L)	24,5 (23,0–27,3)	19,8 (16,2–24,7)	<0,001
SaO ₂ (%)	80,0 (76,0–85,0)	80,0 (72,0–89,0)	0,689
Подаци су приказани као медијана (IQR; Q1–Q3). Статистички значајне p вредности (p<0,05) су болдирани. PaO ₂ — парцијални притисак кисеоника у артеријској крви; PaCO ₂ — парцијални притисак угљен-диоксида у артеријској крви; HCO ₃ ⁻ — бикарбонати; SaO ₂ — сатурација артеријске крви кисеоником.			

5.1.7 Радиолошки налаз плућа код свих испитиваних Ковид пацијената

Радиолошка анализа плућа показала је висок степен захваћености плућног паренхима код пацијената са SARS-CoV-2 инфекцијом који су током болничког лечења доживели акутни застој срца (АЗС) (Графикон 3).

Алвеоларна консолидација у сва четири плућна квадранта регистрована је код 165 (51,1%) пацијената са АЗС, док је захваћеност три квадранта забележена код 75 (23,2%), а два квадранта код 66 (20,4%) пацијената. Консолидација ограничена на један плућни квадрант утврђена је код 15 (4,6%) пацијената, док код свега 2 (0,6%) пацијента није било радиолошки видљиве алвеоларне консолидације (Графикон 3).

Код пацијената лечених у ЈИЛ, алвеоларна консолидација у сва четири плућна квадранта била је чешће заступљена код пацијената са АЗС него код пацијената контролне групе (55,3% према 36,1%). Насупрот томе, консолидација у три квадранта била је заступљена код 24,6% пацијената са АЗС и 34,3% пацијената контролне групе, док је захваћеност два квадранта регистрована код 16,7% и 24,1% пацијената, редом. Консолидација ограничена на један квадрант, као и одсуство алвеоларне консолидације, били су ретко заступљени у обе групе. Иако је код пацијената са АЗС уочена већа учесталост најекстензивније радиолошке захваћености плућа, укупна расподела радиографских налаза није се статистички значајно разликовала између пацијената са и без АЗС (p=0,081) (Табела 22.)



Графикон 3. Присуство алвеоларне консолидације према броју захваћених плућних квадраната

Табела 22. Радиографски налаз плућа код пацијената лечених у ЈИЛ у односу на настанак АЗС

РАДИОГРАФСКИ НАЛАЗ ПЛУЋА	КОНТРОЛНА ГРУПА (n=108)	Са АЗС (n=114)	p
Без алвеоларне консолидације	2 (1,9)	1 (0,9)	
Алвеоларна консолидација у једном квадранту	4 (3,7)	3 (2,6)	
Алвеоларна консолидација у два квадранта	26 (24,1)	19 (16,7)	
Алвеоларна консолидација у три квадранта	37 (34,3)	28 (24,6)	
Алвеоларна консолидација у четири квадранта	39 (36,1)	63 (55,3)	0,081
Укупно	108 (100,0)	114 (100,0)	

5.1.8 Медикаментозна терапија

Код пацијената који су током SARS-CoV-2 инфекције доживели АЗС, већи део пацијената је примао антикоагулантну и антиинфламаторну терапију. Фраксипарин је примењен код 319 (98,8%), а кортикостероиди код 312 (96,6%) пацијената. Аспирин је ординирани код 152 (47,1%), а хепарин код 23 (7,1%) пацијента.

Антивирусна терапија ординирана је код 181 (56,0%) пацијента, при чему је најчешће коришћен фавипиравир, код 169 (52,3%) пацијената. Молнупиравир и ремдесивир ординирани су код по једног (0,3%) пацијента. Од имуномодулаторне терапије, тоцилизумаб је примењен код 45 (13,9%) пацијената, а барицитиниб код 41 (12,7%) пацијента.

Од лекова са потенцијалом продужења QT интервала, левофлоксацин је примењен код 101 (31,3%), азитромицин код 87 (26,9%), метоклопрамид код 66 (20,4%), а хидроксихлорокин код 36 (11,1%) пацијената (Табела 23.).

Табела 23. Примењена терапија код свих испитиваних Ковид пацијената са АЗС

ТЕРАПИЈА	БРОЈ (%)
АНТИИНФЛАМАТОРНА И ИМУНОМОДУЛАТОРНА ТЕРАПИЈА	
Кортикостероиди	312 (96,6)
Тоцилизумаб	45 (13,9)
Барицитиниб	41 (12,7)
АНТИКОАГУЛАНТНА И АНТИТРОМБОТСКА ТЕРАПИЈА	
Фраксипарин	319 (98,8)
Хепарин	23 (7,1)
Аспирин	152 (47,1)
АНТИВИРУСНА ТЕРАПИЈА	
Антивирусни лекови	181 (56,0)
Фавипиравир	169 (52,3)
Молнупиравир	1 (0,3)
Ремдесивир	1 (0,3)
ЛЕКОВИ СА ПОТЕНЦИЈАЛОМ ПРОДУЖЕЊА QT ИНТЕРВАЛА	
Левофлоксацин	101 (31,3)
Азитромицин	87 (26,9)
Метоклопрамид	66 (20,4)
Хидроксихлорокин	36 (11,1)
Подаци су приказани као број (%). Статистички значајне р вредности ($p < 0,05$) приказане су подељаним словима.	

У популацији критично оболелих пацијената лечених у ЈИЛ, примена појединих лекова статистички се значајно разликовала између пацијената са и без АЗС. Хепарин је статистички значајно чешће примењиван код пацијената који су доживели АЗС у односу на пацијенте контролне групе (3,5% према 0%; $p=0,049$), као и барицитиниб (19,3% према 0,9%; $p<0,001$). Насупрот томе, аспирин је статистички значајно чешће примењиван код пацијената контролне групе у односу на пацијенте са АЗС (63,0% према 47,4%; $p=0,020$), као и лекови са потенцијалом продужења QT интервала (79,6% према 53,5%; $p<0,001$) и азитромицин (56,5% према 28,1%; $p<0,001$). За примену кортикостероида (98,1% према 99,1%; $p=0,530$), фраксипарина (100,0% према 99,1%; $p=0,329$), левофлоксацина (47,2% према 36,8%; $p=0,117$), метоклопрамида (31,5% према 27,2%; $p=0,483$), хидроксихлорокина (11,1% према 12,3%; $p=0,786$), антивирусне терапије (68,5% према 78,1%; $p=0,107$), фавипиравира (67,6% према 69,3%; $p=0,785$) и тоцилизумаба (37,0% према 25,4%; $p=0,062$) није утврђена статистички значајна разлика између пацијената без и са АЗС. Молнупиравир и ремдесивир нису примењивани ни у једној испитиваној групи (Табела 24).

Табела 24. Примењена терапија код пацијената са SARS-CoV-2 инфекцијом лечених у ЈИЛ у односу на настанак АЗС

ВАРИЈАБЛЕ	АКУТНИ ЗАСТОЈ СРЦА		p
	Не, број (%)	Да, број (%)	
	108 (48,6%)	114 (51,4%)	
Кортикостероиди	106 (98,1)	113 (99,1)	0,530
Фраксипарин	108 (100,0)	113 (99,1)	0,329
Хепарин	0 (0,0)	4 (3,5)	0,049
Аспирин	68 (63,0)	54 (47,4)	0,020
ЛЕКОВИ КОЈИ ПРОДУЖУЈУ QT ИНТЕРВАЛ	86 (79,6)	61 (53,5)	<0,001
Левофлоксацин	51 (47,2)	42 (36,8)	0,117
Азитромицин	61 (56,5)	32 (28,1)	<0,001
Метоклопрамид	34 (31,5)	31 (27,2)	0,483
Хидроксихлорокин	12 (11,1)	14 (12,3)	0,786
АНТИВИРУСНА ТЕРАПИЈА	74 (68,5)	89 (78,1)	0,107
Фавипиравир	73 (67,6)	79 (69,3)	0,785
Тоцилизумаб	40 (37,0)	29 (25,4)	0,062
Молнупиравир	0 (0,0)	0 (0,0)	
Барицитиниб	1 (0,9)	22 (19,3)	<0,001
Ремдесивир	0 (0,0)	0 (0,0)	
Категоријални подаци су приказани као број (%), статистички значајне p вредности ($p<0,05$) су болдиране.			

5.1.9 Респираторна, кардиоваскуларна и друга органска подршка

Код пацијената који су током SARS-CoV-2 инфекције доживели АЗС, најчешће примењиван вид респираторне подршке била је високопроточна назална оксигенотерапија (*High-Flow Nasal Oxygen* – HFNO), која је примењена код 251 (77,7%) пацијента.

Просечан проток HFNO износио је $44,6 \pm 26,5$ L/min, са медијаном од 60,0 L/min (распон 0–100), док је просечна вредност FiO₂ износила $0,728 \pm 0,398$, са медијаном од 1,00 (распон 0–1,00) (Табела 25).

Од осталих облика респираторне подршке, комбинација назалног катетера и O₂ маске примењена је код 177 (54,8%) пацијената, O₂ маска код 95 (29,4%), а назални катетер код 46 (14,2%) пацијената.

Само један (0,3%) пацијент био је на спонтаном дисању, док код 4 (1,2%) пацијента није примењивана неинвазивна респираторна подршка. Код NIV преко маске просечан проток износио је $14,1 \pm 25,0$ L/min, просечна вредност FiO₂ $0,239 \pm 0,419$, а просечна вредност PEEP-а $1,8 \pm 3,4$ cmH₂O.

Инвазивна механичка вентилација примењена је код 92 (28,5%) пацијента.

Међу пацијентима на механичкој вентилацији најчешће је примењивана вентилација контролисана притиском (*Pressure Control Ventilation* – PCV), код 44/92 (47,8%) пацијента, затим синхронизована интермитентна мандаторна вентилација (*Synchronized Intermittent Mandatory Ventilation* – SIMV), код 39/92 (42,4%), док је двонивојска вентилација позитивним притиском (*Bi-level Positive Airway Pressure* – BiPAP) примењена код 9/92 (9,8%) пацијената.

Просечна вредност FiO₂ износила је $0,264 \pm 0,425$, док је просечна вредност PEEP-а износила $2,6 \pm 4,3$ cmH₂O (Табела 25).

Табела 25. Респираторна подршка код свих испитиваних Ковид пацијената са АЗС

РЕСПИРАТОРНА ПОДРШКА	Број (%)
НЕИНВАЗИВНА РЕСПИРАТОРНА ПОДРШКА	
Спонтано дисање	1 (0,3)
O ₂ маска	95 (29,4)
Назални катетер	46 (14,2)
Без НИВ-а	4 (1,2)
Назални катетер + O ₂ маска	177 (54,8)
HIGH-FLOW НАЗАЛНА ОКСИГЕНОТЕРАПИЈА (HFNO)	251 (77,7)
Проток HFNO (L/min)	44,6±26,5, 60,0 (0-100)
FiO ₂ HFNO	0,728 ± 0,398; 1,00 (0–1,00)
Проток НИВ на маску (L/min)	14,1±25,0, 0,0 (0-80)
FiO ₂ НИВ на маску	0,239 ± 0,419; 0,00 (0–1,00)
РЕЕР НИВ на маску (cmH ₂ O)	1,8±3,4, 0,0 (0-13)
МЕХАНИЧКА ВЕНТИЛАЦИЈА (МВ)	92 (28,5)
SIMV мод	39/92 (42,4)
PCV мод	44/92 (47,8)
BiPAP мод	9/92 (9,8)
FiO ₂ механичке вентилације	0,264 ± 0,425; 0,00 (0–1,00)
РЕЕР механичке вентилације (cmH ₂ O)	2,6±4,3, 0,0 (0-16)
<p>Нумерички подаци су приказани као аритметичка средина ± стандардна девијација; медијана (минимум–максимум), а категоријални подаци као број (%).</p> <p>Скраћенице: HFNO – high-flow назална оксигенотерапија; FiO₂ – инспираторна фракција кисеоника; NIV – неинвазивна вентилација; SIMV – синхронизована интермитентна мандаторна вентилација; PCV – вентилација контролисана притиском; BiPAP – двонивојска позитивна притисна вентилација; РЕЕР – позитивни притисак на крају експиријума.</p>	

У компаративној анализи пацијената лечених у ЈИЛ, примена високопроточне назалне оксигенотерапије (*High-Flow Nasal Oxygen* – HFNO) била је готово подједнако заступљена код пацијената са и без АЗС (96,5% према 97,2%; $p=0,755$), без статистички значајне разлике у примењеном протоку ($p=0,335$). Код пацијената са АЗС примењиване су статистички значајно више вредности FiO₂ током HFNO у односу на пацијенте контролне групе [1,00 (0,9875–1,00) према 0,95 (0,90–1,00); $p=0,001$]. Код неинвазивне вентилације (*Non-Invasive Ventilation* – NIV), вредности протока биле су статистички значајно ниже код пацијената са АЗС у односу на пацијенте контролне групе [40,0 (0,0–60,0) према 50,0 (40,0–60,0) L/min; $p=0,038$], као и вредности РЕЕР-а [5,0 (0,0–8,0) према 6,0 (5,5–7,0) cmH₂O; $p=0,004$]. Вредности FiO₂ током NIV нису се статистички значајно разликовале између испитиваних група [0,85 (0,00–1,00) према 0,90 (0,80–1,00); $p=0,129$]. Инвазивна механичка вентилација била је статистички значајно чешће примењивана код пацијената са АЗС у односу на пацијенте контролне групе (67,5% према 9,3%;

$p < 0,001$). Распореда модова механичке вентилације такође се статистички значајно разликовала између група ($p < 0,001$). Међу механички вентилисаним пацијентима са АЗС најчешће је примењивана вентилација контролисана притиском (*Pressure Control Ventilation* – PCV), код 51,9% пацијената, а затим синхронизована интермитентна мандаторна вентилација (*Synchronized Intermittent Mandatory Ventilation* – SIMV), код 40,3%. Код пацијената контролне групе најзаступљенији је био двонивојски позитивни притисак у дисајним путевима (*Bi-level Positive Airway Pressure* – BiPAP), код 70,0% пацијената. Вредности FiO_2 и РЕЕР-а током механичке вентилације нису се статистички значајно разликовале између испитиваних група ($p > 0,05$) (Табела 26).

Табела 26. Респираторна подршка код пацијената са SARS-CoV-2 инфекцијом лечених у ЈИЛ у односу на настанак АЗС

РЕСПИРАТОРНА ПОДРШКА	КОНТРОЛНА ГРУПА n=108	Са АЗС n=114	р
ИНИЦИЈАЛНА ОКСИГЕНОТЕРАПИЈА	Број (%)	Број (%)	
Спонтано дисање без додатног кисеоника	2 (1,9)	0 (0,0)	
O ₂ маска	12 (11,1)	19 (16,7)	
Назални катетер	4 (3,7)	15 (13,2)	
Назални катетер + O ₂ маска	90 (83,3)	78 (68,4)	
Без неинвазивне респираторне подршке*	0 (0,0)	2 (1,8)	
HIGH-FLOW НАЗАЛНА ОКСИГЕНОТЕРАПИЈА (HFNO)			
Примена HFNO	105 (97,2)	110 (96,5)	0,755
Проток HFNO (L/min)	60,0 (50,0–60,0)	60,0 (60,0–60,0)	0,335
FiO_2 током HFNO	0,95 (0,90–1,00)	1,00 (0,9875–1,00)	0,001
НЕИНВАЗИВНА ВЕНТИЛАЦИЈА (NIV)			
Проток током NIV (L/min)	50,0 (40,0–60,0)	40,0 (0,0–60,0)	0,038
FiO_2 током NIV	0,90 (0,80–1,00)	0,85 (0,00–1,00)	0,129
РЕЕР током NIV (cmH ₂ O)	6,0 (5,5–7,0)	5,0 (0,0–8,0)	0,004
ИНВАЗИВНА МЕХАНИЧКА ВЕНТИЛАЦИЈА	10 (9,3)	77 (67,5)	<0,001
МОД МЕХАНИЧКЕ ВЕНТИЛАЦИЈЕ			<0,001
SIMV	2 (20,0)	31 (40,3)	
PCV	1 (10,0)	40 (51,9)	
BiPAP‡	7 (70,0)	6 (7,8)	
FiO_2 током механичке вентилације (%)	0,80 (0,70–0,90)	0,90 (0,00–1,00)	0,432
РЕЕР током механичке вентилације (cmH ₂ O)	5,0 (5,0–6,25)	7,0 (0,0–10,0)	0,165
Подаци су приказани као медијана (IQR; Q1–Q3) или број (%). Статистички значајне р вредности ($p < 0,05$) приказане су подељаним словима. Скраћенице: HFNO — high-flow nasal oxygen, високопроточна назална оксигенотерапија; NIV — неинвазивна вентилација; IMV — инвазивна механичка вентилација; FiO_2 — фракција удахнутог кисеоника; РЕЕР — позитиван притисак на крају експиријума; SIMV — синхронизована интермитентна мандаторна вентилација; PCV — вентилација контролисана притиском; BiPAP — двофазна вентилација позитивним притиском.			

Од кардиоваскуларне и друге потпорне терапије, код пацијената који су током SARS-CoV-2 инфекције доживели АЗС, амиодарон је примењен код 186 (57,6%), допамин код 84 (26,0%), норадреналин код 56 (17,3%), добутамин код 17 (5,3%), а адреналин код 13 (4,0%) пацијената. Стимулација диурезе примењена је код 184 (57,0%) пацијента, док је дијализа спроведена код 29 (9,0%) пацијената. (Табела 27)

Табела 27. Кардиоваскуларна и друга потпорна терапија код свих испитиваних Ковид пацијената са АЗС

КАРДИОВАСКУЛАРНА И ХЕМОДИНАМСКА ПОДРШКА	Број (%)
Амиодарон	186 (57,6)
Норадреналин	56 (17,3)
Допамин	84 (26,0)
Добутамин	17 (5,3)
Адреналин	13 (4,0)
ПОДРШКА ФУНКЦИЈИ ОРГАНА	
Стимулација диурезе	184 (57,0)
Дијализа	29 (9,0)
Подаци су приказани као број (%). Статистички значајне р вредности ($p < 0,05$) приказане су подељаним словима.	

У популацији критично оболелих пацијената лечених у ЈИЛ, амиодарон је статистички значајно чешће примењиван код пацијената са АЗС у односу на пацијенте контролне групе (62,3% према 33,3%; $p < 0,001$), као и адреналин (6,1% према 0,9%; $p = 0,037$), допамин (43,9% према 30,6%; $p = 0,041$) и стимулација диурезе (65,8% према 52,8%; $p = 0,048$).

Табела 28. Кардиоваскуларна и друга потпорна терапија код пацијената са SARS-CoV-2 инфекцијом лечених у ЈИЛ у односу на настанак АЗС

ТЕРАПИЈА	АКУТНИ ЗАСТОЈ СРЦА		Р
	Не	Да	
	Број (%)	Број (%)	
	108 (48,6%)	114 (51,4%)	
Амиодарон	36 (33,3)	71 (62,3)	<0,001
Норадреналин	26 (24,1)	40 (35,1)	0,073
Адреналин	1 (0,9)	7 (6,1)	0,037
Допамин	33 (30,6)	50 (43,9)	0,041
Добутамин	13 (12,0)	8 (7,0)	0,201
Стимулација диурезе	57 (52,8)	75 (65,8)	0,048
Дијализа	5 (4,6)	13 (11,4)	0,065
Категоријални подаци су приказани као број (%), статистички значајне р вредности ($p < 0,05$) су болдиране			

Норадреналин је чешће примењиван код пацијената са АЗС (35,1% према 24,1%), као и дијализа (11,4% према 4,6%), али разлике нису достигле статистичку

значајност ($p=0,073$ и $p=0,065$). У погледу примене добутамина, такође није утврђена статистички значајна разлика између испитиваних група (7,0% према 12,0%; $p=0,201$) (Табела 28).

5.1.10 Витални и физиолошки параметри код свих испитиваних Ковид пацијената

Код пацијената који су током SARS-CoV-2 инфекције доживели АЗС, просечна срчана фреквенција непосредно пре настанка АЗС износила је $96,4 \pm 25,8$ откуцаја/min, са медијаном од 99,0 (распон 40,0–190,0).

Просечна вредност систолног артеријског притиска износила је $117,9 \pm 32,5$ mmHg, са медијаном од 110,0 (распон 60,0–220,0), док је просечна вредност дијастолног артеријског притиска износила $66,5 \pm 23,6$ mmHg, са медијаном од 60,0 (распон 30,0–120,0).

Просечна фреквенција дисања износила је $21,3 \pm 5,2$ удисаја/min, са медијаном од 22,0 (распон 10,0–36,0).

Вазопресорна терапија непосредно пре настанка АЗС примењивана је код 73 (22,6%) пацијента. Свест је била очувана код 78 (24,1%) пацијената, 138 (42,7%) било је сомнолентно, 25 (7,7%) у коми, док су 82 (25,4%) пацијента била седирана (Табела 29).

Табела 29. Витални и физиолошки параметри код свих испитиваних Ковид пацијената са АЗС

ВАРИЈАБЛА	ВРЕДНОСТ
Срчана фреквенција (откуцај/мин)	$96,4 \pm 25,8$, 99,0 (40,0-190,0)
Систолни притисак (mmHg)	$117,9 \pm 32,5$, 110,0 (60,0-220,0)
Дијастолни притисак (mmHg)	$66,5 \pm 23,6$, 60,0 (30,0-120,0)
Респираторна фреквенција (респирација/мин)	$21,3 \pm 5,2$, 22,0 (10,0-36,0)
Вазопресори, број (%)	73 (22,6)
Стање свести	
Свестан, број (%)	78 (24,1)
Сомнолентан, број (%)	138 (42,7)
Кома, број (%)	25 (7,7)
Седација, број (%)	82 (25,4)
Нумерички подаци су приказани као аритметичка средина±стандардна девијација, Медијана (Мин- Макс) а категоријални подаци као број (%). PaO_2 парцијални притисак кисеоника, $PaCO_2$ парцијални притисак угљендиоксида, Ph - киселост крви, HCO_3^- бикарбонати, So_2 -сатурација кисеоником	

У компаративној анализи пацијената лечених у ЈИЛ, витални параметри статистички су се значајно разликовали између пацијената са и без АЗС.

Срчана фреквенција била је статистички значајно виша код пацијената са АЗС [99,5 (80,0–112,0) према 81,0 (66,0–90,0) откуцаја/min; $p<0,001$].

Систолни артеријски притисак био је статистички значајно нижи код пацијената са АЗС [100,0 (80,0–136,2) према 130,0 (100,0–150,0) mmHg; $p<0,001$], као и дијастолни артеријски притисак [55,0 (40,0–80,0) према 70,0 (60,0–80,0) mmHg; $p<0,001$].

Респираторна фреквенција такође је била статистички значајно нижа код пацијената са АЗС у односу на пацијенте контролне групе [16,0 (14,8–22,2) према 21,0 (18,0–26,0) удисаја/min; $p<0,001$] (Табела 30.).

Табела 30. Витални параметри код пацијената са SARS-CoV-2 инфекцијом лечених у ЈИЛ у односу на настанак АЗС

ВИТАЛНИ ПАРАМЕТРИ	КОНТРОЛНА ГРУПА n=108	Са АЗС n=114	Р
Срчана фреквенција (откуцај/мин)	81,0 (66,0–90,0)	99,5 (80,0–112,0)	<0,001
Систолни артеријски притисак (mmHg)	130,0 (100,0–150,0)	100,0 (80,0–136,2)	<0,001
Дијастолни артеријски притисак (mmHg)	70,0 (60,0–80,0)	55,0 (40,0–80,0)	<0,001
Респираторна фреквенција (респирација/мин)	21,0 (18,0–26,0)	16,0 (14,8–22,2)	<0,001
Подаци су приказани као медијана (IQR; Q1–Q3). Статистички значајне р вредности ($p<0,05$) су болдиране.			

5.1.11 Скоринг системи и показатељи тежине болести

Код пацијената који су током SARS-CoV-2 инфекције доживели АЗС, просечна вредност Charlson Comorbidity Index (CCI) износила је $6,8\pm 2,7$ бодова, са медијаном од 6,0 (распон 0–32). Просечна вредност COVID-GRAM Critical Illness Risk Score износила је $99,4\pm 2,2\%$, са медијаном од 100,0% (распон 77,2–100,0), док је просечна вредност Lung Injury Score (LIS) износила $2,2\pm 0,8$, са медијаном од 2,3 (распон 0–4,0) (Табела 31).

Према Logistic Organ Dysfunction (LOD) скору, висок степен ризика од смртог исхода забележен је код 195 (60,4%) пацијената, умерени код 115 (35,6%), а низак код 13 (4,0%) пацијената. Просечна вредност qSOFA скорa износила је $1,4 \pm 0,9$, са медијаном од 1,0 (распон 0–3,0).

Просечна вредност $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ односа износила је $98,9 \pm 106,0$, са медијаном од 60,0 (распон 27,0–743,0). Просечна вредност A-DROP скорa износила је $5,4 \pm 1,6$ бодова, са медијаном од 5,0 (распон 1,0–9,0), док је просечна вредност SOFA скорa износила $6,9 \pm 2,6$ бодова, са медијаном од 7,0 (распон 0–14,0) (Табела 31).

Табела 31. Скоринг системи и индекси примењени код свих испитиваних Ковид пацијената са АЗС

СКОРИНГ ТЕСТОВИ И ИНДЕКСИ	ВРЕДНОСТИ
CCI бодови	$6,8 \pm 2,7$; 6,0 (0–32)
COVID-GRAM critical illness (%)	$99,4 \pm 2,2$; 100,0 (77,2–100,0)
LIS скор	$2,2 \pm 0,8$; 2,3 (0–4,0)
LOD скор – категорија ризика од смртог исхода	
Низак ризик од смртог исхода	13 (4,0)
Умерен ризик од смртог исхода	115 (35,6)
Висок ризик од смртог исхода	195 (60,4)
qSOFA бодови	$1,4 \pm 0,9$; 1,0 (0–3,0)
$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ однос	$98,9 \pm 106,0$; 60,0 (27,0–743,0)
A-DROP бодови	$5,4 \pm 1,6$; 5,0 (1,0–9,0)
SOFA бодови	$6,9 \pm 2,6$; 7,0 (0–14,0)
Нумерички подаци су приказани као аритметичка средина $\pm$ стандардна девијација; медијана (минимум–максимум), а категоријални подаци као број (%). Скраћенице: CCI – Charlson Comorbidity Index; COVID-GRAM – COVID-GRAM Critical Illness Risk Score; LIS – Lung Injury Score; LOD – Logistic Organ Dysfunction score; qSOFA – Quick Sequential Organ Failure Assessment; SOFA – Sequential Organ Failure Assessment; A-DROP – Age, Dehydration, Respiratory failure, Orientation disturbance and low blood Pressure.	

У компаративној анализи пацијената лечених у ЈИЛ, вредности свих анализираних скоринг система и показатеља тежине болести статистички су се значајно разликовале између пацијената са и без АЗС. (Табела 32).

Пацијенти који су доживели АЗС имали су статистички значајно више вредности CCI [6,0 (5,0–8,0) према 3,0 (3,0–4,0) бодова; $p < 0,001$], COVID-GRAM скорa [100,0 (99,8–100,0)% према 89,0 (86,9–95,0)%; $p < 0,001$] и LIS-a [2,7 (2,3–3,0) према 2,0 (1,4–2,3); $p < 0,001$] у односу на пацијенте контролне групе.

Расподела пацијената према категоријама LOD скорa такође се статистички значајно разликовала између група ($p < 0,001$). Висок ризик од смртог исхода био

је присутан код 74 (64,9%) пацијента са АЗС и код 6 (5,6%) пацијената контролне групе. Умерени ризик био је присутан код 38 (33,3%) пацијената са АЗС и 44 (40,7%) пацијента контролне групе, док је низак ризик забележен код 2 (1,8%) пацијента са АЗС и 58 (53,7%) пацијената контролне групе (Табела 32).

Вредности A-DROP скорa биле су статистички значајно више код пацијената са АЗС [5,0 (4,0–6,0) према 3,0 (2,0–4,0); $p < 0,001$], као и вредности SOFA скорa [7,0 (6,0–9,0) према 4,0 (3,0–5,0); $p < 0,001$]. Статистички значајна разлика утврђена је и за qSOFA скор [1,0 (1,0–2,0) према 1,0 (0,0–2,0); $p = 0,008$].

PaO₂/FiO₂ однос био је статистички значајно нижи код пацијената са АЗС у односу на пацијенте контролне групе [53,0 (44,8–67,0) према 200,0 (160,0–245,2); $p < 0,001$] (Табела 32).

Табела 32. Скоринг системи код пацијената са SARS-CoV-2 инфекцијом лечених у ЈИЛ у односу на настанак АЗС

Скоринг системи и индекси	КОНТРОЛНА ГРУПА n=108	Са АЗС n=114	<i>p</i>
CCI (бодови)	3,0 (3,0–4,0)	6,0 (5,0–8,0)	<0,001
COVID-GRAM – ризик од критичне болести (%)	89,0 (86,9–95,0)	100,0 (99,8–100,0)	<0,001
LIS (бодови)	2,0 (1,4–2,3)	2,7 (2,3–3,0)	<0,001
LOD – категорија ризика од смртног исхода			<0,001
Низак ризик	58 (53,7)	2 (1,8)	
Умерен ризик	44 (40,7)	38 (33,3)	
Висок ризик	6 (5,6)	74 (64,9)	
qSOFA (бодови)	1,0 (0,0–2,0)	1,0 (1,0–2,0)	0,008
PaO ₂ /FiO ₂ однос	200,0 (160,0–245,2)	53,0 (44,8–67,0)	<0,001
A-DROP (бодови)	3,0 (2,0–4,0)	5,0 (4,0–6,0)	<0,001
SOFA (бодови)	4,0 (3,0–5,0)	7,0 (6,0–9,0)	<0,001

5.2 КАРАКТЕРИСТИКЕ АКУТНОГ ЗАСТОЈА СРЦА, КАРДИОПУЛМОНАЛНЕ РЕАНИМАЦИЈЕ И ИСХОДИ

5.2.1 Клиничко стање непосредно пре акутног застоја срца

Непосредно пре настанка АЗС код већине пацијената регистровано је погоршање клиничког стања. Тешка клиничка слика била је присутна код 188 (58,2%) пацијената, док је 135 (41,8%) и даље имало умерено тешку форму болести.

Учесталост хипоксије у овом периоду била је изразито висока — забележена код 308 (95,4%) пацијената, док је без хипоксије било свега 15 (4,6%) пацијената (Табела 33).

Табела 33. Тежина клиничке слике пацијената непосредно пре настанка АЗС

ПАРАМЕТРИ	УЧЕСТАЛОСТ Број (%)
ТЕЖИНА КОВИД-19 ИНФЕКЦИЈЕ НЕПОСРЕДНО ПРЕ НАСТАНКА АЗС	
Умерена	135 (41.8)
Тешка	188 (58.2)
УМЕРЕНО ТЕШКА КЛИНИЧКА СЛИКА ПРЕ НАСТАНКА АЗС	
Без хипоксије	15 (4.6)
Са хипоксијом	308 (95.4)
Подаци су приказани као број (%). Статистички значајне р вредности ($p < 0,05$) приказане су подељаним словима.	

5.2.2 Карактеристике акутног застоја срца

Најчешћи непосредни узрок АЗС код 323 пацијента са SARS-CoV-2 инфекцијом била је респираторна инсуфицијенција, која је забележена код 172 (53,3%) пацијента. Сепса/синдром мултиорганске дисфункције (MODS) и дисеминована интраваскуларна коагулација (DIC) регистроване су код по 29 (9,0%) пацијената. Примарна аритмија била је непосредни узрок АЗС код 21 (6,5%) пацијента, акутни мождани удар код 19 (5,9%), инфаркт миокарда код 17 (5,3%), АКИ код 15 (4,6%), плућна тромбоемболија код 9 (2,8%), а остали узроци код 12 (3,7%) пацијената (Табела 34.).

Акутни застој срца је најчешће настајао на болничким одељењима, код 181 (56,0%) пацијента, док је у јединици интензивног лечења (ЈИЛ) забележен код 114 (35,3%), а у полуинтензивној нези код 28 (8,7%) пацијената. Посматрано према времену настанка, АЗС је најчешће регистрован током ноћи, код 138 (42,7%) пацијената. Током радног времена радним данима АЗС је настао код 73 (22,6%) пацијента, током викенда код 57 (17,6%), а у поподневним сатима радним данима код 55 (17,0%) пацијената.

Нешокабилни иницијални срчани ритмови били су заступљени код 262 (81,1%) пацијента, а шокабилни код 61 (18,9%). Међу пацијентима са шокабилним иницијалним ритмом, вентрикуларна фибрилација (ventricular fibrillation – VF)

регистрована је код 43 од 61 пацијента (70,5%), док је вентрикуларна тахикардија без пулса (*pulseless ventricular tachycardia – pVT*) забележена код 18 (29,5%). Међу пацијентима са нешокабилним иницијалним ритмом, асистолија (*asystole*) је регистрована код 187 од 262 пацијента (71,4%), а електрична активност без пулса (*pulseless electrical activity – PEA*) код 75 (28,6%) (Табела 34.).

Табела 34. Карактеристике АЗС код свих испитиваних Ковид

КАРАКТЕРИСТИКЕ АЗС	ВРЕДНОСТИ
НЕПОСРЕДНИ УЗРОК АЗС	Број (%)
Респираторна инсуфицијенција	172 (53,3)
Сепса/MODS	29 (9,0)
Инфаркт миокарда	17 (5,3)
Примарна аритмија	21 (6,5)
Плућна тромбоемболија	9 (2,8)
Акутни мождани удар	19 (5,9)
АКИ	15 (4,6)
DIC	29 (9,0)
Остало	12 (3,7)
МЕСТО НАСТАНКА АЗС	
ЈИЛ	114 (35,3)
Полуинтензивна нега	28 (8,7)
Болничко одељење	181 (56,0)
ВРЕМЕ НАСТАНКА АЗС	
Радни дан – радно време	73 (22,6)
Радни дан – поподневни сати	55 (17,0)
Ноћ	138 (42,7)
Викенд	57 (17,6)
ИНИЦИЈАЛНИ СРЧАНИ РИТАМ	
Шокабилни	61 (18,9)
Нешокабилни	262 (81,1)
VF	43/61 (70,5)
pVT	18/61 (29,5)
Асистолија	187/262 (71,4)
PEA	75/262 (28,6)
Подаци су приказани као број (%). Статистички значајне р вредности ($p < 0,05$) приказане су подељаним словима.	

5.2.3 Специфичности извођења КПР код Ковид пацијената у нашим условима

Кардиопулмоналну реанимацију најчешће је започињао одељенски лекар, код 165 (51,1%) пацијената, док је реанимациони тим започео КПР код 105 (32,5%), а одељенска медицинска сестра/техничар код 53 (16,4%) пацијента. До коначног исхода КПР је најчешће спроводио реанимациони тим, код 270 (83,6%) пацијената,

док је одељенски лекар спроводио КПП до исхода код 52 (16,1%), а медицинска сестра/техничар код једног (0,3%) пацијента. Просечно време од настанка АЗС до започињања КПП износило је $73,2 \pm 81,9$ секунди, са медијаном од 35,0 секунди (распон 0–400) (Табела 35).

У тренутку настанка АЗС, код 84 (26,0%) пацијента је дисајни пут био обезбеђен трахеалним тубусом, док је код 185 (57,3%) пацијената трахеална интубација извршена током КПП. Вентилација самоширећим балоном са маском (AMBU балон; bag-valve-mask – BVM) примењена је код 228 (70,6%), а механичким вентилатором код 95 (29,4%) пацијената. Компресије грудног коша спроведене су код 322 (99,7%) пацијента, а дефибрилација код 59 (18,3%). Просечан број примењених дефибрилационих шокова износио је $0,6 \pm 1,5$, са медијаном од 0,0 (распон 0–14).

Адреналин је током КПП примењен код 322 (99,7%) пацијента, натријум-бикарбонат код 147 (45,5%), амиодарон код 74 (22,9%), а лидокаин код 6 (1,9%) пацијената. Просечна укупна доза адреналина износила је $5,1 \pm 2,2$ mg, са медијаном од 5,0 mg (распон 1–17). Просечно укупно трајање КПП износило је $27,4 \pm 15,0$ минута, са медијаном од 25,0 минута (распон 5–90) (Табела 35).

5.2.4 Непосредни и краткорочни исходи КПП

Повратак спонтане циркулације (*return of spontaneous circulation* – ROSC) постигнут је код 29 од укупно 323 пацијента (9,0%) код којих је спроведена КПП. Међу пацијентима код којих је постигнут ROSC, спонтана циркулација одржана је до 2 сата код 11 (37,9%), од 2 до 6 сати код 5 (17,2%), од 6 до 12 сати код 3 (10,3%), а од 12 до 72 сата код 9 пацијената (31,0%).

Од укупно 323 пацијента са АЗС, само три (0,9%) пацијента преживела су до отпуста из болнице, односно 30 дана након АЗС. Код два (0,6%) пацијента који су преживели узрок АЗС био је инфаркт миокарда, док је код једног (0,3%) као етиолошки фактор идентификована плућна емболија (Табела 35).

Табела 35. Специфичности извођења КПП у нашим условима код свих испитиваних Ковид пацијената са АЗС

КАРАКТЕРИСТИКЕ КПП	ВРЕДНОСТИ
ЗАПОЧИЊАЊЕ РЕАНИМАЦИЈЕ	Број (%)
Одељенска медицинска сестра/техничар	53 (16,4)
Одељенски лекар	165 (51,1)
Реанимациони тим	105 (32,5)
РЕАНИМАЦИЈУ СПРОВОДИ ДО ИСХОДА	
Одељенска медицинска сестра/техничар	1 (0,3)
Одељенски лекар	52 (16,1)
Реанимациони тим	270 (83,6)
Време од настанка АЗС до започињања КПП (s)	73,2±81,9; 35,0 (0–400)
ОБЕЗБЕЂЕЊЕ ДИСАЈНОГ ПУТА И ВЕНТИЛАЦИЈА ТОКОМ КПП	
КПП уз вентилацију амбу балоном	54 (16,7)
Пацијент је био интубиран пре АЗС	84 (26,0)
Трахеална интубација током КПП	185 (57,3)
Вентилација амбу балоном	228 (70,6)
Вентилација механичким вентилатором	95 (29,4)
МЕРЕ НАПРЕДНЕ ЖИВОТНЕ ПОДРШКЕ	
Компресије грудног коша	322 (99,7)
Дефибрилација	59 (18,3)
Број дефибрилационих шокова	0,6±1,5; 0,0 (0–14)
Адреналин	322 (99,7)
Лидокаин	6 (1,9)
Амиодарон	74 (22,9)
Натријум-бикарбонат	147 (45,5)
Укупна доза адреналина (mg)	5,1±2,2; 5,0 (1–17)
Укупно трајање КПП (min)	27,4±15,0; 25,0 (5–90)
ИСХОД КПП	
Постигнут ROSC трајање	29 (9,0)
≤2 сата	11/29 (37,9)
>2–6 сати	5/29 (17,2)
>6–12 сати	3/29 (10,3)
>12–72 сата	9/29 (31,0)
30 дана/отпуст из болнице	3/29 (0,9)
Подаци су приказани као број (%). Статистички значајне р вредности (p<0,05) приказане су подељаним словима.	

5.3 ФАКТОРИ ПОВЕЗАНИ СА НАСТАНКОМ АКУТНОГ ЗАСТОЈА СРЦА

5.3.1 Униваријантна анализа фактора повезаних са настанком АЗС

У циљу идентификације фактора повезаних са настанком АЗС код пацијената са SARS-CoV-2 инфекцијом лечених у ЈИЛ, најпре је спроведена униваријантна анализа. У овој анализи испитиване су демографске и епидемиолошке карактеристике, фактори ризика и животне навике, клиничке карактеристике, коморбидитети, компликације, лабораторијски и гасни параметри, витални параметри, примењена терапија, респираторна подршка и вредности скоринг система.

Униваријантном анализом утврђене су бројне статистички значајне разлике између пацијената са и без АЗС. Пацијенти са АЗС били су старији, имали су тежу клиничку слику, већи терет коморбидитета и већу учесталост бројних компликација. Такође су забележене значајне разлике у лабораторијским параметрима, параметрима гасних анализа артеријске крви, виталним параметрима, примењеној терапији и респираторној подршци, као и у вредностима анализираних скоринг система. Ови резултати су детаљно приказани у претходним табелама.

Све варијабле које су у униваријантној анализи показале статистички значајну повезаност са настанком АЗС на нивоу $p < 0,05$ укључене су у даљу мултиваријантну логистичку регресиону анализу. Независне варијабле су потом груписане у тематске моделе ради идентификације независних фактора повезаних са настанком АЗС.

5.3.2 Мултиваријантна логистичка регресиона анализа

У циљу процене предиктора АЗС сви фактори који су се у униваријантној анализи издвојили као значајни на нивоу $p < 0,05$ су укључени у модел вишеструке логистичке регресије.

Независне варијабле су груписане у седам модела и сваки модел је тестиран мултиваријантном логистичком регресионом анализом са АЗС као зависном варијаблом.

Груписане независне варијабле су чиниле следеће моделе:

- 1) Социо-демографске карактеристике, фактори ризика, навике пацијената и карактеристике почетка и дужине тока болести.
- 2) Коморбидитети, кардиоваскуларног и респираторног система
- 3) Коморбидитети бубрега, јетре, малигне болести и поремећаји метаболизма
- 4) Клиничка слика и гасне и ацидобазне анализе крви, параметри кардиоваскуларне и респираторне функције
- 5) Лабораторијски параметри
- 6) Примењена терапија и респираторна подршка
- 7) Скоринг системи

Табела 36. Мултиваријантна логистичка регресиона анализа демографских карактеристика, животних навика и карактеристика тока и лечења болести повезаних са настанком АЗС

НЕЗАВИСНЕ ВАРИЈАБЛЕ	ВИШЕСТРУКА ЛОГИСТИЧКА РЕГРЕСИЈА		
	B	p	OR (95% CI)
Старост	0.15	<0.001	1.17 (1.11-1.23)
Дан од почетка првих симптома до пријема у болницу	0.07	0.361	1.07 (0.92-1.24)
Претходно лечење инфекције			
Нису лечени у амбулантним условима	Референтна категорија		
Лечени амбулантно без антибиотске терапије	0.08	0.896	1.08 (0.35-3.36)
Лечени амбулантно антибиотском терапијом	0.40	0.445	1.49 (0.53-4.19)
Укупан број дана проведених у болници	-0.13	<0.001	0.88 (0.82-0.94)
Укупан број дана проведених у ЈИЛ	-0.19	0.004	0.83 (0.73-0.94)
Гојазност	1.43	0.002	4.18 (1.70-10.23)
Алкохолизам	-1.40	0.011	0.25 (0.08-0.73)
Позитиван тест на Ковид-19	1.61	0.024	5.01 (1.24-20.23)
B-коэффициент, OR- однос шансе, CI- интервал поверења, болдиране p вредности- статистички значајни предиктори			

Модел садржи 8 предиктора и цео модел (са свим предикторима) био је статистички значајан (хи-квадрат=161.102, $p < 0.001$), (Табела 36).

У моделу вишеструке логистичке регресије статистички значајни предиктори АЗС код Ковид-19 пацијената лечених у ЈИЛ били су старост ($B=0.15$; $p < 0.001$), гојазност ($B=1.43$; $p=0.002$) и позитиван тест на Ковид ($B=1.61$; $p=0.024$).

Најјачи предиктори повезани са већим шансама за настанак АЗС били су позитиван SARS-CoV-2 тест при пријему (OR=5,01) и гојазност (OR=4,18). Пацијенти са лабораторијски потврђеном SARS-CoV-2 инфекцијом имали су приближно пет пута веће шансе за настанак АЗС у односу на пацијенте са негативним тестом, али клиничком сликом карактеристичном за COVID-19, док су гојазни пацијенти имали приближно четири пута веће шансе за настанак АЗС у односу на пацијенте без гојазности, уз контролу осталих фактора укључених у модел.

Дужи боравак у болници (B=-0,13; p<0,001), већи број дана у ЈИЛ (B=-0,19; p=0,004) и конзумирање алкохола (B=-0,13; p<0,001) били су повезани са мањим изгледима за АЗС (Табела 36).

Табела 37. Мултиваријантна логистичка регресиона анализа коморбидитета и клиничких компликација повезаних са настанком АЗС

НЕЗАВИСНЕ ВАРИЈАБЛЕ	ВИШЕСТРУКА ЛОГИСТИЧКА РЕГРЕСИЈА		
	B	p	OR (95% CI)
Коморбидитети	1.10	0.125	3.01 (0.74-12.32)
Хипертензија	1.82	0.003	6.18 (1.88-20.32)
Валвуларна болест срца	1.00	0.231	2.72 (0.53-13.98)
Поремећај срчаног ритма	-0.442	0.452	0.64 (0.20-2.04)
Претходни инфаркт миокарда	0.69	0.448	2.00 (0.33-11.91)
Конгестивна срчана слабост	0.78	0.343	2.18 (0.44-10.82)
Цереброваскуларне болести	3.13	0.016	22.80 (1.80-288.27)
Астма	0.95	0.386	2.58 (0.30-22.0)
Респираторна инсуфицијенција	5.58	<0.001	265.31 (13.89-5069.1)
Тешка пнеумонија	-1.57	0.104	0.21 (0.03-1.38)
Акутни респираторни дистрес синдром			
Да, лакши облик	Референтна категорија		
Да, умерени облик	1.34	0.302	3.83 (0.30-49.12)
Да, тешки облик	3.03	0.024	20.667 (1.50-284.84)
Не	-0.09	0.956	0.92 (0.40-20.75)
Хипотензија	0.12	0.795	1.13 (0.46-2.76)
B-коэффициент, OR- однос шансе, CI- интервал поверења, болдиране p вредности- статистички значајни предиктори			

Модел садржи 12 предиктора и цео модел (са свим предикторима) био је статистички значајан (хи-квадрат=162.356, p<0.001), (Табела 37).

У моделу вишеструке логистичке регресије статистички значајни предиктори АЗС код Ковид-19 пацијената лечених у ЈИЛ били су хипертензија (B=1,82; p=0,003), цереброваскуларне болести (B=3,13; p=0,016), респираторна инсуфицијенција

($B=5,58$; $p<0,001$) и тешки ARDS у односу на лакши облик као референтну категорију ($B=3,03$; $p=0,024$).

Најјачи предиктор повезан са повећаним изгледима за АЗС била је респираторна инсуфицијенција ($OR=265,31$). Уз контролу осталих фактора у моделу, цереброваскуларне болести ($OR=22,80$) и хипертензија ($OR=6,18$) такође су биле повезане са повећаним изгледима за АЗС код Ковид пацијената лечених у ЈИЛ (Табела 37).

Табела 38. Мултиваријантна логистичка регресиона анализа осталих коморбидитета, компликација и метаболичких поремећаја повезаних са настанком АЗС

НЕЗАВИСНЕ ВАРИЈАБЛЕ	ВИШЕСТРУКА ЛОГИСТИЧКА РЕГРЕСИЈА		
	B	p	OR (95% CI)
Хронична бубрежна инсуфицијенција	-0.52	0.605	0.60 (0.08-4.23)
Хиперлипидемија	1.46	0.003	4.30 (1.67-11.07)
Малигно обољење	22.84	0.999	8.33E+10 (0.00-)
AKI	3.20	<0.001	24.5 (7.52-80.08)
Акутна хепатична инсуфицијенција	22.0	0.997	3.60E+10 (0.00-)
Интракранијална хеморагија	20.38	0.999	7.06E+9 (0.00-)
DIC	20.63	0.998	9.11E+9 (0.00-)
Метаболички поремећаји			
Ацидоза		Референтна категорија	
Алкалоза	-1.20	0.023	0.30 (0.11-0.85)
Нормално	-0.77	0.171	0.46 (0.15-1.10)
Калијум			
Хиперкалемија		Референтна категорија	
Хипокалемија	-0.94	0.224	0.39 (0.09-1.78)
Нормокалемија	-0.94	0.228	0.39 (0.09-1.80)
Натријум			
Хипернатремија		Референтна категорија	
Хипонатремија	-1.73	0.042	0.18 (0.03-0.94)
Нормонатремија	-0.80	0.179	0.45 (0.14-1.44)
B -коефицијент, OR - однос шансе, CI - интервал поверења, болдиране p вредности- статистички значајни предиктори			

Модел садржи 10 предиктора и цео модел (са свим предикторима) био је статистички значајан (хи-квадрат=164.582, $p<0.001$), (Табела 38).

У моделу вишеструке логистичке регресије статистички значајни предиктори АЗС били су хиперлипидемија ($B=1,46$; $p=0,003$) и AKI ($B=3,20$; $p<0,001$). AKI се издвојио као снажан предиктор ($OR=24,50$), што указује на знатно веће изгледе за АЗС, уз контролу осталих фактора у моделу (Табела 38).

Предиктори повезани са мањим изгледима за АЗС били су метаболички поремећаји [алкалоза у односу на ацидозу као референтну категорију ($B=-1,20$; $p=0,023$)] и концентрација натријума [хипонатремија у односу на хипернатремију као референтну категорију ($B=-1,73$; $p=0,042$)] (Табела 38).

Табела 39. Мултиваријантна логистичка регресиона анализа клиничких, респираторних и хемодинамских параметара повезаних са настанком АЗС

НЕЗАВИСНЕ ВАРИЈАБЛЕ	ВИШЕСТРУКА ЛОГИСТИЧКА РЕГРЕСИЈА		
	<i>B</i>	<i>p</i>	<i>OR</i> (95% <i>CI</i>)
Тежина клиничке слике на пријему у болницу			
Блага			Референтна категорија
Умерено тешка	2.09	0.027	8.06 (1.28-50.97)
Тешка	1.75	0.138	5.76 (0.57-58.27)
Аносмија	0.49	0.466	1.63 (0.44-6.06)
Агеузија	-2.10	0.002	0.12 (0.03-0.46)
Диспнеја	0.80	0.087	2.22 (0.89-5.56)
Бол у грудном кошу	1.50	0.017	4.48 (1.30-15.41)
Губитак говора и кретања	22.30	0.999	4.84E+10 (0.00-)
PaO_2 (mmHg)	-0.05	<0.001	0.95 (0.92-0.98)
<i>pH</i>	-1.89	0.259	0.151 (0.01-4.03)
HCO_3^- , (mmol/l)	-0.13	0.011	0.88 (0.79-0.97)
Срчана фреквенција	0.05	<0.001	1.05 (1.03-1.08)
Систолни притисак	-0.01	0.452	0.99 (0.96-1.02)
Дијастолни притисак	-0.01	0.785	0.99 (0.95-1.04)
Респираторна фреквенција	-0.16	<0.001	0.85 (0.78-0.93)
Вазопресори	0.95	0.209	2.58 (0.59-11.34)
<i>B</i> -коэффициент, <i>OR</i> - однос шансе, <i>CI</i> - интервал поверења, болдиране <i>p</i> вредности- статистички значајни предиктори			

Модел садржи 14 предиктора и цео модел (са свим предикторима) био је статистички значајан (хи-квадрат=173.419, $p<0.001$), (Табела 39).

У моделу вишеструке логистичке регресије статистички значајни предиктори АЗС били су умерено тешка клиничка слика при пријему у односу на благу као референтну категорију ($B=2,09$; $p=0,027$) и срчана фреквенција ($B=0,05$; $p<0,001$). Више вредности срчане фреквенције биле су повезане са већим изгледима за АЗС.

Инверзна повезаност респираторне фреквенције са АЗС у овом моделу вероватно одражава структуру података, међусобну повезаност са другим показатељима респираторне дисфункције и клинички контекст мерења, те је не треба тумачити као заштитни ефекат више респираторне фреквенције.

Присуство агеузије, као и више вредности PaO_2 , HCO_3^- и респираторне фреквенције, било је повезано са мањим изгледима за АЗС (Табела 39).

Табела 40. Мултиваријантна логистичка регресиона анализа лабораторијских параметара повезаних са настанком АЗС

НЕЗАВИСНЕ ВАРИЈАБЛЕ	ВИШЕСТРУКА ЛОГИСТИЧКА РЕГРЕСИЈА		
	<i>B</i>	<i>p</i>	<i>OR</i> (95% <i>CI</i>)
Леукоцити ($10^9/\text{L}$)	0.19	<0.001	1.21 (1.09-1.34)
Еритроцити ($10^{12}/\text{L}$)	-0.30	0.613	0.74 (0.23-2.36)
Хемоглобин (g/L)	-0.01	0.471	0.99 (0.95-1.02)
Тромбоцити, ($10^9/\text{l}$)	-0.004	0.075	1.00 (0.99-1.00)
Фибриноген (g/L)	1.41	<0.001	4.10 (2.43-6.92)
ЦРП, (mg/L)	0.00	0.983	1.00 (0.99-1.01)
АЛТ (U/L)	0.00	0.841	1.00 (1.00-1.0)
Лактат (mmol/l)	0.73	0.014	2.08 (1.16-3.73)
Прокалцитонин (ng/mL)	0.16	0.405	1.17 (0.81-1.69)
Д димер (ng/mL)	0.002	<0.001	1.00 (1.00-1.00)
<i>B</i> -коэффициент, <i>OR</i> - однос шансе, <i>CI</i> - интервал поверења, болдиране <i>p</i> вредности- статистички значајни предиктори			

Модел садржи 10 предиктора и цео модел (са свим предикторима) био је статистички значајан (хи-квадрат=182.824, $p < 0.001$), (Табела 40).

У моделу вишеструке логистичке регресије као статистички значајни предиктори АЗС код пацијената оболелих од Ковид-а 19 и лечених у ЈИЛ су се издвојили: леукоцити ($B=0.19$; $p < 0.001$), фибриноген ($B=1.41$; $p < 0.001$), лактати ($B=0.73$; $p=0.014$) и Д димер ($B=0.002$; $p < 0.001$). Од лабораторијских параметара, фибриноген се издвојио као најјачи предиктор повезан са повећаним изгледима за АЗС ($OR=4,10$), (Табела 40).

Модел садржи 13 предиктора и цео модел (са свим предикторима) био је статистички значајан (хи-квадрат=117.312, $p < 0.001$), (Табела 41).

У моделу вишеструке логистичке регресије примена амиодарона издвојила се као статистички значајан предиктор АЗС код Ковид-19 пацијената лечених у ЈИЛ ($B=2,57$; $p=0,010$). Пацијенти који су примали амиодарон имали су око 13 пута веће изгледе за АЗС ($OR=13,01$), уз контролу осталих фактора у моделу.

Примена лекова који продужују QT интервал била је повезана са мањим изгледима за развој АЗС ($B=-1,98$; $p=0,008$) (Табела 41).

Табела 41. Мултиваријантна логистичка регресиона анализа медикаментозне терапије и респираторне подршке повезаних са настанком

НЕЗАВИСНЕ ВАРИЈАБЛЕ	ВИШЕСТРУКА ЛОГИСТИЧКА РЕГРЕСИЈА		
	B	p	OR (95% CI)
Хепарин	1.05	1.00	2.86 (0.00-)
Аспирин	-1.26	0.087	0.28 (0.07-1.20)
Лекови који продужују QT интервал	-1.98	0.008	0.14 (0.03-0.60)
Барицитиниб	19.48	0.998	2.89E+9 (0.00-)
FiO ₂ током HFNO	0.01	0.620	1.01 (0.97-1.05)
Проток током NIV	-0.04	0.208	0.97 (0.91-1.02)
РЕЕР током NIV	-0.01	0.968	0.99 (0.68-1.45)
Механичка вентилација (МВ)	20.46	0.998	7.67E+9 (0.00-)
Мод механичке вентилације			
SIMV	Референтна категорија		
PCV	0.70	1.00	2.01 (0.00-)
Віраp	-18.52	1.00	0.00 (0.00-)
Амиодарон	2.57	0.001	13.01 (2.84-59.52)
Адреналин	14.39	0.999	1.77E+7 (0.00-)
Допамин	0.20	0.836	1.22 (0.19-7.78)
Стимулација диурезе	-1.36	0.063	0.26 (0.06-1.08)
В-коефицијент, OR - однос шансе, CI - интервал поверења, болдиране p вредности- статистички значајни предиктори			

Модел садржи 8 предиктора и цео модел (са свим предикторима) био је статистички значајан (хи-квадрат=290.449, $p < 0.001$), (Табела 42.).

У моделу вишеструке логистичке регресије статистички значајну повезаност са АЗС код Ковид-19 пацијената лечених у ЈИЛ задржали су COVID-GRAM Critical Illness Risk Score ($B=1,60$; $p=0,019$), LOD скор [умерени степен смртности у односу на низак степен смртности као референтну категорију ($B=5,59$; $p=0,019$)] и SOFA скор ($B=1,82$; $p=0,046$) (Табела 42).

Табела 42. Мултиваријантна логистичка регресиона анализа скоринг система и индекса повезаних са настанком АЗС

НЕЗАВИСНЕ ВАРИЈАБЛЕ	ВИШЕСТРУКА ЛОГИСТИЧКА РЕГРЕСИЈА		
	<i>B</i>	<i>p</i>	<i>OR</i> (95% <i>CI</i>)
<i>CCI</i> (бодови)	-0.34	0.503	0.72 (0.27-1.91)
COVID-GRAM Critical Illness Risk Score (%)	1.60	0.019	4.97 (1.30-18.94)
<i>LIS</i> скор (бодови)	-3.04	0.137	0.05 (0.00-2.62)
<i>LOD</i> скор			
Низак степен смртности	Референтна категорија		
Умерени степен смртности	5.59	0.019	268.27 (2.49-28925.0)
Висок степен смртности	12.03	0.427	1.68E+6 (0.0-1.3E+18)
qSOFA (бодови)	-1.76	0.120	0.17 (0.02-1.58)
PaO ₂ /FiO ₂ однос	-0.02	0.056	0.98 (0.97-1.00)
<i>A-DROP</i> (бодови)	-0.11	0.870	0.90 (0.25-3.23)
<i>SOFA</i> (бодови)	1.82	0.046	6.17 (1.04-36.70)
<i>B</i> - коефицијент, <i>OR</i> - однос шансе, <i>CI</i> - интервал поверења, болдиране <i>p</i> вредности - статистички значајни предиктори			

5.3.3 Финални модел независних фактора повезаних са настанком АЗС

МОДЕЛ 1.

У коначни модел мултиваријантне логистичке регресије укључени су статистички значајни предиктори из претходних мултиваријантних модела са $p < 0,01$ и $OR \geq 2,0$.

Модел садржи 8 предиктора и цео модел (са свим предикторима) био је статистички значајан (хи-квадрат=212.060, $p < 0.001$). У моделу вишеструке логистичке регресије статистички значајни предиктори АЗС код Ковид-19 пацијената лечених у ЈИЛ били су старост ($B=0,11$; $p < 0,001$), хипертензија ($B=1,37$; $p=0,019$), респираторна инсуфицијенција ($B=6,91$; $p < 0,001$), АКИ ($B=2,16$; $p=0,005$), фибриноген ($B=0,84$; $p=0,001$) и амиодарон ($B=1,17$; $p=0,035$). (Табела 43).

Табела 43. Вишеструка логистичка регресиона анализа фактора повезаних са настанком АЗС

НЕЗАВИСНЕ ВАРИЈАБЛЕ	ВИШЕСТРУКА ЛОГИСТИЧКА РЕГРЕСИЈА		
	B	p	OR (95% CI)
Старост	0.11	< 0.001	1.12 (1.05-1.18)
Гојазност	0.56	0.484	1.76 (0.36-8.56)
Хипертензија	1.37	0.019	3.95 (1.26-12.43)
Респираторна инсуфицијенција	6.91	< 0.001	999.16 (32.1-31061.1)
Хиперлипидемија	-0.56	0.512	0.57 (0.10-3.08)
АКИ	2.16	0.005	8.71 (1.89-40.10)
Фибриноген (g/L)	0.84	0.001	2.32 (1.42-3.77)
Амиодарон	1.17	0.035	3.22 (1.09-9.57)
В-коэффициент, OR- однос шансе, CI- интервал поверења, болдиране p вредности- статистички значајни предиктори			

У моделу вишеструке логистичке регресије статистички значајни предиктори АЗС код Ковид-19 пацијената лечених у ЈИЛ били су старост ($B=0,11$; $p<0,001$), хипертензија ($B=1,37$; $p=0,019$), респираторна инсуфицијенција ($B=6,91$; $p<0,001$), АКИ ($B=2,16$; $p=0,005$), фибриноген ($B=0,84$; $p=0,001$) и амиодарон ($B=1,17$; $p=0,035$).

Најјачи предиктор повезан са повећаним изгледима за АЗС била је респираторна инсуфицијенција ($OR=999,16$), док је и АКИ био повезан са значајно повећаним изгледима за АЗС ($OR=8,70$), уз контролу осталих фактора у моделу (Табела 43).

МОДЕЛ 2.

Сви статистички значајни предиктори из вишеваријантних логистичких модела на нивоу $p<0.01$ су укључени у коначан модел мултиваријантне логистичке регресије.

Модел садржи 11 предиктора и цео модел (са свим предикторима) био је статистички значајан ($\chi^2=252.486$, $p<0.001$), (Табела 44).

У финалном моделу вишеструке логистичке регресије статистички значајни предиктори АЗС код Ковид-19 пацијената лечених у ЈИЛ били су старост ($B=0,10$; $p=0,013$), респираторна инсуфицијенција ($B=10,75$; $p<0,001$), АКИ ($B=2,92$; $p=0,009$), леукоцити ($B=0,19$; $p=0,032$), фибриноген ($B=1,62$; $p<0,001$) и D-димер ($B=0,004$; $p<0,001$).

Табела 44. Финални мултиваријантни модел фактора повезаних са настанком АЗС

НЕЗАВИСНЕ ВАРИЈАБЛЕ	ВИШЕСТРУКА ЛОГИСТИЧКА РЕГРЕСИЈА		
	B	p	OR (95% CI)
Старост	0.10	0.013	1.10 (1.02-1.19)
Гојазност	-0.30	0.826	0.74 (0.05-10.52)
Хипертензија	1.09	0.213	2.97 (0.54-16.43)
Респираторна инсуфицијенција	10.75	<0.001	46510.4 (350.8-6166240.9)
Хиперлипидемија	-0.91	0.537	0.40 (0.02-7.26)
АКИ	2.92	0.009	18.62 (2.09-166.01)
Леукоцити	0.19	0.032	1.21 (1.02-1.44)
Фибриноген (g/L)	1.62	<0.001	5.04 (2.06-12.34)
D-димер	0.004	<0.001	1.00 (1.00-1.00)
Амиодарон	1.41	0.137	4.10 (0.64-26.30)
Пулс	0.03	0.081	1.03 (1.00-1.07)
B-коэффициент, OR- однос шансе, CI- интервал поверења, болдиране p вредности- статистички значајни предиктори			

Најјачи предиктор повезан са повећаним изгледима за АЗС била је респираторна инсуфицијенција (OR=46510,4). Значајно повећани изгледи утврђени су и за АКИ (OR=18,62) и више вредности фибриногена (OR=5,04), уз контролу осталих фактора у моделу (Табела 44).

5.4 ДИСКРИМИНАТОРНА СПОСОБНОСТ СКОРИНГ СИСТЕМА И ДРУГИХ ПОКАЗАТЕЉА ТЕЖИНЕ БОЛЕСТИ У ОДНОСУ НА НАСТАНАК АКУТНОГ ЗАСТОЈА СРЦА

5.4.1 ROC анализа скоринг система и показатеља тежине болести

Сви анализирани скоринг системи и показатељи тежине болести били су статистички значајно повезани са настанком АЗС код Ковид-19 пацијената лечених у ЈИЛ. За процену њихове дискриминаторне способности спроведена је ROC анализа.

За сваки показатељ одређени су AUC, гранична вредност са оптималном сензитивношћу и специфичношћу и одговарајућа дискриминаторна способност (Табела 45).

Сви скоринг системи су статистички значајни предиктори АЗС код пацијената који су имали Ковид- 19 инфекцију и који су лечени у ЈИЛ.

Четири показатеља имала су одличну дискриминаторну способност ($AUC > 0,90$): CCI, COVID-GRAM Critical Illness Risk Score, PaO_2/FiO_2 однос и SOFA.

Веома добру дискриминаторну способност ($AUC\ 0,80\text{--}0,90$) имали су LOD ($AUC=0,883$) и A-DROP ($AUC=0,837$), док је LIS ($AUC=0,796$) имао умерену дискриминаторну способност ($AUC\ 0,70\text{--}0,80$).

$qSOFA$ ($AUC=0,598$) био је статистички значајан, али је имао недовољну дискриминаторну способност за предикцију АЗС код Ковид-19 пацијената лечених у ЈИЛ (Табела 45).

Табела 45. Вредности скоринг система у предикцији АЗС код Ковид пацијената лечених у ЈИЛ

Скоринг системи	AUC ROC	p вредност	95% Интервал поверења		cutt-off вредност	Сензитивност (%)	Специфичност (%)
			Доња граница	Горња граница			
CCI бодови	0.900	<0.001	0.853	0.936	>4.0	81.6	86.1
Covid GRAM Critical Illness (%)	0.989	<0.001	0.965	0.998	>99.0	89.5	100.0
LIS скор	0.796	<0.001	0.737	0.847	>2.0	81.6	70.4
LOD	0.883	<0.001	0.833	0.922	>2.0	64.9	94.4
qSOFA	0.598	0.006	0.530	0.663	>1.0	43.0	72.2
PaO_2/FiO_2 однос	0.963	<0.001	0.929	0.984	<121.0	95.6	92.6
A-DROP бодови	0.837	<0.001	0.781	0.883	>4.0	71.1	83.3
SOFA бодови	0.906	<0.001	0.860	0.941	>5.0	78.1	91.7
Болдирано- статистички значајан предиктор ($p < 0.05$), AUC ROC- area under the ROC curve (површина испод криве оперативне карактеристике), cutt-off вредност- гранична вредност							

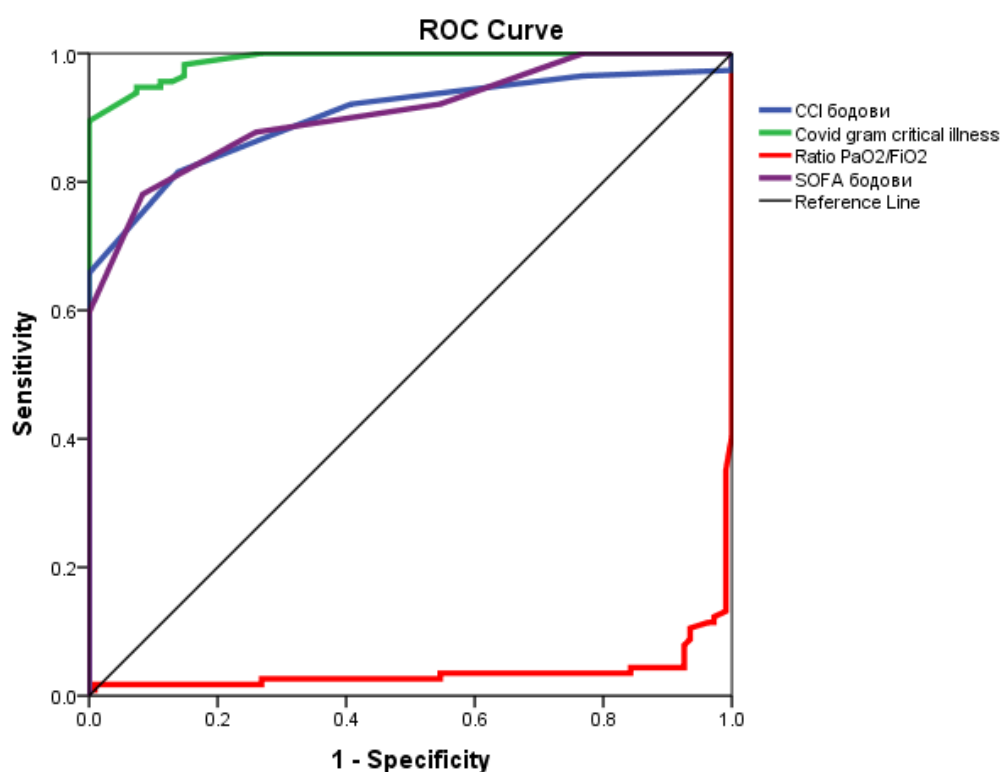
Предиктори са одличном дискриминаторном моћи су приказани на Графикону бр. 4.

Најбољу дискриминаторну способност показао је COVID-GRAM Critical Illness Risk Score ($AUC=0,989$; 95% CI 0,965–0,998; $p < 0,001$). Гранична вредност >99,0 имала је сензитивност 89,5% и специфичност 100,0%.

Одличну дискриминаторну способност имао је и $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ однос ($\text{AUC}=0,963$; 95% CI 0,929–0,984; $p<0,001$). Гранична вредност $<121,0$ имала је сензитивност 95,6% и специфичност 92,6%.

SOFA скор је такође имао одличну дискриминаторну способност ($\text{AUC}=0,906$; 95% CI 0,860–0,941; $p<0,001$). Гранична вредност $>5,0$ имала је сензитивност 78,1% и специфичност 91,7%.

CCI је имао одличну дискриминаторну способност ($\text{AUC}=0,900$; 95% CI 0,853–0,936; $p<0,001$). Гранична вредност $>4,0$ имала је сензитивност 81,6% и специфичност 86,1%.



Графикон 4. ROC крива за скоринг системе CCI бодови, Covid gram critical illness, Ratio $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ и SOFA бодови као предикторе развоја АЗС код Ковид пацијената лечених у ЈИЛ.

За лабораторијске параметре и срчану фреквенцију, који су се у регресионој анализи издвојили као статистички значајни предиктори АЗС, додатно је процењена дискриминаторна способност. Фибриноген ($\text{AUC}=0,830$) и D-димер

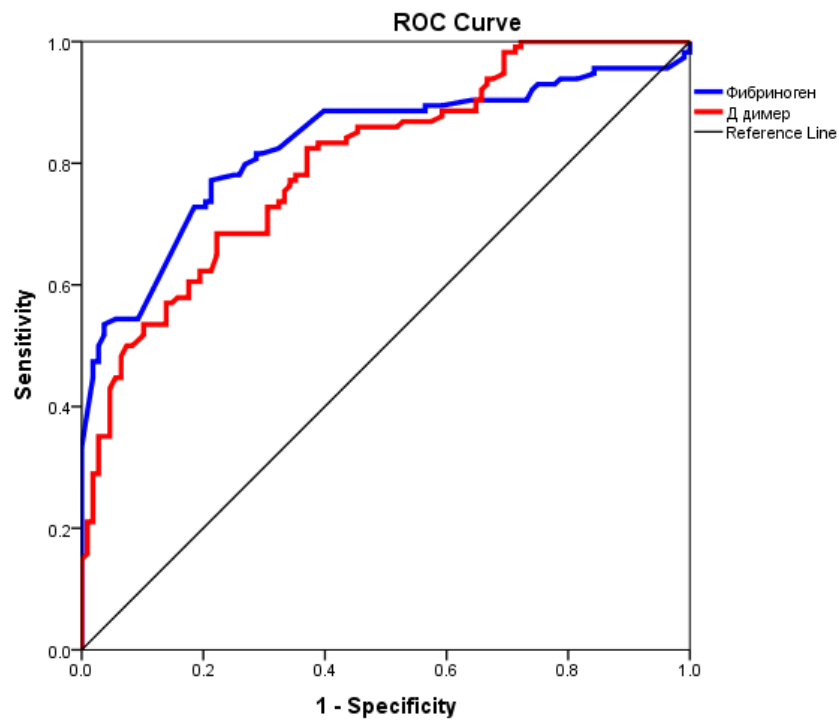
(AUC=0,802) имали су веома добру дискриминаторну способност, срчана фреквенција умерену (AUC=0,702), а број леукоцита слабију (AUC=0,668) (Табела 46).

Табела 46. Вредности лабораторијских параметара и пулса у предикцији АЗС код пацијената који су имали Ковид- 19 инфекцију и који су лечени у ЈИЛ

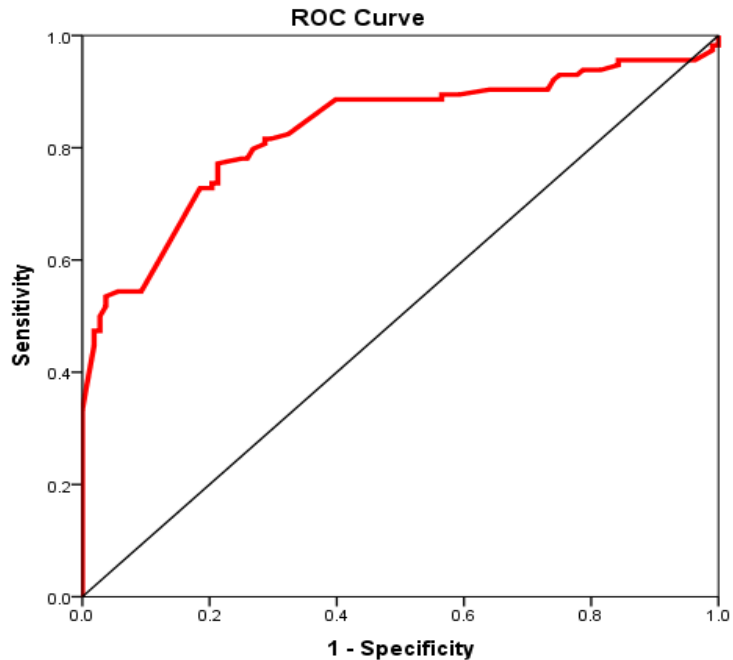
Параметри	AUC ROC	p вредност	95% Интервал поверења		cutt-off вредност	Сензитивност (%)	Специфичност (%)
			Доња граница	Горња граница			
Леукоцити	0.668	<0.001	0.602	0.729	>16.0	46.5	91.7
Фибриноген	0.830	<0.001	0.774	0.877	>4.5	77.2	78.7
D-димер	0.802	<0.001	0.744	0.852	>610.0	68.4	77.8
Срчана фреквенција	0.702	<0.001	0.638	0.762	>90.0	64.9	79.6
Болдирано – статистички значајан предиктор ($p<0,05$); AUC ROC – area under the ROC curve (површина испод ROC криве); cut-off вредност – гранична вредност; леукоцити ($10^9/L$); фибриноген (g/L); D-димер (ng/mL).							

Фибриноген је имао веома добру дискриминаторну способност (AUC=0,830; 95% CI 0,774–0,877; $p<0,001$). Гранична вредност >4,5 g/L имала је сензитивност 77,2% и специфичност 78,7%. D-димер је такође имао веома добру дискриминаторну способност (AUC=0,802; 95% CI 0,744–0,852; $p<0,001$). Гранична вредност >610 ng/mL имала је сензитивност 68,4% и специфичност 77,8% (Графикон 5).

Фибриноген се издвојио као веома добар дискриминаторни критеријум, AUC ROC износи 0,830 (95% интервал поверења 0,774-0,877), $p<0.001$. Вредност сензитивности је 77,2% а специфичности 78,7%. Вредности фибриногена веће од cut-off вредности (4,5) имају одличну поузданост за дискриминацију АЗС код пацијената који су имали Ковид- 19 инфекцију и који су лечени у ЈИЛ (Графикон 6).



Графикон 5. ROC крива за фибриноген и Д димер као предикторе развоја АЗС код пацијената који су имали Ковид-19 инфекцију и који су лечени у ЈИЛ.



Графикон 6. ROC крива за фибриноген као предиктор развоја АЗС код Ковид пацијената лечених у ЈИЛ.

5.4.2 Граничне вредности, сензитивност и специфичност анализираних показатеља

Оптималне граничне вредности, сензитивност и специфичност анализираних показатеља приказане су у Табелама 45. и 46. За COVID-GRAM Critical Illness Risk Score гранична вредност $>99,0$ имала је сензитивност 89,5% и специфичност 100,0%. За PaO_2/FiO_2 однос гранична вредност $<121,0$ имала је сензитивност 95,6% и специфичност 92,6%, за SOFA скор $>5,0$ сензитивност 78,1% и специфичност 91,7%, а за CCI $>4,0$ сензитивност 81,6% и специфичност 86,1%.

Код лабораторијских показатеља, гранична вредност фибриногена $>4,5$ g/L имала је сензитивност 77,2% и специфичност 78,7%, D-димера >610 ng/mL сензитивност 68,4% и специфичност 77,8%, броја леукоцита $>16,0 \times 10^9/L$ сензитивност 46,5% и специфичност 91,7%, док је за срчану фреквенцију $>90/min$ сензитивност износила 64,9%, а специфичност 79,6%.

6 ДИСКУСИЈА

Интрахоспитални акутни застој срца представља најтежу компликацију код критично оболелих пацијената са SARS-CoV-2 инфекцијом и повезан је са изузетно неповољним исходом. У дискусији су резултати нашег истраживања сагледани у односу на демографске и клиничке карактеристике, коморбидитете, ток и тежину болести, факторе повезане са настанком АЗС, као и карактеристике КПП и исходе.

6.1 ДЕМОГРАФСKE КАРАКТЕРИСТИКЕ ИСПИТИВАНЕ ПОПУЛАЦИЈЕ

Демографске карактеристике испитиване популације показале су да су COVID-19 пацијенти (у даљем тексту Ковид пацијенти) који су током хоспитализације доживели интрахоспитални АЗС били претежно старије животне доби, уз нешто већу заступљеност мушког пола. Овакав демографски профил у складу је са резултатима претходних истраживања, у којима су старија животна доб и мушки пол чешће регистровани код пацијената са тешким и критичним облицима SARS-CoV-2 инфекције и неповољним исходом лечења (85, 90, 117-121). Посебан значај у нашем истраживању имала је старост, која се и након прилагођавања за друге испитиване факторе издвојила као независни фактор повезан са настанком АЗС.

6.1.1 Пол

У нашем истраживању 56,7% пацијената са АЗС било је мушког пола, али у популацији леченој у ЈИЛ није утврђена статистички значајна разлика у расподели полова између пацијената са и без АЗС ($p=0,610$). Иако је већа заступљеност мушкараца у складу са ранијим истраживањима критично оболелих Ковид пацијената, наши резултати не потврђују пол као фактор независно повезан са настанком АЗС (8, 90, 91, 119-121).

Разлике по полу у тежини клиничког тока Ковид инфекције вероватно су последица сложеног узајамног дејства генетских, имунолошких и хормонских механизма. Особе женског пола генерално испољавају снажнији урођени и стечени имунолошки одговор на вирусне инфекције, чему могу допринети гени на X хромозому и дејство естрогена, док андрогени могу другачије модулирати инфламаторни и имунолошки одговор. Описане су и полне разлике у експресији

ACE2 рецептора и TMPRSS2, које могу делимично допринети различитој осетљивости мушкараца и жена на тешке облике болести, иако њихов појединачни допринос клиничком исходу није у потпуности разјашњен (122).

Повезаност старије животне доби са тежим клиничким током COVID-19 може се делимично објаснити старењем условљеним променама имунског система. Са годинама долази до постепеног слабљења функције урођеног и стеченог имунитета, промена у функцији Т- и Б-лимфоцита и развоја хроничног инфламаторног стања ниског степена, што може допринети недовољно ефикасној контроли инфекције и израженијем инфламаторном одговору (122-127). Истовремено, веће коморбидно оптерећење и смањена физиолошка резерва код старијих пацијената могу ограничити способност организма да компензује тешку хипоксемију, системску инфламацију и хемодинамску нестабилност (50, 56, 120-122).

У складу са тим, старија животна доб се у нашем истраживању издвојила као независан фактор повезан са настанком АЗС, што је у складу са налазима претходних истраживања и указује на њен значај у процени ризика код хоспитализованих Ковид пацијената.

6.1.2 Старост

У нашем истраживању, просечна старост Ковид пацијената који су доживели интрахоспитални АЗС износила је $75,0 \pm 9,6$ година, при чему су жене биле статистички значајно старије од мушкараца. Значај животне доби још јасније је уочен у компаративној анализи пацијената лечених у ЈИЛ, у којој су пацијенти са АЗС били статистички значајно старији од пацијената контролне групе ($70,3 \pm 9,8$ према $57,3 \pm 8,9$ година; $p < 0,001$). Повезаност старости са настанком АЗС потврђена је и вишеструком логистичком регресијом. У коначном моделу старија животна доб је остала независно повезана са настанком АЗС ($OR=1,10$; 95% CI $1,02-1,19$; $p=0,013$), при чему је свака додатна година живота била повезана са приближно 10% већим изгледима за настанак АЗС. Ови резултати указују да старост у нашој популацији није представљала само демографско обележје пацијената са АЗС, већ и значајан фактор повезан са његовим настанком.

Наши резултати су у складу са истраживањима која старију животну доб повезују са тежим током и неповољнијим исходом COVID-19 (47, 48, 50, 120). У мултицентричној студији Науек и сар. пацијенти са интрахоспиталним АЗС били су старије животне доби и имали веће коморбидно оптерећење од контролне групе, а сличан старосни профил описан је и у другим студијама (8, 90). Ови подаци су у складу са нашим резултатима и указују на значајну повезаност старије животне доби са настанком АЗС код пацијената са COVID-19.

Повезаност старије животне доби са тежином клиничке слике Ковид инфекције може се делимично објаснити променама имунског система које прате процес старења. Са годинама долази до постепеног слабљења функције урођеног и стеченог имунитета, смањене способности организма да ефикасно одговори на нове патогене и промена у функцији Т- и Б-лимфоцита. Истовремено, старење је повезано са хроничним инфламаторним стањем ниског степена, које може допринети неадекватно регулисаном инфламаторном одговору током инфекције. Ове старењем условљене промене имунског система могу смањити способност организма да контролише вирусну инфекцију и допринети развоју тежих облика SARS-CoV-2 инфекције и њених компликација (123, 128).

Повећан ризик код старијих пацијената вероватно одражава удружено дејство већег коморбидног оптерећења и смањене физиолошке резерве, што ограничава способност компензације тешке хипоксемије, системске инфламације и хемодинамске нестабилности (50, 120, 121, 123, 128).

Старија животна доб се, стога, у нашем истраживању, заједно са резултатима претходних истраживања, издваја као стабилан и независан фактор повезан са настанком АЗС и може допринети раној процени ризика код хоспитализованих Ковид пацијената.

6.1.3 Гојазност и животне навике

6.1.3.1 Гојазност

У нашем истраживању гојазност је била значајно чешће присутна код Ковид пацијената који су током лечења у ЈИЛ доживели АЗС у односу на пацијенте контролне групе. Гојазност је била присутна код 59 (51,8%) пацијената са АЗС и

код 28 (25,9%) пацијената контролне групе, при чему је разлика била статистички високо значајна ($p < 0,001$). Разлике су уочене и приликом анализе категорија индекса телесне масе: нормална телесна маса била је значајно чешће заступљена код пацијената контролне групе (74,1% према 45,6%), док је гојазност, дефинисана као $\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$, била чешћа код пацијената са АЗС (26,3% према 11,1%). Посебно се издваја налаз да је гојазност III степена ($\text{BMI} \geq 40 \text{ kg/m}^2$) била присутна код 8,8% пацијената са АЗС, док у групи без АЗС није забележен случај овог степена гојазности. Насупрот томе, прекомерна телесна маса била је приближно подједнако заступљена у обе групе (16,7% према 14,8%). Ипак, у коначном мултиваријантном моделу гојазност није потврђена као независан фактор повезан са настанком АЗС ($p = 0,826$; $\text{OR} = 0,74$; 95% CI 0,05-10,52).

Више претходних студија указују на повезаност гојазности са тежим клиничким током Ковид инфекције. Simonnet и сар. су код хоспитализованих пацијената са тешким обликом болести утврдили високу учесталост гојазности, при чему се потреба за инвазивном механичком вентилацијом повећавала са порастом BMI и била највећа код пацијената са $\text{BMI} \geq 35 \text{ kg/m}^2$ (129). Kompaniyets и сар. су, анализирајући приближно 148.000 одраслих Ковид пацијената, показали да су прекомерна телесна маса и гојазност повезане са већим ризиком од хоспитализације, пријема у ЈИЛ, инвазивне механичке вентилације и смртог исхода, при чему је ризик био израженији са порастом BMI (130). На значај степена гојазности указују и резултати Гао и сарадника, који су у великој популационој студији од 6,9 милиона особа показали да се ризик од тешких исхода повећава са порастом BMI (131). Palaiodimos и сар. су утврдили да је тешка гојазност независно повезана са неповољним болничким исходом и већим морталитетом, нарочито код пацијената са $\text{BMI} \geq 35 \text{ kg/m}^2$, док су Tartof и сар. такође показали значајну повезаност тешке гојазности са ризиком од смртог исхода (132, 133).

Резултати систематских прегледа и метаанализа додатно потврђују повезаност гојазности са неповољнијим током Ковид инфекције. Yang и сар. показали су повезаност гојазности са тежим клиничким током болести, док су Sawadogo и сар. у великој метаанализи потврдили да су прекомерна телесна маса и гојазност повезане са већим ризиком од хоспитализације и смртог исхода (134, 135). Слично томе, Huang и сар. су утврдили повезаност гојазности са већим ризиком од тешке

болести, хоспитализације, пријема у ЈИЛ и примене инвазивне механичке вентилације, док су Malik и сар. потврдили њену повезаност са неповољним комбинованим исходом који је обухватао тешку болест, пријем у ЈИЛ, механичку вентилацију и смрт (136-138).

Неповољан утицај гојазности може се објаснити смањеном респираторном резервом, хроничним инфламаторним и протромботским стањем и честим удруживањем са кардиометаболичким коморбидитетима. У тешкој SARS-CoV-2 инфекцији ови механизми могу додатно погоршати хипоксемију и системску декомпензацију (139).

Иако гојазност није задржала независну статистичку значајност, њена већа заступљеност код пацијената са АЗС указује да представља важан део неповољног клиничког профила, а не изоловани предиктор АЗС.

6.1.3.2 Навика пушења цигарета

У нашем истраживању навика пушења била је присутна код 44,0% Ковид пацијената који су доживели АЗС. У компаративној анализи пацијената лечених у ЈИЛ, пушење је било учесталије код пацијената са АЗС у односу на пацијенте контролне групе, али утврђена разлика није достигла статистичку значајност. Стога, иако је у групи са АЗС забележена релативно висока заступљеност пушача, резултати нашег истраживања не потврђују статистички значајну повезаност пушења са настанком АЗС. У нашем истраживању, међутим, разлика у учесталости пушења између пацијената са и без АЗС није била статистички значајна.

Резултати објављених истраживања углавном указују на повезаност пушења са тежим клиничким током Ковид инфекције. Patanavanich и Glantz су у метаанализи показали да је пушење повезано са прогресијом болести и већом вероватноћом развоја тешког клиничког облика (140). Слично томе, систематски преглед и метаанализа Umpuapornlert и сар. указали су на повезаност пушења са неповољним исходима код пацијената са COVID-19, док су Simons и сар. анализирали повезаност пушачког статуса са ризиком од инфекције, хоспитализације и смртог исхода (124, 125).

Пушење хронично оштећује респираторни и кардиоваскуларни систем и подстиче ендотелну дисфункцију и протромботско стање, због чега може смањити кардиопулмоналну резерву током тешке SARS-CoV-2 инфекције (7).

Однос пушења и Ковид инфекције био је предмет значајне научне расправе, нарочито у раној фази пандемије. У појединим раним студијама уочена је неочекивано ниска заступљеност активних пушача међу хоспитализованим Ковид пацијентима, што је подстакло хипотезу о могућем заштитном дејству никотина. Међутим, истовремено су забележени неповољнији исходи код оболелих пушача, а додатне анализе указале су да су рани налази могли бити последица методолошких ограничења, пре свега непотпуног или нетачног евидентирања пушачког статуса. Због тога мања заступљеност пушача није могла бити тумачена као доказ протективног ефекта пушења (141, 142).

Једно од могућих објашњења ове контроверзе односило се на утицај никотина и пушења на ACE2 рецептор, важан за улазак SARS-CoV-2 у ћелију. Иако су разматране различите хипотезе, није потврђен клинички значајан заштитни ефекат; напротив, постоје подаци да пушење може повећати експресију ACE2 у респираторном епителу. Улога ACE2 и TMPRSS2 у уласку SARS-CoV-2 у ћелије показана је и у студији Hoffmann и сар. (5, 141, 142).

У целини, пушење је било често међу пацијентима са АЗС, али у нашем истраживању није потврђено као фактор независно повезан са његовим настанком.

6.1.3.3 Прекомерна конзумација алкохола

У нашем истраживању прекомерна конзумација алкохола регистрована је код 9,0% Ковид пацијената са АЗС. С обзиром на релативно малу заступљеност ове навике у испитиваној популацији и одсуство доказа о њеној независној повезаности са настанком АЗС, наши резултати не указују на статистички значајну повезаност прекомерне конзумације алкохола са настанком АЗС.

Насупрот томе, резултати претходних истраживања указују да хронична и прекомерна употреба алкохола може бити повезана са већом подложношћу инфекцијама и неповољнијим клиничким током Ковид инфекције. Testino је указао да пацијенти са прекомерном употребом алкохола могу представљати посебно

осетљиву популацију, између осталог због нарушеног имунолошког одговора и повећане подложности респираторним инфекцијама (126). Wang и сар. су, анализирајући електронске здравствене податке, показали да су пацијенти са поремећајима употребе психоактивних супстанци имали повећан ризик од Ковид инфекције и неповољнијих исхода, при чему су анализирани и пацијенти са прекомерном употребом алкохола (127). Слично томе, Baillargeon и сар. су указали на повезаност поремећаја употребе психоактивних супстанци са неповољнијим исходима Ковид инфекције (143).

У прилог повезаности прекомерне употребе алкохола са неповољнијим исходима COVID-19 говоре и резултати велике мултицентричне кохортне студије Bailey и сарадника, која је обухватила више од 1,3 милиона пацијената са COVID-19, од којих је 25.583 имало документован поремећај употребе алкохола или компликације повезане са његовом употребом. Пацијенти са прекомерном употребом алкохола имали су већу вероватноћу хоспитализације и смртог исхода, а ова повезаност задржала се и након прилагођавања за старост, пол, пушење, индекс телесне масе и бројне придружене болести (144).

Систематски прегледи и велике кохортне студије указују да хронична и прекомерна употреба алкохола може бити повезана са тежим током COVID-19, хоспитализацијом и неповољним исходом (126, 127, 143-145). Хронична прекомерна конзумација алкохола може допринети тежем току болести нарушавањем урођеног и стеченог имунитета и одбрамбених механизма респираторног система, као и повећањем оксидативног стреса и дисфункције алвеоларних макрофага. Ови поремећаји могу повећати подложност инфекцијама доњих дисајних путева и смањити респираторну резерву, што код критично оболелих Ковид пацијената може допринети клиничком погоршању (146, 147).

У нашем истраживању прекомерна конзумација алкохола није показала независну повезаност са настанком АЗС. Због мале заступљености ове навике и ретроспективног начина њеног евидентирања, налаз треба тумачити опрезно.

6.2 ЭПИДЕМИОЛОШКЕ КАРАКТЕРИСТИКЕ ИСПИТИВАНЕ ПОПУЛАЦИЈЕ

6.2.1 Временска дистрибуција АЗС током пандемије COVID-19

У нашем истраживању број интрахоспиталних пацијената код којих је наступио АЗС значајно се разликовао између посматраних година ($p < 0,001$): највише случајева регистровано је 2021. (46,1%), затим 2020. (30,3%) и 2022. године (23,5%). С обзиром да годишњи број Ковид пацијената са АЗС није разматран у односу на укупан број хоспитализованих пацијената, овај налаз представља разлику у апсолутном броју догађаја, а не доказ разлике у годишњој инциденцији.

Оваква временска дистрибуција вероватно је делимично одражавала динамику пандемије, односно периоде интензивне циркулације SARS-CoV-2, већег броја тешко оболелих и већег оптерећења здравственог система. У прилог томе, Abidin и сар. су показали да је највећи удео Ковид-повезаног морталитета у САД забележен током 2021. године, након чега је уследио пад током 2022. и 2023. године (148). Веће оптерећење тешким облицима болести током 2021. године могло је бити повезано са ширењем вирулентнијих варијанти, нарочито Delta варијанте, за коју су Twohig и сар. показали већи ризик од болничког и ургентног збрињавања у односу на Alpha варијанту, као и са још увек непотпуним обухватом вакцинацијом (23). Удружено деловање ових фактора могло је допринети већем приливу тешко оболелих пацијената и оптерећењу болничких капацитета и ЈИЛ. Ипак, ове факторе треба посматрати као могућа објашњења, а не као непосредно доказане узроке већег броја АЗС током 2021. године.

Подаци који се непосредније односе на интрахоспитални АЗС потичу из истраживања Edwards и сар., који су анализом података из Уједињеног Краљевства показали да је пандемија COVID-19 била праћена изменама у епидемиологији интрахоспиталног АЗС, укључујући повећање његове учесталости током првог таласа (149). Roedl и сар. анализирали су инциденцију, узроке и исходе интрахоспиталног АЗС током периода истраживања, указујући на промене у околностима његовог настанка и клиничким исходима (150). Резултати ових истраживања непосредније су упоредиви са нашим налазима од података који се односе на ванболнички АЗС и указују да временске разлике у његовој учесталости треба тумачити и у контексту промена у структури хоспитализованих пацијената,

организацији болничког лечења и оптерећењу здравственог система током периода истраживања.

У нашем истраживању број интрахоспиталних АЗС није био равномерно распоређен током посматраног периода, при чему је највећи број забележен 2021, а најмањи 2022. године. Овакав временски образац може се посматрати у контексту различитих фаза пандемије, које су се разликовале у погледу доминантних вирусних варијанти, степена популационог имунитета, обухвата вакцинацијом и могућности лечења пацијената са COVID-19.

Мањи број АЗС током 2022. године временски се поклапао са доминацијом Omicron варијанте вируса, већим популационим имунитетом и унапређењем терапијских приступа. Иако се Omicron одликовао високом трансмисивношћу, Nyberg и сар. показали су да је инфекција овом варијантом била повезана са значајно мањим ризиком од хоспитализације и смртог исхода у поређењу са Delta варијантом (24). Истовремено, Stowe и сар. показали су заштитни ефекат вакцинације од хоспитализације и код Delta и код Omicron варијанте (151), док су Feikin и сар. у систематском прегледу и метарегресионој анализи потврдили одржавање значајне заштите вакцина од тешких облика Ковид инфекције током времена (152). Поред промена у карактеристикама доминантних вирусних варијанти и имунитету становништва, током пандемије постепено су унапређивани дијагностички и терапијски приступи у лечењу пацијената са COVID-19 (76-78).

Наведене околности могле су допринети мањем броју интрахоспиталних АЗС забележених током 2022. године. Међутим, због опсервационог дизајна истраживања и одсуства података о годишњим стопама АЗС у односу на укупан број хоспитализованих пацијената са COVID-19, у нашем истраживању није могуће проценити појединачни допринос наведених фактора, нити на основу апсолутног броја догађаја закључити да се ризик од настанка АЗС статистички значајно разликовао између појединих година посматраног периода.

Додатно, истраживање је обухватило период 2020–2022. године, током којег су се мењали терапијски протоколи, доступност појединих лекова, приступи респираторној подршци и организација лечења Ковид пацијената. Због тога изложеност појединим терапијским поступцима није била једнака током читавог

периода истраживања, што треба имати у виду при тумачењу њихове повезаности са настанком АЗС.

6.2.2 Вакцинација против SARS-CoV-2

У нашем истраживању 59 (18,3%) пацијената са интрахоспиталним АЗС било је вакцинисано против SARS-CoV-2, док већина пацијената није примила ниједну дозу вакцине. Међу вакцинисаним пацијентима најзаступљенија је била вакцина Sinopharm, коју је примило 72,9% вакцинисаних, док је Pfizer-BioNTech вакцину примило 18,6%, Sputnik V 5,3%, а AstraZeneca 3,4%. Половина вакцинисаних пацијената примила је две дозе вакцине, док је 22,0% примило једну, а 27,1% три дозе.

При тумачењу релативно малог удела вакцинисаних пацијената са АЗС неопходно је узети у обзир временски оквир истраживања, од марта 2020. до децембра 2022. године. Истраживање је, дакле, обухватило период пре доступности вакцина против SARS-CoV-2, њихово постепено увођење током 2021. године, као и период шире доступности вакцинације. Поред тога, током посматраног периода мењали су се обухват вакцинацијом, доминантне варијанте вируса и ниво имунитета становништва стечен претходном инфекцијом. Због тога се чињеница да је у нашој студији само 18,3% пацијената са АЗС било вакцинисано не може сама по себи тумачити као доказ да је вакцинација смањивала ризик од настанка АЗС.

Вакцинација доказано смањује ризик од тешког COVID-19, хоспитализације и смртог исхода (151, 152). Она би, стога, могла посредно да смањи и ризик од најтежих компликација које претходе АЗС, али такав ефекат није могуће доказати дизајном нашег истраживања.

Посебно су значајни резултати Аустралијског кардиоваскуларног регистра за COVID-19 (Australian Cardiovascular COVID-19 Registry – AUS-COVID), опсервационог регистра који је обухватио пацијенте хоспитализоване због Ковид инфекције у 21 болници у Аустралији. У анализи Sritharan и сарадника вакцинација је била повезана са значајно мањом вероватноћом болничког морталитета (aOR 0,38; 95% CI 0,18–0,79) и интубације (aOR 0,30; 95% CI 0,15–0,61). Насупрот томе,

није утврђена значајна повезаност вакцинације са појавом клиничких кардиоваскуларних догађаја (153).

Вакцинални статус у нашем истраживању треба тумачити као епидемиолошку карактеристику, а не као независан фактор ризика или заштите од АЗС. Познато смањење ризика од тешког COVID-19 након вакцинације може посредно утицати на ризик од најтежих компликација, али тај ефекат наша студија не може квантификовати.

6.3 Клиничке карактеристике Ковид пацијената у нашој студији

6.3.1 Ток болести пре пријема у болницу и претходно амбулантно лечење

У нашем истраживању утврђена је статистички значајна разлика у времену протеклом од појаве првих симптома до пријема у болницу између критично оболелих Ковид пацијената лечених у ЈИЛ који су током лечења доживели АЗС и пацијената контролне групе. Код пацијената код којих је наступио АЗС медијана времена од појаве првих симптома до хоспитализације износила је 5,0 дана (IQR 3–7), док је код пацијената контролне групе износила 4,0 дана (IQR 2–5; $p < 0,001$). Овај налаз показује да је у групи са АЗС постојао нешто дужи период симптоматске болести пре започињања болничког лечења.

Временски интервал од појаве првих симптома до хоспитализације код Ковид пацијената значајно се разликовао међу објављеним студијама, у зависности од периода пандемије, организације здравственог система, критеријума за болничко лечење и тежине клиничке слике. У студији Shao и сар., која је обухватила пацијенте са тешком Ковид пнеумонијом и интрахоспиталним АЗС у Вухану (64), просечно време од почетка болести до пријема у болницу износило је 10 дана, док је у студији Shah и сар. медијана трајања симптома пре пријема код пацијената који су доживели интрахоспитални АЗС износила 14 дана (93). Ове вредности су више у односу на оне забележене у нашој популацији, али је њихово директно поређење ограничено, с обзиром на то да су наведене студије обухватале различите популације пацијената и спроведене су у различитим фазама пандемије, као и у здравственим системима са различитом организацијом и критеријумима за хоспитализацију.

Иако је у основном поређењу дужи временски интервал од појаве првих симптома до хоспитализације био повезан са каснијим настанком АЗС, овај параметар у мултиваријантном моделу није остао независно повезан са АЗС (OR=1,07; 95% CI 0,92–1,24; $p=0,361$). Због тога статистички значајну разлику у времену до пријема не треба тумачити као доказ да је каснија хоспитализација самосталан фактор ризика за АЗС. Овај временски интервал може одражавати сложен међусобни однос брзине прогресије болести, старости и коморбидног оптерећења пацијента, почетне тежине инфекције, као и времена протеклог до тражења и започињања болничког лечења.

Разлика између испитиваних група постојала је и у погледу претходног амбулантног лечења ($p=0,024$). Антибиотску терапију пре пријема у болницу добило је 41,2% Ковид пацијената који су касније доживели АЗС, у поређењу са 24,1% пацијената контролне групе. Истовремено, у групи без АЗС већи је био удео пацијената који пре хоспитализације нису били амбулантно лечени (53,7% према 43,0%). Међутим, у мултиваријантној анализи ни амбулантно лечење без примене антибиотика, ни амбулантна антибиотска терапија нису показали независну повезаност са настанком АЗС.

Овај налаз не указује на узрочну повезаност претходне примене антибиотика са настанком АЗС. Чешћа примена антибиотика у групи пацијената код којих је наступио АЗС могла би пре представљати посредни показатељ дужег трајања или клинички израженије болести пре хоспитализације, због чега је терапија чешће започињана у амбулантним условима. У прилог оваквом тумачењу говоре резултати студије спроведене у Србији, у којој је више од половине хоспитализованих Ковид пацијената примало антибиотике пре пријема у болницу, а њихова претходна примена била је повезана са дужим трајањем болести до хоспитализације и чешћом потребом за оксигенотерапијом већ при пријему (154). Имајући у виду ретроспективни дизајн нашег истраживања и ограничења доступних података, уочену повезаност између амбулантне примене антибиотика и АЗС треба тумачити као асоцијативни налаз, без извођења закључака о узрочно-последичној вези.

6.3.2 Тежина клиничке слике и степен хипоксије при пријему у болницу

У нашем истраживању пацијенти који су током болничког лечења доживели АЗС имали су тежу клиничку слику већ при пријему у болницу у односу на пацијенте контролне групе. Међу пацијентима са АЗС благи облик болести био је знатно ређи (2,6% према 25,0%), док су умерени (85,1% према 68,5%) и тешки облици болести (12,3% према 6,5%) били чешћи. Разлика у тежини клиничке слике између две групе пацијената била је статистички значајна ($p < 0,001$). Ови резултати показују да је код пацијената код којих је током хоспитализације наступио АЗС тежа клиничка слика била присутна већ при пријему у болницу, што може бити показатељ већег ризика од даљег клиничког погоршања.

Значај тежине клиничке слике при пријему за даљи ток Ковид инфекције потврђен је и у другим истраживањима. показали су да су неповољни исходи били повезани са прогресијом болести, респираторном инсуфицијенцијом и мултиорганским оштећењем (47). Zhou и сар. су показали да су неповољни исходи били повезани са прогресијом болести, респираторном инсуфицијенцијом и мултиорганским оштећењем (48), док су Li и сар. утврдили да израженији показатељи тежине болести у раној фази хоспитализације указују на већи ризик од клиничког погоршања и смртог исхода (50). Ови налази наглашавају значај ране процене тежине болести и препознавања пацијената са повећаним ризиком од прогресије.

У прилог значају раног препознавања Ковид пацијената са ризиком од тешког клиничког тока говоре и резултати систематског прегледа и метаанализе Khan и сар. Аутори су показали да су различити клинички и лабораторијски показатељи били значајно повезани са тешким клиничким током SARS-CoV-2 инфекције, при чему се међу клиничким манифестацијама посебно издвојила диспнеја. Поред тога, старија животна доб, присуство коморбидитета, као и повишене вредности инфламаторних и коагулационих показатеља били су повезани са повећаним ризиком од развоја тешког облика болести (155). Ови налази показују да је тежа клиничка слика COVID-19 повезана не само са израженијим респираторним поремећајима, већ и са присуством системског инфламаторног одговора и поремећаја коагулације.

Berlin и сар. су указали да је прогресија SARS-CoV-2 инфекције ка тешкој клиничкој форми, превасходно обележена развојем респираторне инсуфицијенције, уз могућност даљег напредовања ка ARDS-у, сепси и септичном шоку и мултиорганској дисфункцији (55). Овакав ток болести има посебан значај за настанак АЗС, јер прогресивна хипоксемија, повећани метаболички захтеви и системска декомпензација постепено исцрпљују физиолошке компензационе механизме. Код пацијената са ограниченом кардиореспираторном резервом даље погоршање оксигенације и хемодинамске стабилности може довести до критичног поремећаја функције виталних органа и створити услове за настанак АЗС.

Повезаност тежине клиничког тока SARS-CoV-2 инфекције са настанком АЗС потврђена је и у студијама које су непосредно испитивале интрахоспитални АЗС код Ковид пацијената. Науек и сар. су у великој мултицентричној студији критично оболелих Ковид пацијената утврдили да се интрахоспитални АЗС претежно јављао код пацијената са тежом клиничком сликом и неповољнијим исходом (91). Сличне резултате наводе Roedl и сар., код којих је настанак АЗС био повезан са тежином болести и израженим поремећајем респираторне функције. У њиховој студији ARDS је био присутан код 91% пацијената са АЗС, у поређењу са 63% пацијената контролне групе, а у мултиваријантној анализи задржао је независну повезаност са настанком АЗС (150).

Додатну потврду значаја тежине клиничке слике при пријему пружају резултати студије Acharya и сар., спроведене у оквиру АНА COVID-19 CVD Registry, која је обухватила 8.518 хоспитализованих пацијената. Потреба за додатним кисеоником и виши qSOFA скор при пријему у болницу били су међу независним факторима повезаним са настанком интрахоспиталног АЗС (8). Ови резултати су у складу са налазима нашег истраживања, иако су се критеријуми за процену тежине клиничке слике и анализирани параметри разликовали између студија.

Изражену респираторну и системску дисфункцију у периоду који претходи АЗС описали су и други аутори. Yuriditsky и сар. су показали да су Ковид пацијенти код којих је наступио интрахоспитални АЗС пре застоја знатно чешће захтевали примену вазоактивних лекова, инвазивну механичку вентилацију, терапију замене бубрежне функције и лечење у ЈИЛ него пацијенти са интрахоспиталним АЗС без

SARS-CoV-2 инфекције (156). У студији Shah и сар., 84,1% пацијената је током болничког лечења развило ARDS, 81% је пре настанка АЗС било на механичкој вентилацији, 60,3% на терапији вазопресорима, а 39,7% на дијализи (93). Ови налази подржавају концепт да код значајног броја Ковид пацијената АЗС настаје у каснијој фази болести, у условима прогресивне респираторне и мултиорганске дисфункције.

Насупрот процени хипоксије при пријему у болницу у нашем истраживању, Holm и сар. су у шведској регистарској студији показали да је хипоксија била најчешћи клинички знак у последњем сату пре АЗС и регистрована код 57% Ковид позитивних пацијената са интрахоспиталним АЗС (105). Ови налази се, међутим, не могу непосредно поредити са нашим резултатима, с обзиром на то да се односе на различите временске тачке клиничког тока болести: у нашем истраживању хипоксија је процењивана при пријему у болницу, док су Holm и сар. анализирали стање пацијената непосредно пре настанка АЗС. У истој студији респираторна инсуфицијенција или инфекција наведене су као најчешћи узроци АЗС код Ковид пацијената (105).

Мултиваријантна анализа у нашем истраживању додатно је испитала значај почетне клиничке слике. У моделу који је обухватио клиничке, респираторне и хемодинамске параметре, умерено тешка клиничка слика, у односу на благу као референтну категорију, била је повезана са већом вероватноћом настанка АЗС (OR=8,06; 95% CI 1,28–50,97; $p=0,027$), док тешка клиничка слика није достигла статистичку значајност (OR=5,76; 95% CI 0,57–58,27; $p=0,138$). Овакав образац резултата указује да је почетна тежина клиничке слике била повезана са ризиком од АЗС, али да та повезаност није показала јасан и доследан градијент између категорија. С обзиром на широке интервале поверења и чињеницу да значајност није задржана у финалном моделу, овај налаз треба тумачити опрезно.

У целини посматрано, наши резултати показују да је код пацијената код којих је током хоспитализације наступио АЗС тежа клиничка слика била присутна већ при пријему у болницу, у поређењу са пацијентима контролне групе. Овај налаз је у складу са резултатима других истраживања која указују да неповољнија почетна клиничка презентација може претходити прогресији ка тешкој респираторној

инсуфицијенцији и системској декомпензацији. Ипак, у нашем истраживању тежина клиничке слике није издвојена као независан фактор повезан са настанком АЗС. Стога почетну тежину клиничке слике треба посматрати пре свега као показатељ раног ризика од погоршања, чији се значај испољава у садејству са старошћу, коморбидитетима, респираторном дисфункцијом и другим факторима.

6.3.3 Клинички симптоми Ковид пацијената при пријему у болницу и њихова повезаност са АЗС

У нашем истраживању постојале су значајне разлике у симптомима при пријему између Ковид пацијената са и без АЗС лечених у ЈИЛ. Код пацијената који су доживели АЗС чешће су били присутни диспнеја (63,2% према 34,3%; $p < 0,001$) и бол у грудима (29,8% према 11,1%; $p = 0,001$), док су аносмија (14,0% према 29,6%; $p = 0,005$) и агеузија (14,9% према 44,4%; $p < 0,001$) биле ређе. Губитак говора или покрета регистрован је код 6,1% пацијената са АЗС, а није забележен у контролној групи ($p = 0,009$). Ови налази указују да су код пацијената који су доживели АЗС већ при пријему биле израженије манифестације тежег кардиореспираторног и системског поремећаја.

Клиничка слика SARS-CoV-2 инфекције обухвата широк спектар симптома. Guan и сар., Huang и сар. и Al Maqbal и сар. показали су да међу најчешћим манифестацијама доминирају грозница, кашаљ, умор и диспнеја, што потврђује превагу респираторних и општих симптома у клиничкој презентацији болести (18, 136, 157).

За наше резултате посебно је значајна диспнеја, која је код пацијената са АЗС била готово двоструко чешћа него у контролној групи. Она може одражавати израженије захватање плућног паренхима, поремећај оксигенације и развој респираторне инсуфицијенције. Jain и сар. су показали да је диспнеја значајно предвиђала и тежак облик Ковид инфекције и пријем у ЈИЛ (158). Слично томе, Shao и сар. су диспнеју регистровали код 75% Ковид пацијената са АЗС, а Shah и сар. код 63,5% пацијената који су доживели АЗС (64, 93).

Ипак, у нашем мултиваријантном моделу диспнеја није задржала статистички значајну независну повезаност са АЗС ($OR = 2,22$; 95% CI 0,89–5,56; $p = 0,087$). Ово

указује да њена повезаност са АЗС вероватно делом одражава присуство других показатеља тежине болести и респираторне дисфункције, па је треба посматрати пре као клинички маркер тежег респираторног фенотипа него као независни предиктор АЗС.

Бол у грудном кошу код Ковид пацијената није специфичан симптом и може пратити различита кардиопулмонална стања, укључујући пнеумонију, плућну емболију, оштећење миокарда и акутни коронарни синдром (13, 65, 74). У нашем истраживању био је значајно чешћи код пацијената са АЗС и задржао је статистички значајну повезаност у тематском мултиваријантном моделу ($OR=4,48$; 95% CI 1,30–15,41; $p=0,017$). Овај налаз може одражавати израженије кардиопулмонално оптерећење, али не омогућава утврђивање механизма нити доказује непосредну узрочну повезаност са АЗС.

Аносмија (губитак чула мириса) и агеузија (губитак чула укуса) биле су значајно чешће у контролној групи. Ови симптоми били су карактеристични за SARS-CoV-2 инфекцију, нарочито у ранијим фазама пандемије; Mutiawati и сар. су у метаанализи навели аносмију код 38,2%, а поремећај укуса код 36,6% оболелих (159). Њихова мања учесталост код пацијената са АЗС не треба да се тумачи као заштитни ефекат, већ вероватније као одраз другачијег клиничког фенотипа, у којем су доминирале теже респираторне и системске манифестације.

У мултиваријантном моделу аносмија није задржала статистичку значајност, док је агеузија била инверзно повезана са настанком АЗС ($OR=0,12$; 95% CI 0,03–0,46; $p=0,002$). И овај резултат треба тумачити опрезно, пре као обележје другачијег клиничког фенотипа него као доказ заштитног ефекта. На учесталост олфакторних и густаторних симптома могле су утицати и различите циркулишуће варијанте SARS-CoV-2.

Неуролошке манифестације SARS-CoV-2 инфекције, укључујући поремећаје свести и акутне цереброваскуларне догађаје, чешће су описиване код тежих облика болести (69). Ипак, због малог броја пацијената са губитком говора или покрета у нашем истраживању, овај налаз треба тумачити опрезно и не може се сматрати независним показатељем ризика од АЗС.

У целини, пацијенти код којих је током хоспитализације наступио АЗС чешће су имали диспнеју и бол у грудном кошу, а ређе аносмију и агеузију. У тематском мултиваријантном моделу независну позитивну повезаност задржао је бол у грудном кошу, док је агеузија показала инверзну повезаност; диспнеја није достигла статистичку значајност. Међутим, ниједан од ових симптома није се издвојио као независан фактор у финалном моделу, што указује да појединачне симптоме треба тумачити у контексту укупне тежине болести и других клиничких фактора.

6.3.4 Временска динамика настанка АЗС у односу на ток болничког лечења

У нашем истраживању код 323 Ковид пацијената код којих је током болничког лечења наступио АЗС, просечно време од пријема у болницу до његовог настанка износило је $10,3 \pm 6,8$ дана, са медијаном од 9,0 дана и распоном од 1 до 37 дана. Овакав временски образац указује да АЗС код већине пацијената није представљао рани догађај током хоспитализације, већ је наступао након вишедневног болничког лечења. Имајући у виду високу учесталост пнеумоније, ARDS-а, хипоксемије и мултиорганске дисфункције у нашој популацији, период од пријема у болницу до настанка АЗС може се посматрати у контексту прогресије болести и постепеног развоја тешке респираторне и системске дисфункције.

Сличан временски образац описан је и у другим студијама, у којима је АЗС најчешће наступао приближно седмог до осмог дана хоспитализације (160-162). То подржава налаз да АЗС код Ковид пацијената често представља каснију компликацију прогресивног клиничког погоршања.

Сличан налаз забележен је и у великој мултицентричној студији Науек и сар., у којој је код 701 пацијента са интрахоспиталним АЗС медијана времена од пријема у болницу до настанка АЗС износила седам дана (IQR 4–11) (91).

Посебно релевантни за наше резултате су подаци из АНА COVID-19 CVD Registry анализе Acharya и сар. Медијана времена од почетка симптома до АЗС износила је 14,7 дана (IQR 8,6–21), а од пријема у болницу до АЗС 7,1 дан (IQR 2,8–13,4). Код пацијената лечених у ЈИЛ време од пријема до АЗС било је дуже него код пацијената ван ЈИЛ (8,7 према 4,8 дана) (163). Ови подаци указују да временска

динамика АЗС може зависити од тежине болести, места лечења и организације збрињавања.

Истовремено, у нашој популацији просечно време од пријема у ЈИЛ до настанка АЗС износило је само $1,6 \pm 3,0$ дана, са медијаном од 0 дана. Овај налаз је од посебног клиничког значаја: иако је од почетка хоспитализације до АЗС протекло у просеку око десет дана, код великог броја пацијената застој је уследио веома брзо након пријема или премештаја у ЈИЛ. Овако кратак интервал између пријема у ЈИЛ и настанка АЗС указује да су пацијенти у ЈИЛ често примани у фази већ израженог клиничког погоршања, непосредно пре настанка АЗС.

Слична временска повезаност између пријема у ЈИЛ и настанка АЗС забележена је и у студији Roedl и сар. Иако је медијана боравка у ЈИЛ пре настанка АЗС износила шест дана (IQR 1–17), код 11 од 33 пацијента (33%) АЗС је наступио током прва 24 часа боравка у ЈИЛ (171). Овај налаз, слично нашим резултатима, показује да АЗС код дела критично оболелих COVID-19 пацијената може наступити веома рано након пријема у ЈИЛ, што може бити одраз изражене клиничке нестабилности и велике тежине болести већ на почетку интензивног лечења (164).

Време настанка АЗС код Ковид пацијената може се посматрати у контексту клиничког тока тешког облика болести. Напредовање COVID-19 пнеумоније може бити праћено погоршањем оксигенације и развојем ARDS-а, све већом потребом за респираторном подршком, као и појавом хемодинамске нестабилности, сепсе и мултиорганске дисфункције. Код пацијената са АЗС ови поремећаји су често већ били изражени у тренутку његовог настанка. У студији Thara и сар. већина пацијената је у тренутку АЗС била на механичкој вентилацији, док је значајан број пацијената захтевао вазопресорну подршку и терапију замене бубрежне функције. (162). Ови подаци указују да АЗС код тешко оболелих COVID-19 пацијената често настаје у условима унапредовале респираторне и системске дисфункције, након претходног клиничког погоршања.

Murphy и сар. су показали да су се време настанка и исход АЗС разликовали у зависности од непосредног узрока и клиничког стања пацијента (161). Ови резултати указују да време протекло од пријема у болницу до настанка АЗС не треба посматрати изоловано, већ заједно са непосредним узроком застоја,

могућношћу његове реверзибилности и тежином клиничког стања пацијента у тренутку настанка АЗС.

Нешто дуже просечно време од пријема у болницу до АЗС у нашем истраживању у односу на већину наведених студија може бити последица разлика у старосној структури испитиваних Ковид пацијената и њиховим клиничким карактеристикама, тежини болести, месту лечења, критеријумима за пријем у ЈИЛ, као и организацији лечења и примењеним терапијским протоколима. При томе треба имати у виду да поређење средње вредности из нашег истраживања са медијанама приказаним у појединим студијама има ограничења, нарочито због могуће асиметричне расподеле времена до настанка АЗС.

АЗС је у нашој популацији најчешће настајао након вишедневног болничког лечења, док је интервал од пријема у ЈИЛ до АЗС био веома кратак. Овај образац указује да су многи пацијенти у ЈИЛ стизали у фази већ изражене нестабилности и наглашава значај раног препознавања погоршања и благовремене ескалације лечења.

6.4 КОМОРБИДИТЕТИ КОВИД ПАЦИЈЕНАТА

У нашем истраживању утврђена је статистички значајна разлика у присуству коморбидитета између Ковид пацијената са АЗС и пацијената контролне групе. Најмање један коморбидитет био је присутан код 93,9% пацијената са АЗС, у поређењу са 54,6% пацијената контролне групе ($p < 0,001$), што указује на знатно већу заступљеност придружених хроничних обољења у групи пацијената са АЗС. Овај налаз добија посебан значај имајући у виду да присуство хроничних обољења може бити праћено смањеном физиолошким резервом и ограниченом способношћу организма да одговори на изражене системске поремећаје који прате критичан облик SARS-CoV-2 инфекције, укључујући тешку хипоксемију, системску инфламацију, хемодинамску нестабилност и мултиорганску дисфункцију.

Значај оптерећења коморбидитетима за тежину и исход SARS-CoV-2 инфекције потврђен је и у бројним претходним истраживањима. Систематски прегледи и метаанализе показали су да је присуство придружених хроничних обољења повезано са већим ризиком од развоја тешког облика болести, потребе за лечењем

у ЈИЛ и смртог исхода (89, 155, 165). Подаци Центра за контролу и превенцију болести САД такође су показали да су хронична обољења била знатно чешћа код Ковид пацијената који су захтевали интензивно лечење него код оних са лакшим током болести (166). Значај оптерећења коморбидитетима потврђен је и у истраживању Quenzer и сар., у којем су хоспитализовани Ковид пацијенти са најмање једним придруженим обољењем имали већу вероватноћу пријема у ЈИЛ, што додатно указује на повезаност претходног здравственог стања са развојем критичног облика болести (167).

Значај претходног здравственог стања уочен је и код пацијената код којих је настао АЗС. Lloyd и сар. су показали да су смањена физиолошка резерва (frailty) и веће оптерећење коморбидитетима повезани са мањом вероватноћом преживљавања након КПП, што указује на повезаност претходног функционалног и здравственог стања пацијента са исходом након АЗС (168). Ови налази су у складу са нашим резултатима и указују да је израженије оптерећење коморбидитетима важна карактеристика пацијената код којих долази до АЗС. Ипак, коморбидитете не треба посматрати изоловано, већ као део сложеног профила ризика који укључује животну доб, претходно здравствено стање и тежину акутне болести.

6.4.1 Кардиоваскуларни коморбидитети

Кардиоваскуларни коморбидитети били су најзаступљенија група придружених обољења код COVID-19 пацијената са АЗС. У укупној популацији пацијената са АЗС најчешће је била заступљена артеријска хипертензија (80,2%), затим поремећаји срчаног ритма (43,0%) и конгестивна срчана слабост (40,2%), док су валвуларне болести срца регистроване код 22,9%, а претходни инфаркт миокарда код 18,2% пацијената. У компаративној анализи пацијената лечених у ЈИЛ, сви испитивани кардиоваскуларни коморбидитети били су статистички значајно чешћи код пацијената са АЗС него код пацијената контролне групе. Највећа разлика утврђена је за хипертензију (83,3% према 38,0%; $p < 0,001$), а значајне разлике забележене су и за поремећаје срчаног ритма (42,1% према 17,6%; $p < 0,001$), конгестивну срчану слабост (30,7% према 2,8%; $p < 0,001$), валвуларне болести срца (23,7% према 4,6%; $p < 0,001$) и претходни инфаркт миокарда (17,5% према 3,7%; $p = 0,001$).

Иако су сви наведени кардиоваскуларни коморбидитети били значајно чешћи код пацијената са АЗС у униваријантним поређењима, само је хипертензија задржала независну статистичку значајност након прилагођавања за остале коморбидитете. Њено присуство било је повезано са више од шест пута већим шансама за настанак АЗС (OR=6,18; 95% CI 1,88–20,32; p=0,003), док валвуларна болест срца, поремећаји срчаног ритма, претходни инфаркт миокарда и конгестивна срчана слабост нису задржали независну значајност. Ова повезаност потврђена је и у једном од финалних мултиваријантних модела у којем је артеријска хипертензија била независно повезана са приближно четири пута већим шансама за настанак АЗС (OR=3,95; 95% CI 1,26–12,43; p=0,019), али не и у рестриктивнијем финалном моделу (OR=2,97; 95% CI 0,54–16,43; p=0,213).

Висока заступљеност кардиоваскуларних коморбидитета код Ковид пацијената са интрахоспиталним АЗС описана је и у другим кохортама (90, 91, 93, 169). То подржава значај претходног кардиоваскуларног оптерећења, али не доказује независан ефекат сваког појединачног обољења.

Ови налази потврђени су и у великим систематским прегледима и метаанализама. У метаанализи која је обухватила 65.484 Ковид пацијента, постојеће кардиоваскуларне болести, артеријска хипертензија и конгестивна срчана слабост биле су повезане са значајно већим ризиком смртог исхода (170). Друга метаанализа, која је обухватила 34 студије и више од 19.000 пацијената, показала је да су претходно постојеће кардиоваскуларне болести биле повезане са приближно четири пута већим шансама за тежак клинички исход, док је код пацијената са хипертензијом ризик тешког исхода био око 2,6 пута већи (171). Значај појединачних кардиоваскуларних обољења додатно потврђује метаанализа у којој су хипертензија, срчана слабост, поремећаји срчаног ритма и коронарна болест били значајно повезани са смртошћу Ковид пацијената, док су хипертензија, аритмије и кардиоваскуларне болести биле повезане и са већом вероватноћом пријема у ЈИЛ (172). Ови подаци су у складу са нашим налазима и додатно указују на значај претходног кардиоваскуларног оптерећења код пацијената са тешким и критичним обликом Ковида.

Претходно кардиоваскуларно обољење може ограничити способност компензације хипоксемије, системске инфламације и хемодинамске нестабилности. Током тешке SARS-CoV-2 инфекције томе се придружују оштећење миокарда, аритмије, тромботичке компликације и поремећаји циркулације (13, 169, 173-175).

У целини, наши резултати показују да је претходно кардиоваскуларно оптерећење било значајно израженије код Ковид пацијената који су доживели АЗС. Иако су сви испитивани кардиоваскуларни коморбидитети били чешћи код пацијената са АЗС, артеријска хипертензија се издвојила као најдоследније повезан кардиоваскуларни фактор, задржавајући статистичку значајност у моделу коморбидитета и једном од финалних мултиваријантних модела. Губитак статистичке значајности у рестриктивнијем финалном моделу указује, међутим, да њен утицај треба тумачити у контексту других фактора који заједно одређују ризик за настанак АЗС.

6.4.2 Респираторни коморбидитети

Од хроничних респираторних обољења, у укупној популацији Ковид пацијената са АЗС хронична опструктивна болест плућа (ХОБП) је била присутна код 17,6%, а бронхијална астма код 13,9% пацијената. У популацији леченој у ЈИЛ, бронхијална астма је била статистички значајно чешћа код пацијената са АЗС у односу на пацијенте контролне групе (13,2% према 3,7%; $p=0,012$). ХОБП је такође била приближно двоструко чешћа код пацијената са АЗС (15,8% према 7,4%), али је добијена разлика била непосредно изнад границе статистичке значајности ($p=0,052$).

Литературни подаци о бронхијалној астми нису уједначени: велике метаанализе углавном нису показале повећан ризик од механичке вентилације или смртог исхода, док новији подаци указују да ризик може зависити од тежине, контроле и фенотипа астме (176-178). Због тога већу учесталост астме у нашој групи са АЗС треба тумачити опрезно.

Однос бронхијалне астме и SARS-CoV-2 инфекције додатно је условљен карактеристикама инфламаторног одговора у дисајним путевима. Показано је да IL-13, један од кључних медијатора типа 2 инфламације, смањује експресију ACE2, а повећава експресију TMPRSS2 у епителним ћелијама дисајних путева, што

указује на могућност да различити инфламаторни фенотипови астме на различит начин утичу на интеракцију SARS-CoV-2 са респираторним епителом (178). Поред тога, велика национална кохортна студија из Шкотске показала је да су неповољнији исходи COVID-19 били израженији код пацијената са тежом и лошије контролисаном астмом, посебно код оних који су у периоду пре инфекције захтевали поновљене терапијске курсеве системских кортикостероида (179).

Статистички значајно већа учесталост бронхијалне астме код пацијената са АЗС у нашем истраживању стога представља занимљив налаз, али га треба тумачити опрезно. Исход нашег истраживања није био тежина SARS-CoV-2 инфекције или морталитет уопште, већ настанак АЗС, што може делимично објаснити разлику у односу на резултате претходних истраживања. Поред тога, релативно мали број пацијената са бронхијалном астмом ограничава могућност доношења чврстих закључака о њеној независној улози. Ипак, имајући у виду да тежина и степен контроле астме могу утицати на респираторну резерву и ток SARS-CoV-2 инфекције, већа учесталост астме код пацијената са АЗС у нашем истраживању указује на потребу за даљим испитивањем ове повезаности.

За ХОБП, са друге стране, литературни подаци убедљивије указују на повезаност са тежим током SARS-CoV-2 инфекције и неповољнијим исходом. У нашем истраживању ХОБП је била готово двоструко чешћа код пацијената са АЗС него код пацијената контролне групе (15,8% према 7,4%), иако разлика није достигла статистичку значајност ($p=0,052$). У анализи 500 одраслих пацијената са АЗС, Вога је показао да су коморбидитети, укључујући ХОБП, били повезани са нижом учесталошћу ROSC-а и већом смртношћу (180).

Повезаност ХОБП са неповољнијим током COVID-19 потврђена је у више систематских прегледа и метаанализа. Gülsen и сар. су у анализи 53 студије са 658.073 пацијента показали да је ХОБП била значајно чешћа код пацијената са тешким обликом болести, при чему је њено присуство било повезано са више него двоструко већом вероватноћом тешког клиничког тока ($OR=2,58$; 95% CI 1,99–3,34; $p<0,001$) (181). У метаанализи Gerayeli и сар., која је обухватила 59 студија, ХОБП је била повезана са већом вероватноћом хоспитализације ($OR=4,23$; 95% CI 3,65–4,90), пријема у ЈИЛ ($OR=1,35$; 95% CI 1,02–1,78) и смртог исхода ($OR=2,47$; 95%

CI 2,18–2,79) (182). Додатно, метаанализа Хiao и сар., заснована на прилагођеним проценама ефекта из 18 студија са 26.075 пацијената, показала је да је претходно постојећа ХОБП независно повезана са неповољним исходима SARS-CoV-2 инфекције (збирна процена ефекта=1,53; 95% CI 1,29–1,80) (183).

Неповољан утицај ХОБП на ток SARS-CoV-2 инфекције може се делимично објаснити претходно нарушеном плућном функцијом и смањеном респираторном резервом. Код ових пацијената, развој вирусне пнеумоније, поремећаја односа вентилације и перфузије и хипоксемије може довести до бржег исцрпљивања компензационих механизма и веће потребе за респираторном подршком. Истовремено, хронична инфламација дисајних путева и честе придружене кардиоваскуларне болести могу додатно допринети неповољном клиничком току. Наведени механизми пружају могуће објашњење због чега је ХОБП у досадашњим истраживањима доследније повезана са тешким облицима COVID-19 и већим морталитетом него бронхијална астма.

У целини, наши резултати показују различит образац повезаности два најчешће анализирана хронична респираторна коморбидитета са настанком АЗС. Бронхијална астма била је статистички значајно чешћа код пацијената са АЗС, али ограничен број пацијената и неједнозначни литературни подаци захтевају опрез при тумачењу овог налаза. ХОБП је била готово двоструко чешћа код пацијената са АЗС, али разлика није достигла статистичку значајност. Стога се ни једно од ова два обољења, на основу резултата нашег истраживања, не може поуздано издвојити као независан фактор повезан са настанком АЗС.

6.4.3 Цереброваскуларни коморбидитети

Цереброваскуларне болести биле су присутне код 28,8% укупне популације Ковид пацијената који су доживели АЗС. У компаративној анализи пацијената лечених у ЈИЛ, њихова учесталост била је статистички значајно већа код пацијената са АЗС у односу на пацијенте контролне групе (15,8% према 2,8%; $p=0,001$). Значај овог налаза додатно је потврђен мултиваријантном логистичком регресионом анализом, у којој су се цереброваскуларне болести издвојиле као статистички значајан предиктор настанка АЗС ($B=3,13$; $p=0,016$).

Наши резултати су у складу са литературом која указује да су претходно постојеће цереброваскуларне болести повезане са тежим током и неповољнијим исходом Ковид инфекције (165). Patel и сар. су у метаанализи показали да су, и након контроле утицаја животне доби, цереброваскуларне болести биле повезане са већом вероватноћом пријема у ЈИЛ (OR=1,82; 95% CI 1,25–2,69), механичке вентилације (OR=1,33; 95% CI 1,09–1,63) и смртог исхода (OR=1,42; 95% CI 1,14–1,77) (184). Слично томе, Pranata и сар. су утврдили приближно двоструко већи ризик неповољног исхода (RR=2,04; 95% CI 1,43–2,91) и смртности (RR=2,38; 95% CI 1,92–2,96) код пацијената са цереброваскуларним болестима (185). Ови налази подржавају значај цереброваскуларних коморбидитета као показатеља неповољнијег клиничког профила код Ковид пацијената.

Могуће објашњење овакве повезаности лежи у смањеној физиолошкој и функционалној резерви пацијената са претходним цереброваскуларним обољењима, код којих су често истовремено присутни и други кардиоваскуларни и метаболички фактори ризика. Тешка хипоксемија, системска инфламација, ендотелна дисфункција, протромботско стање и хемодинамска нестабилност током SARS-CoV-2 инфекције могу додатно угрозити церебралну и системску перфузију и допринети клиничкој декомпензацији. У целини, већа учесталост цереброваскуларних болести код пацијената са АЗС, као и њихова статистичка значајност у мултиваријантној анализи, указују на њихов потенцијални значај у процени ризика за настанак АЗС. Овај налаз је у складу са литературним подацима који претходно постојеће цереброваскуларне болести повезују са тежим током и неповољнијим исходом SARS-CoV-2 инфекције.

6.4.4 Метаболички коморбидитети

Од метаболичких коморбидитета, у укупној популацији Ковид пацијената са АЗС хиперлипидемија је била присутна код 40,6%, а дијабетес мелитус код 37,2% пацијената. У компаративној анализи пацијената лечених у ЈИЛ, хиперлипидемија је била статистички значајно чешћа код пацијената са АЗС у односу на пацијенте контролне групе (42,1% према 25,9%; $p=0,011$). Насупрот томе, дијабетес мелитус је такође био чешће заступљен код пацијената са АЗС (36,0% према 24,1%), али разлика није достигла статистичку значајност ($p=0,054$). Ови резултати указују на

различит значај појединачних метаболичких коморбидитета у испитиваној популацији.

Метаанализе такође повезују дислипидемију са тежим обликом COVID-19 и већим ризиком смртог исхода (186, 187). Могуће објашњење повезаности хиперлипидемије са тежим током SARS-CoV-2 инфекције може се тражити у поремећајима липидног метаболизма и њиховој повезаности са ендотелном дисфункцијом, инфламаторним одговором и васкуларним оштећењем. Поред тога, холестерол има значајну улогу у организацији липидних рафтова ћелијске мембране, у којима се налазе ACE2 и други молекули укључени у везивање и улазак SARS-CoV-2 у ћелију. Промене у садржају и расподели холестерола у ћелијским мембранама стога би могле утицати на интеракцију вируса са ћелијом домаћина. Истовремено, тежи облици COVID-19 праћени су израженим променама липидног профила, нарочито снижењем HDL-C и LDL-C и поремећајем метаболизма триглицерида, што указује на сложен и двосмеран однос између метаболизма липида и тежине SARS-CoV-2 инфекције (188, 189).

Хиперлипидемија се у нашем истраживању издвојила као фактор повезан са настанком АЗС (OR=4,30; $p=0,003$). Метаанализе такође повезују дислипидемију са тежим обликом COVID-19 и већим ризиком смртог исхода (165, 190-192).

У систематском прегледу и метаанализи Shang и сар., која је обухватила 76 студија и 31.067 пацијената, дијабетес је био повезан са више него двоструко већим шансама за развој тешког облика COVID-19 (OR=2,38; 95% CI 2,05–2,78) и смртог исхода (OR=2,21; 95% CI 1,83–2,66) (190). Ови налази потврђују неповољан прогностички значај дијабетеса у току SARS-CoV-2 инфекције, али не доказују да дијабетес сам по себи представља независан фактор ризика за настанак АЗС.

Могућа повезаност дијабетеса са тежим током SARS-CoV-2 инфекције заснива се на више међусобно повезаних механизма. Хронична и акутна хипергликемија могу нарушити урођени и адаптивни имунски одговор, појачати оксидативни стрес, инфламацију и ендотелну дисфункцију, док протромботичко стање код дијабетеса може додатно повећати ризик од микроваскуларног оштећења и тромбоемболијских компликација (191). Експериментални подаци такође указују

да повишене концентрације глукозе могу појачати репликацију SARS-CoV-2 и проинфламаторни одговор посредством HIF-1 α /гликолитичког пута (192).

6.4.5 Остала придружена обољења

У нашем истраживању хронична бубрежна инсуфицијенција била је присутна код 12,4% Ковид пацијената са АЗС. У компаративној анализи пацијената лечених у ЈИЛ, била је више од четири пута чешћа код пацијената са АЗС него у контролној групи (12,3% према 2,8%; $p=0,008$), што указује на значај претходно нарушене бубрежне функције у њиховом коморбидном профилу.

Овај налаз је у складу са литературом, према којој је хронична бубрежна болест повезана са тежим током SARS-CoV-2 инфекције и већим морталитетом (165). У метаанализи 42 студије њено присуство било је повезано са већим шансама за развој тешког облика болести (OR=2,31; 95% CI 1,64–3,24) и смртни исход (OR=5,11; 95% CI 3,36–7,77), док су Саи и сар. такође показали значајно повећан ризик смртности код Ковид пацијената са хроничном бубрежном болешћу (OR=5,81; 95% CI 3,78–8,94) (193, 194).

Неповољан утицај хроничне бубрежне болести може се објаснити смањеном функционалном резервом бубрега, хроничном инфламацијом, поремећајима имунског одговора и ендотелном дисфункцијом. Током тешке SARS-CoV-2 инфекције, хипоксемија, хемодинамска нестабилност и микроваскуларна тромбоза могу додатно нарушити бубрежну функцију, што код пацијената са већ смањеном резервом може брже довести до електролитних и ацидобазних поремећаја и дисфункције других органских система (67, 195, 196).

Иако хронична бубрежна инсуфицијенција у нашем истраживању није задржала независну повезаност са настанком АЗС у мултиваријантној анализи, њена значајно већа учесталост код пацијената са АЗС указује да представља важну компоненту њиховог неповољнијег коморбидног профила.

Малигна обољења била су присутна код 8,7%, а имуносупресивне болести код 7,7% укупне популације Ковид пацијената са АЗС. У компаративној анализи пацијената лечених у ЈИЛ, малигна обољења су регистрована код 3,5% пацијената са АЗС, док их у контролној групи није било ($p=0,049$). Насупрот томе, имуносупресивне

болести биле су готово подједнако заступљене у обе групе (1,8% према 1,9%; $p=0,956$).

Неповољан утицај малигних обољења на ток SARS-CoV-2 инфекције потврђен је у бројним истраживањима. У метаанализи 109 студија код Ковид пацијената са малигнитетом учесталост тешког облика болести износила је 34%, а смртност 20% (197). Код критично оболелих пацијената ризик је био још израженији: у метаанализи 28 студија смртност пацијената са малигнитетом лечених у ЈИЛ износила је 60,2%, а шансе за смртни исход биле су готово двоструко веће него код пацијената без малигног обољења ($OR=1,92$; 95% CI 1,60–2,32) (198).

За разлику од малигнитета, у нашем истраживању није показана повезаност имуносупресивних болести са настанком АЗС. Литература указује да ризик код имуносупримираних пацијената зависи од основног узрока имуносупресије. У метаанализи 99 студија највећи ризик неповољног исхода забележен је код пацијената са трансплантираним солидним органима ($OR=2,12$) и малигним обољењима ($OR=2,02$), док је био мање изражен код реуматолошких обољења и HIV инфекције (199).

Могућа повезаност малигних обољења са тежим током COVID-19 може се објаснити нарушеним хуморалним и ћелијским имунским одговором услед саме болести и антинеопластичне терапије, као и смањеном физиолошком резервом. Код изражене имуносупресије описани су продужена вирусна репликација и перзистенција вируса, што може допринети прогресији (200-202). Ипак, због хетерогености ове популације и малог броја пацијената са малигнитетом у нашем истраживању, уочену повезаност са АЗС треба тумачити опрезно.

Сагледавањем свих испитиваних коморбидитета, пацијенти са АЗС имали су веће оптерећење придруженим обољењима у односу на контролну групу. Иако је више појединачних коморбидитета било значајно чешће код пацијената са АЗС, њихова повезаност са настанком АЗС није била доследна након прилагођавања за друге релевантне факторе. У појединим мултиваријантним моделима издвојиле су се артеријска хипертензија, цереброваскуларне болести и хиперлипидемија, док остала придружена обољења нису задржала независну статистичку повезаност. Ови налази указују да ризик од АЗС код Ковид пацијената вероватно одражава

сложено међудејство коморбидитета, животне доби, физиолошке резерве и тежине акутне SARS-CoV-2 инфекције, због чега коморбидни профил треба посматрати у оквиру свеобухватне процене клиничке угрожености.

6.5 КОМПЛИКАЦИЈЕ SARS-CoV-2 ИНФЕКЦИЈЕ ТОКОМ БОЛНИЧКОГ ЛЕЧЕЊА ИСПИТИВАНИХ ПАЦИЈЕНАТА

У нашем истраживању, код Ковид пацијената код којих је током болничког лечења наступио АЗС, забележена је веома висока учесталост бројних тешких компликација, које су обухватале како прогресивно респираторно погоршање, тако и екстрапулмоналне поремећаје са захватањем више органских система. Међу забележеним компликацијама најзаступљеније су биле респираторне компликације. Пнеумонија је дијагностикована код 99,4% пацијената, од којих је тешка форма била присутна код 82,7%, док су ARDS и респираторна инсуфицијенција забележени код 95,0% и 90,7% пацијената. Тешка форма ARDS-а је била присутна код готово три четвртине свих испитиваних Ковид пацијената са АЗС у нашој студији (72,4%).

Истовремено је забележена висока учесталост екстрапулмоналних компликација: АКИ (48,6%), поремећаји коагулације (37,2%), сепса, септични шок или MODS (33,7%), хипотензија (29,1%), акутна хепатична инсуфицијенција (21,1%), DIC (15,5%) и плућна тромбоемболија (9,3%). Овакав спектар компликација указује да је АЗС код значајног броја пацијената настајао у условима мултиорганске дисфункције.

Разлике у учесталости и тежини компликација додатно су потврђене компаративном анализом Ковид пацијената са и без АЗС лечених у ЈИЛ. Респираторна инсуфицијенција била је присутна код 99,1% пацијената са АЗС у поређењу са 54,6% у контролној групи ($p < 0,001$), док је тешка пнеумонија забележена код 93,0% према 73,1% ($p < 0,001$). Посебно изражена разлика утврђена је у тежини ARDS-а, при чему је тешка форма ARDS-а била присутна код 87,7% пацијената са АЗС, у односу на 42,6% у контролној групи. Значајно већа учесталост код пацијената са АЗС забележена је и за хипотензију (50,0% према 30,6%; $p = 0,003$), АКИ (63,2% према 6,5%; $p < 0,001$), акутну хепатичну инсуфицијенцију (23,7% према

0%; $p < 0,001$), интракранијалну хеморагију (5,3% према 0%; $p = 0,016$) и DIC (17,5% према 0%; $p < 0,001$). Насупрот томе, учесталост сепсе, септичног шока или MODS-а, као и поремећаја коагулације посматраних као шира категорија, није се статистички значајно разликовала између група.

Ови резултати указују да је АЗС био израженије повезан са тежином респираторне и мултиорганске дисфункције него са самим присуством појединачних дијагностичких категорија компликација.

6.5.1 Респираторне компликације

Доминантност респираторних компликација у нашем истраживању у складу је са познатим патофизиолошким механизмима SARS-CoV-2 инфекције. Прогресија Ковид пнеумоније праћена је оштећењем алвеоларног епитела и капиларног ендотела, повећаном пропустљивошћу алвеолокапиларне мембране, едемом и дифузним алвеоларним оштећењем. Последице настају поремећај вентилационо-перфузионог односа, повећан интрапулмонални шант, смањена комплијанса плућа и прогресивно нарушавање размене гасова, што у најтежим облицима доводи до тешке хипоксемије и ARDS-а (58, 59, 62). Поред алвеоларног оштећења, значајну улогу има и плућна васкуларна компонента. Ackermann и сар. су показали ендотелно оштећење и тромбозу плућне микроциркулације, што додатно нарушава перфузију и доприноси хипоксемији (203).

Наши резултати су у складу са налазима претходних истраживања интрахоспиталног АЗС код Ковид пацијената. Roedl и сар. су код критично оболелих Ковид пацијената који су доживели АЗС показали високу учесталост ARDS-а и тешке респираторне дисфункције (150, 164). Shah и сар. су показали да су ARDS и тешка респираторна инсуфицијенција доминирали код пацијената са интрахоспиталним АЗС, док су Wu и сар. повезали ARDS са тежим током болести и смртним исходом (93, 204).

У нашем истраживању, улога респираторне дисфункције у настанку АЗС додатно је потврђена мултиваријантном логистичком регресионом анализом. Након истовременог прилагођавања за друге факторе укључене у модел, респираторна инсуфицијенција остала је независно повезана са АЗС ($OR = 265,31$; 95% CI 13,89–

5069,1; $p < 0,001$), док је тешки ARDS, у поређењу са благим обликом, такође био независно повезан са АЗС ($OR = 20,67$; 95% CI 1,50–284,84; $p = 0,024$). Изузетно висока вредност OR (Odds Ratio) за респираторну инсуфицијенцију, праћена веома широким интервалом поверења, захтева опрез при процени величине ове повезаности, посебно имајући у виду готово универзално присуство респираторне инсуфицијенције у групи са АЗС. Истовремено, задржавање статистичке значајности након прилагођавања за друге факторе указује на снажну независну повезаност тешке респираторне дисфункције са настанком АЗС.

Неочекиван налаз представљала је значајно нижа респираторна фреквенција код пацијената код којих је наступио АЗС [16,0 (14,8–22,2) према 21,0 (18,0–26,0) удисаја/min; $p < 0,001$], иако су код њих истовремено били израженији респираторна инсуфицијенција и ARDS. Код критично оболелих, нарочито механички вентилисаних пацијената, респираторна фреквенција зависи не само од тежине респираторног поремећаја већ и од респираторног нагона, режима механичке вентилације, као и примене седације и аналгезије, које могу смањити спонтани респираторни напор (205–207). С обзиром на то да је инвазивна механичка вентилација била знатно чешћа код пацијената са АЗС, нижа респираторна фреквенција не треба да се тумачи као показатељ лакшег респираторног поремећаја. Иако је задржала независну статистичку повезаност са настанком АЗС у мултиваријантном моделу ($OR = 0,85$; 95% CI 0,78–0,93; $p < 0,001$), овај налаз треба тумачити у контексту начина респираторне подршке и тежине клиничког стања.

6.5.2 Кардиоваскуларне и хемодинамске компликације

Хипотензија је у нашем истраживању била значајно чешћа код пацијената са АЗС него у контролној групи (50,0% према 30,6%; $p = 0,003$), али у мултиваријантном моделу није задржала независну повезаност са настанком АЗС ($OR = 1,13$; 95% CI 0,46–2,76; $p = 0,795$). Овај налаз указује да је хипотензија пре представљала манифестацију укупне тежине болести и хемодинамске декомпензације него независан фактор повезан са АЗС.

Непосредно пре настанка АЗС пацијенти су показивали изражену хемодинамску нестабилност, а вазопресорну терапију примало је 22,6% пацијената. У компаративној анализи пацијената лечених у ЈИЛ, срчана фреквенција била је

значајно виша код пацијената са АЗС [99,5 (80,0–112,0) према 81,0 (66,0–90,0) откуцаја/min; $p<0,001$], док су систолни и дијастолни артеријски притисак били значајно нижи [100,0 (80,0–136,2) према 130,0 (100,0–150,0) mmHg; $p<0,001$ и 55,0 (40,0–80,0) према 70,0 (60,0–80,0) mmHg; $p<0,001$]. Ова комбинација тахикардије и хипотензије одражавала је израженију хемодинамску нестабилност код пацијената код којих је касније наступио АЗС. Ови налази су у складу са познатим кардиоваскуларним манифестацијама тешке SARS-CoV-2 инфекције, које укључују миокардно оштећење, ендотелну и микроваскуларну дисфункцију, аритмије, срчану инсуфицијенцију и дисфункцију десне коморе (208, 209).

Посебан значај у нашим резултатима имала је срчана фреквенција, која је и након прилагођавања за друге клиничке и физиолошке параметре задржала независну повезаност са настанком АЗС (OR=1,05; 95% CI 1,03–1,08; $p<0,001$). Ово је у складу са налазима Hansen и сар., који су показали прогресивно повећање ризика од интрахоспиталног АЗС са порастом срчане фреквенције и снижавањем артеријског притиска, као и са резултатима Jin и сар., код којих је тахикардија била повезана са већом смртношћу и потребом за механичком вентилацијом код Ковид пацијената (210, 211).

Насупрот томе, систолни артеријски притисак (OR=0,99; 95% CI 0,96–1,02; $p=0,452$), као ни дијастолни артеријски притисак (OR=0,99; 95% CI 0,95–1,04; $p=0,785$), није показао независну повезаност са настанком АЗС. Слично томе, Murzabekov и сар. су показали да систолни притисак на пријему није био независно повезан са пријемом у ЈИЛ нити са интрахоспиталним морталитетом, док су респираторна фреквенција и степен хипоксемије имали већи прогностички значај (212). Ипак, хипотензија остаје важан клинички знак физиолошког погоршања, што потврђују и студије Hansen и сар. и Andersen и сар. (210, 213).

Литературни подаци показују да су израженији облици циркулаторне дисфункције, као што су шок, потреба за вазопресорима и вентрикуларна дисфункција, јасније повезани са неповољним исходом. Не и сар. су показали независну повезаност шока са интрахоспиталним морталитетом, док су Cárdenas-Marín и сар. утврдили већу смртност код пацијената којима је била неопходна вазопресорна подршка (214, 215). Jozwiak и сар. су код критично оболелих Ковид пацијената показали да су

дилатација и дисфункција десне коморе и акутно *cor pulmonale* били повезани са већим морталитетом (216).

У нашем истраживању примена вазопресора није била независно повезана са настанком АЗС (OR=2,58; 95% CI 0,59–11,34; $p=0,209$). Иако је у литератури потреба за вазопресорском подршком повезана са већим морталитетом критично оболелих Ковид пацијената, овај налаз указује да вазопресоре треба посматрати пре као маркер узнатредовале циркулаторне дисфункције и укупне тежине болести него као самосталан фактор повезан са АЗС (217).

У целини, наши резултати указују да су тахикардија, хипотензија и потреба за вазопресорима маркери хемодинамске нестабилности код критично оболелих Ковид пацијената. Од ових параметара, једино је срчана фреквенција задржала независну повезаност са настанком АЗС, док су хипотензија и вазопресорска подршка вероватније одражавале тежину шире хемодинамске и мултиорганске дисфункције.

6.5.3 Сепса, септични шок и мултиорганска дисфункција

Сепса, септични шок и мултиорганска дисфункција (MODS) били су присутни у нашој студији код 33,7% свих Ковид пацијената код којих је наступио АЗС. У компаративној анализи пацијената лечених у ЈИЛ, ова стања била су нешто чешће заступљена код пацијената са АЗС у односу на пацијенте контролне групе (38,6% према 31,5%), али утврђена разлика није достигла статистичку значајност ($p=0,267$). Овај налаз указује да присуство сепсе, септичног шока и MODS-а, посматраних као јединствена категорија, у испитиваној популацији није било статистички значајно повезано са присуством АЗС. Ипак, њихова висока учесталост код пацијената са АЗС указује да су ова стања била важан део клиничке слике узнатредовале системске и мултиорганске дисфункције која је претходила настанку АЗС.

Патофизиологија сепсе заснива се на поремећеном одговору домаћина на инфекцију, са активацијом инфламаторних, имунолошких, ендотелних и коагулационих механизма који доводе до поремећаја макро- и микроциркулације и прогресивне органске дисфункције. Слични механизми присутни су и у тешком Ковиду, где неконтролисана активација урођеног имунског одговора, ендотелно

оштећење, активација комплемента и коагулације, као и поремећаји имунског одговора, могу довести до клиничке слике вирусне сепсе са респираторном, циркулаторном, бубрежном, хепатичном и хематолошком дисфункцијом (9, 10).

Подаци из других истраживања такође указују на значај сепсе и мултиорганске дисфункције код интрахоспиталног АЗС код Ковид пацијената. У анализи регистра Get With The Guidelines–Resuscitation, која је обухватила 24.915 пацијената са интрахоспиталним АЗС, код Ковид пацијената су чешће биле присутне сепса, пнеумонија, респираторна инсуфицијенција, као и потреба за механичком вентилацијом и вазопресорном подршком, уз ниже стопе ROSC и преживљавања до отпуста (218). Сличне налазе описали су Roedl и сар. (150). Ови подаци указују да се АЗС код критично оболелих Ковид пацијената често јавља у контексту тешке респираторне, циркулаторне и мултиорганске дисфункције.

Насупрот томе, значај степена органске дисфункције додатно је показан мултиваријантном анализом скоринг система, у којој је виши SOFA скор остао независно повезан са АЗС (OR=6,17; 95% CI 1,04–36,70; p=0,046). Овај налаз је значајан јер SOFA скор интегрише дисфункцију више виталних органских система и одражава укупну тежину органског оштећења. Наши резултати стога указују да је настанак АЗС био у већој мери повезан са тежином и степеном органске дисфункције него са присуством сепсе или MODS-а као дијагностичких категорија.

Истовремено, код великог броја пацијената регистрован је поремећај стања свести: 42,7% било је сомнолентно, 7,7% у коми, 25,4% седирано, док је свест била очувана код 24,1% пацијената.

Поремећај свести код критично оболелих Ковид пацијената може бити последица тешке хипоксемије, системске инфламације, сепсе, хипоперфузије и метаболичких поремећаја у оквиру мултиорганске дисфункције. Неуролошке манифестације, укључујући поремећај свести, чешће су описане код тежих облика Ковид инфекције (69, 219). Код механички вентилираних пацијената процена стања свести додатно је условљена применом седације. Стога високу учесталост поремећаја свести у нашој популацији треба посматрати као део комплексног клиничког погоршања које је претходило АЗС.

6.5.4 Акутно оштећење бубрега (Acute Kidney Injury - AKI)

У нашој студији акутно оштећење бубрега било је једно од најизраженијих обележја пацијената са АЗС: у ЈИЛ је било присутно код 63,2% пацијената са АЗС и 6,5% контролне групе. AKI је задржао независну повезаност са настанком АЗС и у финалном мултиваријантном моделу, што указује на његов посебан значај као маркера тешке системске декомпензације.

AKI код тешког COVID-19 има мултифакторску основу, укључујући хемодинамску нестабилност, системску инфламацију, ендотелно и микроваскуларно оштећење, хипоксију и нефротоксичне утицаје. Због тога његово присуство често одражава ширину мултиорганске дисфункције, а не изоловано бубрежно обољење (67, 81, 220).

Посебан значај има узајамна интеракција плућне и бубрежне дисфункције код критично оболелих пацијената. Код тешког ARDS-а, хипоксемија, хемодинамски поремећаји и механичка вентилација позитивним притиском могу допринети смањењу бубрежне перфузије и развоју AKI. Са друге стране, AKI, услед задржавања течности, волумног оптерећења и развоја ацидобазних и електролитних поремећаја, може додатно погоршати плућну и кардиоваскуларну функцију. Ова узајамна интеракција плућне и бубрежне дисфункције (*lung–kidney crosstalk*) може довести до међусобног потенцирања органског оштећења и прогресије мултиорганске дисфункције (221).

Наши резултати су у складу са литературом која указује на високу учесталост AKI код Ковид пацијената, посебно код критично оболелих и механички вентилираних, као и на његову повезаност са неповољним исходом (222).

Посебан значај нашег истраживања показује мултиваријантна логистичка регресиона анализа, у којој је AKI, након прилагођавања за друге факторе укључене у модел, остало независно повезано са АЗС (OR=24,50; 95% CI 7,52–80,08; $p<0,001$). AKI није представљало само једну од компликација критичне болести, већ се издвојило као једна од компликација са најизраженијом повезаношћу са настанком АЗС у нашој популацији. AKI истовремено одражава унапредовалу системску и хемодинамску дисфункцију и, преко поремећаја волумног,

ацидобазног и електролитног статуса, може додатно погоршати кардиоваскуларну стабилност и повећати склоност ка декомпензацији.

6.5.5 Акутна хепатична дисфункција

Акутна хепатична дисфункција представљала је значајну екстрапулмоналну компликацију у нашем истраживању и један од показатеља тежине системског обољења. У нашој студији била је присутна код 21,1% свих Ковид пацијената код којих је наступио АЗС. У компаративној анализи пацијената лечених у ЈИЛ, разлика између група била је посебно изражена: акутна хепатична дисфункција била је присутна код 23,7% пацијената са АЗС, док није регистрована ни код једног пацијента контролне групе ($p < 0,001$). Овакав налаз указује да је поремећај функције јетре код пацијената са АЗС био део знатно тежег системског и мултиорганског оштећења.

Поред могућег директног дејства SARS-CoV-2 на хепатобилијарни систем, чији значај није у потпуности разјашњен, оштећењу јетре код критично оболелих Ковид пацијената доприносе пре свега системски механизми (14, 223, 224).

Акутна хепатична дисфункција код критично оболелих Ковид пацијената највероватније има мултифакторску основу, у којој се преплићу системска инфламација, хипоксија, хемодинамска нестабилност, лекови и дисфункција других органа (223).

Подаци из литературе потврђују повезаност оштећења јетре са тежином SARS-CoV-2 инфекције и неповољним исходом. Акутна хепатична дисфункција била је повезана са већом вероватноћом смртог исхода ($OR=2,72$; 95% CI 1,18–6,27), што подржава став да код тешке SARS-CoV-2 инфекције често представља компоненту ширег системског и мултиорганског оштећења, а не искључиво последицу примарне болести јетре (225).

У нашем истраживању акутна хепатична дисфункција била је значајно чешћа код пацијената са АЗС (23,7% према 0%; $p < 0,001$). Међутим, потпуно одсуство ове компликације у контролној групи довело је до сепарације података и нестабилне процене OR, па његову нумеричку вредност није оправдано тумачити као поуздан

показатељ јачине независне повезаности. Већи значај има сама изражена разлика у учесталости између група.

Ови резултати указују да је акутна хепатична дисфункција код пацијената са АЗС пре представљала обележје узнапредовале системске и мултиорганске декомпензације, вероватно у оквиру удруженог деловања хипоксемије, циркулаторне дисфункције, системске инфламације и сепсе, него изолован фактор повезан са настанком АЗС.

6.5.6 Коагулопатија, DIC и тромбоемболијске компликације

Поремећаји хемостазе представљају једну од карактеристичних системских манифестација тешке SARS-CoV-2 инфекције. У нашем истраживању, поремећаји коагулације били су присутни код 37,2% пацијената са АЗС, DIC код 15,5%, а плућна тромбоемболија код 9,3%.

У компаративној анализи пацијената лечених у ЈИЛ, учесталост поремећаја коагулације није се значајно разликовала између пацијената са и без АЗС (35,1% према 36,1%; $p=0,874$). Насупрот томе, DIC је регистрован код 17,5% пацијената са АЗС, док у контролној групи није забележен ниједан случај ($p<0,001$). Ови резултати указују да опште коагулационе абнормалности нису биле специфично повезане са АЗС, док је DIC био карактеристичан за пацијенте са тежом органском дисфункцијом.

Патофизиолошку основу Ковид коагулопатије чини удружена активација инфламаторног, имунског, ендотелног и коагулационог система. Оштећење ендотела, активација тромбоцита, комплемента и коагулације, уз слабљење антикоагулантних и фибринолитичких механизма, стварају протромботично стање познато као тромбоинфламација или имунотромбоза, које погодује микро- и макроваскуларној тромбози (7, 9, 12, 226).

Са генерализованом активацијом коагулације може доћи до развоја DIC-а, као узнапредовалог системског поремећаја хемостазе. Прекомерно стварање тромбина и фибрина доводи до микроваскуларне тромбозе и потрошње тромбоцита и фактора коагулације, па се истовремено могу јавити тромботичке и хеморагијске

манифестације. Последишно долази до погоршања ткивне перфузије, органске дисфункције и ризика од крварења (227).

Поред микроваскуларне тромбозе и DIC-а, венске тромбоемболијске компликације представљају важну манифестацију тешке SARS-CoV-2 инфекције. У нашем истраживању плућна тромбоемболија регистрована је код 9,3% свих пацијената код којих је наступио АЗС.

Подаци из литературе подржавају значај тешких поремећаја хемостазе у неповољном току SARS-CoV-2 инфекције. Tang и сар. су показали да су изражене абнормалности коагулационих параметара биле повезане са неповољним исходом, при чему се DIC током хоспитализације развио код 71,4% преминулих, у поређењу са свега 0,6% преживелих пацијената (227). Ови подаци су значајни и за тумачење наших резултата, јер се учесталост шире дефинисаних поремећаја коагулације није разликовала између пацијената са и без АЗС, док је DIC регистрован искључиво код пацијената са АЗС. Иако су испитиване популације и анализирани исходи различити, оба налаза указују на повезаност развоја DIC-а са тежим клиничким током болести.

Наши резултати указују на различит клинички значај појединих степена поремећаја хемостазе. Док шире дефинисани поремећаји коагулације нису разликовали пацијенте са и без АЗС, DIC је регистрован искључиво у групи са АЗС, што указује да је са настанком АЗС пре била повезана тежина коагулационе дисфункције него само њено присуство. DIC се стога може посматрати као манифестација унапредовале системске, ендотелне и мултиорганске дисфункције.

Резултате логистичке регресионе анализе за DIC, међутим, треба тумачити са опрезом. Потпуно одсуство DIC-а у групи без АЗС, насупрот његовом присуству код 17,5% пацијената са АЗС, доводи до сепарације података, што може условити нестабилну процену регресионог коефицијента, веома висок OR и широк интервал поверења. Због тога нумеричка вредност OR не представља поуздану процену јачине независне повезаности, док већи значај има јасна разлика у учесталости DIC-а између група и њена патофизиолошка повезаност са унапредовалом мултиорганском декомпензацијом.

6.5.7 Патофизиолошка основа компликација SARS-COV-2 инфекције и њихова повезаност са настанком АЗС у нашем истраживању

Када се компликације SARS-CoV-2 инфекције сагледају у целини, уочава се образац прогресивне мултиорганске дисфункције у којем централно место има тешка респираторна инсуфицијенција. Тешка хипоксемија, хемодинамска нестабилност, АКІ, коагулопатија и метаболички поремећаји деловали су као међусобно повезани маркери узрапредовале болести, а не као потпуно независни процеси (226, 227). Истовремено, хипоксемија, инфламација и хемодинамско оптерећење нарушавају функцију миокарда и смањују кардиоваскуларну резерву (13). Међусобно потенцирање ових поремећаја ствара зачарани круг који може довести до MODS-а и тешке кардиореспираторне декомпензације (9, 82).

У целини, пацијенти са АЗС имали су израженију физиолошку нестабилност, али су у мултиваријантној анализи само срчана и респираторна фреквенција задржале независну повезаност са АЗС, док артеријски притисак и примена вазопресора нису били независно значајни. Ови налази указују да појединачне виталне параметре треба тумачити у контексту укупног клиничког стања.

Међу компликацијама, респираторна инсуфицијенција, тешки ARDS и акутно оштећење бубрега остали су независно повезани са АЗС. Високе вредности OR и широки интервали поверења, нарочито за респираторну инсуфицијенцију, захтевају опрез при процени јачине повезаности. За акутну хепатичну дисфункцију, DIC и интракранијалну хеморагију независна повезаност није се могла поуздано проценити због сепарације података. Свеукупно, резултати указују да су тежина респираторне и мултиорганске дисфункције биле главне карактеристике клиничког стања повезаног са АЗС, који се у овом контексту може посматрати као манифестација узрапредовале кардиореспираторне и системске декомпензације код најтеже оболелих Ковид пацијената.

6.6 ЛАБОРАТОРИЈСКИ ПАРАМЕТРИ И ГАСНЕ АНАЛИЗЕ АРТЕРИЈСКЕ КРВИ

У нашем истраживању, код Ковид пацијената код којих је наступио АЗС забележена су значајнија одступања вредности одређених лабораторијских параметара у односу на контролну групу (пацијенте без АЗС).

У компаративној анализи пацијената лечених у ЈИЛ, пацијенти код којих је наступио АЗС имали су статистички значајно више вредности леукоцита, CRP-а, прокалцитонина, фибриногена, D-димера и лактата, док су вредности еритроцита, хемоглобина и тромбоцита биле значајно ниже, у односу на контролну групу. Ови налази указују на израженији системски инфламаторни одговор, активацију коагулационог система, ткивну хипоперфузију и већи степен метаболичке дисфункције код пацијената код којих је наступио АЗС.

Код пацијената са АЗС забележене су више вредности леукоцита [15,0 (11,2–21,3) према 12,1 (11,0–14,1) $\times 10^9/L$; $p < 0,001$], CRP-а [89,4 (29,9–155,9) према 56,0 (34,1–89,7) mg/L ; $p = 0,008$] и прокалцитонина [0,2 (0,03–1,2) према 0,1 (0,04–0,09) ng/mL ; $p < 0,001$]. Ови налази указују на израженији системски инфламаторни одговор код пацијената код којих је током лечења наступио АЗС. Литературни подаци доследно показују да су израженије лабораторијске манифестације инфламације повезане са тежим током SARS-CoV-2 инфекције. Heng и сар. су у метаанализи 21 студије са 3377 пацијената показали да су тешки и фатални облици SARS-CoV-2 инфекције били праћени већим бројем леукоцита и израженијим абнормалностима бројних инфламаторних и хематолошких параметара (218). Слично томе, Ghahramani и сар. су показали више вредности CRP-а, прокалцитонина и других инфламаторних показатеља код пацијената са тежим обликом SARS-CoV-2 инфекције (228). Значај ових налаза у нашем истраживању додатно је разјашњен мултиваријантном анализом. Број леукоцита задржао је независну повезаност са АЗС у лабораторијском моделу ($OR = 1,21$; 95% CI 1,09–1,34; $p < 0,001$), док CRP и прокалцитонин нису били независно повезани са настанком АЗС након прилагођавања за друге лабораторијске параметре. Вредности леукоцита су задржале статистички значајну повезаност и у финалном мултиваријантном моделу ($OR = 1,21$; 95% CI 1,02–1,44; $p = 0,032$). Овај резултат указује да је леукоцитоза у нашој популацији носила додатну информацију о повезаности са АЗС, док су повећане вредности CRP-а и прокалцитонина вероватније одражавале укупни интензитет системске инфламације и тежину критичне болести.

У компаративној анализи пацијенти са АЗС имали су статистички значајно ниже вредности еритроцита [3,9 (3,3–4,4) према 4,3 (4,2–4,5) $\times 10^{12}/L$; $p < 0,001$], хемоглобина [113,2 (96,4–127,2) према 123,0 (114,2–133,8) g/L ; $p < 0,001$] и

тромбоцита [180,0 (131,2–246,3) према 222,3 (165,2–292,0) $\times 10^9/L$; $p=0,001$]. Ниже вредности еритроцита и хемоглобина имају клинички значај код критично оболелих пацијената, јер смањени капацитет крви за транспорт кисеоника може додатно погоршати испоруку кисеоника ткивима у условима већ постојеће тешке хипоксемије (229). Истовремено, смањење броја тромбоцита код тешких облика SARS-CoV-2 инфекције може бити последица више међусобно повезаних механизма, укључујући системску инфламацију, активацију и потрошњу тромбоцита у условима појачане коагулационе активности, ендотелно оштећење и имунотромбозу (230, 231). Нижи број тромбоцита је у метаанализама био повезан са тежим обликом SARS-CoV-2 инфекције и неповољним исходом (218, 232). Henry и сар. су показали да су тешки и фатални облици SARS-CoV-2 инфекције били праћени нижим бројем тромбоцита, указујући на повезаност тромбоцитопеније са тежином болести (218). У систематским прегледима тешке SARS-CoV-2 инфекције такође су описиване ниже вредности тромбоцита у односу на лакше облике болести (228). Ипак, у нашем лабораторијском мултиваријантном моделу број еритроцита и тромбоцита, као ни концентрација хемоглобина нису задржали статистички значајну независну повезаност са настанком АЗС. Овај налаз указује да су уочене хематолошке разлике између група пре одражавале шири профил критичне болести, системске инфламације и органске дисфункције него што су представљале независне факторе повезане са настанком АЗС.

Посебно изражене разлике између пацијената са и без настанка АЗС утврђене су у вредностима параметара коагулације. Вредности фибриногена биле су статистички значајно више код пацијената са АЗС [5,0 (4,0–6,0) према 3,9 (3,5–4,5) g/L; $p<0,001$], као и вредности D-димера [990,0 (501,5–1699,0) према 365,0 (230,0–600,0) ng/mL; $p<0,001$]. Ови налази могу се посматрати у контексту изражене тромбоинфламаторне активације која представља једну од важних карактеристика тешке SARS-CoV-2 инфекције. Tang и сар. су још у раним клиничким истраживањима SARS-CoV-2 инфекције показали да су поремећаји коагулационих параметара, нарочито значајно повишене вредности D-димера, били повезани са неповољном прогнозом (227). Метаанализе су такође показале да су код тежих облика SARS-CoV-2 инфекције вредности D-димера и фибриногена више него код пацијената са лакшим током болести (228). Резултати мултиваријантне анализе у

нашем истраживању посебно наглашавају значај ових параметара. Вредности фибриногена су у лабораторијском моделу биле снажно и независно повезане са настанком АЗС (OR=4,10; 95% CI 2,43–6,92; $p<0,001$), а вредности D-димера су такође задржале статистички значајну независну повезаност са АЗС ($p<0,001$). Значај оба параметра задржан је и у финалном мултиваријантном моделу. За вредности фибриногена је OR износио 5,04 (95% CI 2,06–12,34; $p<0,001$), док је вредност D-димера такође остала статистички значајно повезан са настанком АЗС ($p<0,001$).

Вредности лактата такође су биле статистички значајно више код пацијената са АЗС [2,0 (1,1–3,2) према 1,4 (0,8–2,0) mmol/L; $p<0,001$]. Лактат је важан показатељ метаболичке и хемодинамске нестабилности критично оболелих. Његово повећање може бити последица поремећене ткивне перфузије и оксигенације, појачаног стресног метаболизма и смањеног клиренса, те представља интегрални показатељ системске метаболичке дисфункције (233). Код Ковид пацијената више вредности лактата повезиване су са тежим облицима болести и неповољнијим клиничким исходом, иако изражена хиперлактатемија није доследно присутна код свих критично оболелих пацијената (234). У лабораторијском мултиваријантном моделу лактат је задржао независну повезаност са АЗС (OR=2,08; 95% CI 1,16–3,73; $p=0,014$), што указује на значај метаболичке и перфузионе дисфункције код ових пацијената. Међутим, лактат према примењеном критеријуму селекције није укључен у финални мултиваријантни модел, па његова независна повезаност након истовремене корекције за све релевантне клиничке и лабораторијске факторе није могла бити процењена.

Код пацијената код којих је наступио АЗС у нашој студији забележен је широк распон вредности AST-а, ALT-а и билирубина. У компаративној анализи вредности AST-а, директног и укупног билирубина нису се статистички значајно разликовале између пацијената са и без настанка АЗС, док је ALT био статистички значајно нижи код пацијената са АЗС [35,0 (22,0–55,2) према 53,0 (41,0–62,8) U/L; $p<0,001$]. Оштећење јетре је често описивано код Ковид пацијената, нарочито код тешких и критичних облика болести. Yang и сар. су у метаанализи показали повезаност оштећења јетре са тежим облицима SARS-CoV-2 инфекције, при чему су повишене вредности ALT-а, AST-а и билирубина чешће регистроване код тежих облика

болести (225). Ниже вредности ALT-а код пацијената са АЗС треба тумачити опрезно, јер појединачна вредност аминотрансфераза не одражава нужно тежину органске или системске дисфункције. У мултиваријантној анализи ALT није задржао независну повезаност са АЗС ($p=0,841$), па овај налаз пре представља део сложеног лабораторијског профила него независан показатељ настанка АЗС.

У компаративној анализи, концентрације калијума су се значајно разликовале између пацијената са и без АЗС ($p<0,001$), а хиперкалијемија је била више од пет пута чешћа код пацијената са АЗС (28,9% према 5,6%). Овај налаз вероватно одражава израженију бубрежну и метаболичку дисфункцију у овој групи, с обзиром на већу учесталост АКІ и ацидобазних поремећаја (236, 244). Истовремено, хиперкалијемија има непосредан аритмогени потенцијал и може довести до поремећаја проводљивости, тешких аритмија и АЗС (235, 236).

Поремећаји концентрације калијума често су описивани код Ковид пацијената и повезивани са тежином болести и неповољним исходом. Chen и сар. указали су на честу хипокалијемију и могућу улогу поремећаја ренин-ангиотензинског система (237), док су Noori и сар. регистровали хипокалијемију код 24,3%, а хиперкалијемију код 4,15% пацијената (238). Хиперкалијемија је у другим студијама била независно повезана са већим болничким и 30-дневним морталитетом (239, 240). Директнију повезаност са интрахоспиталним АЗС показала је велика case-control студија, у којој су и тешка хиперкалијемија ($>6,5$ mmol/L; OR=2,03) и тешка хипокалијемија ($<2,5$ mmol/L; OR=2,65) биле повезане са већом вероватноћом настанка АЗС, док је израженија хиперкалијемија била повезана и са мањом вероватноћом ROSC-а и лошијим преживљавањем (241).

Ипак, у нашем мултиваријантном моделу поремећаји концентрације калијума нису задржали независну повезаност са АЗС. То не умањује њихов клинички значај, већ указује да је у нашој популацији повезаност хиперкалијемије са АЗС вероватно била делом условљена другим тесно повезаним поремећајима, пре свега акутним оштећењем бубрега и поремећајима ацидобазне равнотеже.

Значајне разлике утврђене су и у расподели концентрација натријума ($p=0,028$), при чему је хипернатријемија била више него двоструко чешћа код пацијената са АЗС него у контролној групи (22,8% према 10,2%). Диснатремије могу имати значајне

клиничке последице, нарочито при наглим променама концентрације натријума, на које је централни нервни систем посебно осетљив (242). Поремећаји концентрације натријума често су описивани код Ковид пацијената и повезивани са тежином болести и неповољним исходом. Хипернатријемија је у више студија била независно повезана са већим болничким морталитетом (239, 243), док је метаанализа Ма и сар. показала више од четири пута веће изгледе за смртни исход код пацијената са хипернатријемијом ($OR=4,15$; 95% CI 2,95–5,84) (244). И хипонатријемија је повезивана са већим морталитетом, пријемом у ЈИЛ и потребом за респираторном подршком (245), али су подаци о директној повезаности диснатријемија са интрахоспиталним АЗС ограничени.

У нашем мултиваријантном моделу, у којем је хипернатријемија била референтна категорија, хипонатријемија је била повезана са мањим шансама за АЗС ($OR=0,18$; 95% CI 0,03–0,94; $p=0,042$). Овај налаз не треба тумачити као протективно дејство хипонатријемије, већ пре као одраз израженије повезаности хипернатријемије са АЗС, што је у складу са њеном већом учесталошћу у овој групи и подацима о повезаности са тежим клиничким током Ковида-19 (245, 246).

Параметри гасних анализа артеријске крви указивали су на тежи поремећај оксигенације и ацидобазне хомеостазе код пацијената који су доживели АЗС. У компаративној анализи пацијената лечених у ЈИЛ, PaO_2 је била значајно нижа код пацијената са АЗС [50,0 (43,0–62,0) у односу на контролну групу 70,0 (59,2–79,0) mmHg; $p<0,001$]. Овај резултат је у складу са већом учесталошћу тешке респираторне инсуфицијенције и ARDS-а код пацијената са АЗС и указује да је тежак поремећај оксигенације представљао једну од најизраженијих физиолошких карактеристика ове групе. Значај PaO_2 потврђен је и мултиваријантном анализом. У моделу клиничких, респираторних и хемодинамских параметара, PaO_2 је задржала независну повезаност са АЗС ($OR=0,95$; 95% CI 0,92–0,98; $p<0,001$). Сваки пораст PaO_2 за 1 mmHg био је повезан са приближно 5% мањим шансама за настанак АЗС. Овај налаз не треба тумачити као протективно дејство више PaO_2 , већ као показатељ да је тежи степен хипоксемије био независно повезан са настанком АЗС након прилагођавања за остале факторе у моделу. Значај тешке хипоксемије код критично оболелих Ковид пацијената потврђен је и у претходним истраживањима. Prediletto и сар. показали су да параметри артеријске оксигенације

имају значајну прогностичку вредност за болнички морталитет код пацијената са акутном респираторном инсуфицијенцијом услед SARS-CoV-2 инфекције (52). Shao и сар. су у студији 136 Ковид пацијената код којих је наступио интрахоспитални АЗС показали да је респираторни узрок АЗС био присутан код чак 87,5% пацијената (64). Roedl и сар. су код пацијената са SARS-CoV-2 инфекцијом и интрахоспиталним АЗС такође регистровали изражен поремећај оксигенације, са значајно нижим PaO_2/FiO_2 односом код пацијената са респираторном инсуфицијенцијом, што додатно подржава значај тешке хипоксемије у клиничком контексту настанка АЗС (150).

Слични резултати забележени су и у великој шведској регистарској студији, у којој је хипоксија била најчешће клиничко стање које је непосредно претходило интрахоспиталном АЗС код Ковид пацијената са учесталошћу од 57% случајева, док је респираторна инсуфицијенција представљала најчешћи појединачни узрок АЗС (247). Ови резултати су у складу са нашим налазом значајно нижих вредности PaO_2 код пацијената са АЗС и додатно указују на значај тешког поремећаја оксигенације у његовом настанку.

Поред поремећаја оксигенације, код пацијената са АЗС забележена је и израженија дисфункција ацидобазне равнотеже. Вредности pH [7,3 (7,1–7,5) према 7,4 (7,4–7,5); $p < 0,001$] и HCO_3^- [19,8 (16,2–24,7) према 24,5 (23,0–27,3) mmol/L; $p < 0,001$] биле су значајно ниже него у контролној групи, док се $PaCO_2$ није значајно разликовао. Ацидоза је такође била чешћа код пацијената са АЗС (55,3% према 30,6%; $p = 0,001$).

Ови налази, уз више вредности лактата, указују на значајну метаболичку компоненту ацидобазног поремећаја. Њеном настанку могу допринети ткивна хипоперфузија и хипоксија са повећаном продукцијом лактата, као и АКІ са смањеним излучивањем киселина и регенерацијом бикарбоната (248). Код критично оболелих Ковид пацијената ацидоза стога може одражавати удружену циркулаторну, бубрежну и метаболичку декомпензацију, а подаци из литературе повезују метаболичку и мешовиту ацидозу са неповољнијим исходом и већим морталитетом (249, 250). Ацидемија може додатно погоршати кардиоваскуларну функцију смањењем контрактилности миокарда, променама васкуларног тонуса и слабљењем β -адренергичког одговора (251, 252).

У мултиваријантној анализи HCO_3^- је задржао независну повезаност са АЗС (OR=0,88; 95% CI 0,79–0,97; $p=0,011$), при чему су више концентрације бикарбоната биле повезане са мањим шансама за АЗС. Насупрот томе, рН није задржао независну статистичку значајност ($p=0,259$), што указује да је концентрација бикарбоната у анализираном моделу боље одражавала метаболичку компоненту шире физиолошке декомпензације. У категоријалној анализи, при чему је ацидоза била референтна категорија, алкалоза је била повезана са мањим шансама за АЗС (OR=0,30; 95% CI 0,11–0,85; $p=0,023$). Овај налаз не указује на протективно дејство алкалозе, већ пре одражава неповољнији клинички контекст повезан са ацидозом.

Посматрани у целини, налази гасних анализа показују да су Ковид пацијенти са АЗС у нашој студији имали израженије поремећаје оксигенације и ацидобазне хомеостазе. Независна повезаност нижих вредности PaO_2 и HCO_3^- са АЗС додатно указује да су тешка хипоксемија и метаболичка компонента ацидобазног поремећаја биле важна обележја физиолошке декомпензације. У присуству тешке респираторне инсуфицијенције, циркулаторне нестабилности и органске дисфункције, ови поремећаји одражавају прогресивно нарушавање хомеостазе које је претходило настанку АЗС.

6.7 РАДИОЛОШКИ НАЛАЗ ПЛУЋА КОД СВИХ ИСПИТИВАНИХ КОВИД ПАЦИЈЕНАТА

Радиографски налази у нашем истраживању указују на изражену захваћеност плућног паренхима код Ковид пацијената код којих је током болничког лечења наступио АЗС. Код више од половине пацијената са АЗС (51,1%) алвеоларна консолидација захватала је сва четири плућна квадранта, док је код додатних 23,2% била присутна у три квадранта. Према томе, готово три четвртине пацијената са АЗС имало је консолидацију у најмање три плућна квадранта, што указује на висок степен радиографски видљиве захваћености плућног паренхима.

У компаративној анализи пацијената лечених у ЈИЛ уочена је тенденција ка екстензивнијој радиографској захваћености плућа код пацијената са АЗС. Консолидација у сва четири плућна квадранта била је присутна код 55,3% пацијената са АЗС, у поређењу са 36,1% пацијената контролне групе. Насупрот

томе, консолидација у два и три квадранта била је чешће заступљена код пацијената контролне групе. Ипак, укупна расподела радиографских налаза није се статистички значајно разликовала између група ($p=0,081$), због чега се већа заступљеност четвороквадрантне консолидације код пацијената са АЗС може тумачити као тенденција ка екстензивнијој радиографској захваћености плућа, али не и као доказ њене независне повезаности са настанком АЗС.

Овакав налаз је у складу са укупним клиничким профилем пацијената са АЗС у нашем истраживању, код којих су истовремено регистровани тежа респираторна инсуфицијенција, већа учесталост тешког ARDS-а и израженија хипоксемија. Екстензивна консолидација и смањење удела аерисаног плућног паренхима доприносе поремећају односа вентилације и перфузије и повећању интрапулмоналног шанта, што може довести до изражене хипоксемије (253, 254). Код Ковид пацијената поремећају оксигенације додатно могу допринети дифузно алвеоларно оштећење и промене у плућној микроциркулацији (203). Радиографски налаз се стога може посматрати као морфолошки показатељ тежине плућног оштећења, док параметри гасних анализа непосредније одражавају његове функционалне последице.

Значај обима радиографских промена за процену тежине Ковида показан је у бројним истраживањима. Већи степен промена на радиографији плућа, процењен Brixia скором, био је повезан са тежим клиничким током и већим интрахоспиталним морталитетом (255), док су друга истраживања показала повезаност веће распрострањености радиографских промена са потребом за респираторном подршком и интубацијом, као и већим ризиком од смртог исхода (256, 257).

Слични резултати добијени су и у новијим истраживањима. Au-Yong и сар. су показали да је већи степен радиографске захваћености плућа био повезан са неповољним клиничким исходом, укључујући пријем у ЈИЛ и смртни исход (258). Naig и сар. су код 1.275 Ковид пацијената такође утврдили повезаност израженијих радиографских промена са тежином болести, потребом за лечењем у ЈИЛ и неповољним исходом (259). Слично томе, виши Brixia скор био је повезан са

неповољнијим исходом, већом потребом за респираторном подршком и већим морталитетом (260, 261).

Ови налази су у складу са резултатима нашег истраживања, у којем је код пацијената са АЗС забележена већа учесталост најекстензивније, четвороквадрантне консолидације. Иако укупна расподела радиографских налаза није достигла статистичку значајност, овај налаз, посматран заједно са тежом респираторном инсуфицијенцијом, већом учесталошћу тешког ARDS-а и нижим вредностима PaO_2 , указује да је екстензивна радиографска захваћеност плућа представљала важан део укупног профила тежине болести код пацијената са АЗС. Радиографски налаз зато не треба посматрати изоловано, већ у контексту клиничких и физиолошких показатеља респираторне дисфункције, који непосредније одражавају степен функционалне декомпензације.

6.8 МЕДИКАМЕНТОЗНА ТЕРАПИЈА У ПРЕАРЕСТНОМ ПЕРИОДУ И НАСТАНАК АЗС

Медикаментозно лечење пацијената код којих је током SARS-CoV-2 инфекције наступио АЗС одражавало је терапијски приступ карактеристичан за период пандемије у коме је студија спроведена. Фраксипарин је примењиван код 98,8%, кортикостероиди код 96,6%, а аспирин код 47,1% пацијената са АЗС. Истовремено, део пацијената примао је и лекове са потенцијалом продужења QT интервала. Овакав терапијски приступ одражава комплексност лечења тешког Ковида-19, које је обухватало антикоагулантну, антиинфламаторну и имуномодулаторну терапију, уз симптоматско и супортивно лечење.

Кортикостероиди су били готово универзално примењивани код пацијената лечених у ЈИЛ, без значајне разлике између пацијената са и без АЗС (99,1% према 98,1%; $p=0,530$). Њихова широка примена у складу је са резултатима RECOVERY студије, која је показала смањење 28-дневног морталитета применом дексаметазона код хоспитализованих пацијената којима је била потребна респираторна подршка (76). Због готово универзалне примене, ограничена варијабилност није омогућила поуздану процену повезаности кортикостероидне терапије са настанком АЗС.

Тоцилизумаб је примењен код 25,4% пацијената са АЗС и 37,0% пацијената контролне групе, без статистички значајне разлике ($p=0,062$). Иако је у RECOVERY студији његова примена код пацијената са хипоксијом и системском инфламацијом била повезана са смањењем морталитета и већом вероватноћом отпуста из болнице (77), у нашем истраживању није утврђена значајна повезаност примене тоцилизумаба са настанком АЗС.

Барицитиниб је у униваријантној анализи био значајно чешће примењиван код пацијената са АЗС него у контролној групи (19,3% према 0,9%; $p<0,001$). Овај налаз не треба тумачити као показатељ његовог неповољног дејства. У COV-BARRIER студији примена барицитиниба уз стандардну терапију била је повезана са смањењем 28-дневног морталитета, а повољан ефекат на преживљавање показан је и код критично оболелих пацијената на инвазивној МВ или ЕСМО (78, 262). У нашем истраживању барицитиниб након мултиваријантног прилагођавања није задржао независну повезаност са АЗС ($p=0,998$), па његова чешћа примена вероватније одражава тежину клиничког стања и индикацију за интензивнију имуномодулаторну терапију него директан утицај на настанак АЗС.

Антикоагулантна терапија била је готово универзално примењивана, што је очекивано с обзиром на изражену тромбоинфламаторну компоненту тешке SARS-CoV-2 инфекције. Фраксипарин је примало 98,8% пацијената са АЗС, а међу пацијентима леченим у ЈИЛ његова примена није се разликовала између група (99,1% према 100,0%; $p=0,329$). Рандомизована истраживања показала су да корист од терапијских доза хепарина зависи од тежине болести: повољан ефекат забележен је код некритично оболелих хоспитализованих пацијената, али не и код критично оболелих (79, 80). У нашем истраживању нефракционисани хепарин био је чешће примењиван код пацијената са АЗС (3,5% према 0%; $p=0,049$), али ова повезаност није задржана у мултиваријантној анализи ($p=1,000$), што указује да је његова примена пре одражавала специфичне клиничке индикације и тежину болести него независну повезаност са АЗС.

Аспирин је био чешће примењиван у контролној групи него код пацијената са АЗС (63,0% према 47,4%; $p=0,020$), али у мултиваријантној анализи није задржао независну повезаност са мањом вероватноћом АЗС ($OR=0,28$; 95% CI 0,07–1,20;

$p=0,087$). Овај налаз је у складу са RECOVERY студијом, у којој аспирин није смањио 28-дневни морталитет нити ризик од инвазивне МВ или смртог исхода, иако је био повезан са нешто мањом учесталостју тромботичких догађаја уз истовремено повећање ризика од великих крварења (263).

Антивирусну терапију примало је 56,0% пацијената са АЗС, а фавипиравир је био најчешће примењивани антивирусни лек. Код пацијената лечених у ЈИЛ није утврђена значајна разлика између група ни у примени антивирусне терапије у целини (78,1% према 68,5%; $p=0,107$), ни фавипиравира појединачно (69,3% према 67,6%; $p=0,785$). Преовлађујућу примену фавипиравира, уз готово потпуно одсуство ремдесивира и молнупиравира, треба посматрати у контексту периода спровођења студије, доступности лекова и промена терапијских протокола током пандемије. Докази о ефикасности фавипиравира остали су неуједначени, без јасног утицаја на морталитет, потребу за инвазивном МВ или пријем у ЈИЛ, док је за ремдесивир показано скраћење времена до опоравка код одређених група хоспитализованих пацијената (72, 73, 264).

Изостанак значајне повезаности антивирусне терапије са АЗС треба тумачити и у контексту фазе болести. Антивирусни лекови највећи потенцијал имају у ранијој фази, када доминира вирусна репликација, док у узнатредовалој хипоксемијској респираторној инсуфицијенцији и системској инфламацији већи значај имају антиинфламаторна и имуномодулаторна терапија (92, 265). С обзиром на то да су наши пацијенти били критично оболели, а АЗС је најчешће настајао у каснијем току хоспитализације, терапијски ефекат антивирусних лекова у тој фази могао је бити ограничен. Посебан аспект лечења представљала је примена лекова са потенцијалом продужења QT интервала. Код пацијената са АЗС најчешће су примењивани левофлоксацин, азитромицин, метоклопрамид и хидроксихлорокин, при чему су критично оболели истовремено имали и бројне друге факторе аритмогеног ризика, укључујући хипоксемију, оштећење миокарда, системску инфламацију и електролитне поремећаје (266).

Подаци из литературе показују да примена хидроксихлорокина, самостално или са азитромицином, повећава ризик од продужења QTc интервала, док су torsades de pointes, вентрикуларне аритмије и изненадна срчана смрт регистровани знатно ређе

(267, 268). Стога продужење QTc интервала само по себи не треба изједначавати са настанком АЗС.

У нашем истраживању лекови са потенцијалом продужења QT интервала били су значајно ређе примењивани код пацијената са АЗС него у контролној групи (53,5% према 79,6%; $p < 0,001$), чему је највише допринела ређа примена азитромицина (28,1% према 56,5%; $p < 0,001$). У мултиваријантном моделу ова група лекова остала је инверзно повезана са АЗС (OR=0,14; 95% CI 0,03–0,60; $p=0,008$). Овај налаз не треба тумачити као доказ протективног дејства, већ као могућу последицу разлика у терапијским индикацијама, клиничком профилу пацијената, промена протокола током пандемије и резидуалног конфундирања. Могуће је и да су ови лекови ређе примењивани код пацијената са већ израженим кардиоваскуларним или аритмогеним ризиком, у складу са препорукама за процену QTc интервала и индивидуалног ризика (269). Због ретроспективног дизајна студије и недостатка серијских мерења QTc интервала, није могуће изводити закључке о узрочно-последичној повезаности.

У целини, разлике у медикаментозној терапији између пацијената са и без АЗС треба тумачити у контексту тежине болести, терапијских индикација, фазе инфекције и промена протокола лечења током пандемије. Чињеница да барицитиниб, хепарин и аспирин након мултиваријантног прилагођавања нису задржали значајну повезаност са АЗС указује да разлике у њиховој примени не представљају доказ директног утицаја на настанак АЗС. Исто тако, статистички значајна инверзна повезаност лекова који могу продужити QT интервал не може се тумачити као њихово протективно дејство. Ови резултати наглашавају потребу да се повезаност медикаментозне терапије са АЗС у ретроспективним студијама тумачи уз истовремено уважавање тежине болести, индикације за терапију и временског односа између терапијске експозиције и настанка АЗС.

6.9 РЕСПИРАТОРНА, КАРДИОВАСКУЛАРНА И ПОДРШКА ФУНКЦИЈИ ДРУГИХ ОРГАНСКИХ СИСТЕМА

Респираторна подршка представљала је један од кључних аспеката лечења пацијената са SARS-CoV-2 инфекцијом у нашем истраживању, што је било

очекивано с обзиром на високу учесталост респираторне инсуфицијенције и ARDS-а. Примењиван је широк спектар модалитета, од конвенционалне оксигенотерапије, преко високопроточне назалне оксигенотерапије (HFNO) и неинвазивне вентилације (NIV), до инвазивне механичке вентилације (MB).

У компаративној анализи пацијената лечених у ЈИЛ уочене су разлике у примени конвенционалне оксигенотерапије. Комбинација назалног катетера и O₂ маске била је чешће примењивана у контролној групи него код пацијената са АЗС (83,3% према 68,4%; $p=0,009$), док је изолована примена O₂ маске била чешћа код пацијената са АЗС (14,9% према 6,5%; $p=0,045$). Ове разлике највероватније одражавају различит степен хипоксемијске респираторне инсуфицијенције и потребу за ескалацијом респираторне подршке. Са прогресијом хипоксемије конвенционална оксигенотерапија може постати недовољна, што захтева прелазак на HFNO, NIV или инвазивну MB (270).

У RECOVERY-RS студији примена CPAP-а, у поређењу са конвенционалном оксигенотерапијом, била је повезана са мањом потребом за интубацијом или мањим ризиком од смртог исхода, док код примене HFNO није утврђена статистички значајна разлика (271). У том контексту, мања заступљеност једноставнијих облика оксигенотерапије код пацијената са АЗС може се посматрати као показатељ тежег респираторног оштећења и веће потребе за напреднијом подршком.

HFNO је био готово подједнако заступљен код пацијената са и без АЗС (96,5% према 97,2%; $p=0,755$), а није утврђена ни значајна разлика у примењеном протоку ($p=0,335$). Међутим, пацијенти са АЗС захтевали су више вредности FiO₂ [1,00 (0,9875–1,00) према 0,95 (0,90–1,00); $p=0,001$], што указује на израженији поремећај оксигенације. Претходна истраживања су показала да су код пацијената са тежом хипоксемијом и израженијом органском дисфункцијом чешћи неуспех HFNO и потреба за интубацијом, при чему су нижи ROX индекс и виши SOFA скор били повезани са већом вероватноћом ескалације на инвазивну MB (272, 273). У нашем мултиваријантном моделу FiO₂ током HFNO није задржао независну повезаност са АЗС (OR=1,01; 95% CI 0,97–1,05; $p=0,620$), па више потребне концентрације

кисеоника пре треба посматрати као одраз тежине хипоксемије него као независан фактор повезан са настанком АЗС.

Код примене NIV-а су пацијенти са АЗС имали ниже вредности протока [40,0 (0,0–60,0) према 50,0 (40,0–60,0) L/min; $p=0,038$] и PEEP-а [5,0 (0,0–8,0) према 6,0 (5,5–7,0) cmH₂O; $p=0,004$], док се FiO₂ није значајно разликовао између група ($p=0,129$). Ове параметре треба тумачити у контексту тежине респираторне инсуфицијенције, толеранције пацијента и динамичког одговора на терапију. Код прогресије хипоксемије и клиничког погоршања неопходно је благовремено препознати неуспех NIV-а и размотрити потребу за интубацијом (274). Значај процене одговора на неинвазивну подршку показали су и De Vita и сар., код којих је промена односа PaO₂/FiO₂ након увођења CPAP-а била повезана са потребом за интубацијом (275). У нашем истраживању ни проток током NIV-а (OR=0,97; 95% CI 0,91–1,02; $p=0,208$), ни PEEP (OR=0,99; 95% CI 0,68–1,45; $p=0,968$) нису задржали независну повезаност са АЗС (275).

Најизраженија разлика између испитиваних група односила се на примену инвазивне МВ, која је била неопходна код 67,5% пацијената са АЗС, у поређењу са 9,3% пацијената контролне групе ($p<0,001$). Овај налаз је у складу са већом учесталости тешког ARDS-а, респираторне инсуфицијенције и израженије хипоксемије код пацијената са АЗС. Сличан образац описали су Roedl и сар., код којих је МВ била значајно чешће примењивана код пацијената са АЗС него у контролној групи (97% према 67%; $p=0,001$), док се примена HFNO и NIV није значајно разликовала. У истој студији ARDS, а нарочито тешки ARDS, били су знатно чешћи код пацијената са АЗС (164). Поред тога, 70% пацијената било је на МВ непосредно пре АЗС, уз медијану PaO₂/FiO₂ од 114, што указује да се АЗС често развијао у условима тешко нарушене оксигенације и унапредовале респираторне дисфункције (91). Слични налази забележени су и у другим серијама интрахоспиталног АЗС код Ковид пацијената (276).

Знатно чешћу примену инвазивне МВ код пацијената са АЗС, међутим, не треба тумачити као доказ њене директне повезаности са настанком АЗС. Индикација за интубацију поставља се управо код пацијената са најтежом респираторном инсуфицијенцијом, прогресивном хипоксемијом и неуспехом неинвазивних облика

подршке. У прилог томе говори и мултиваријантна анализа, у којој инвазивна МВ није задржала статистички значајну независну повезаност са настанком АЗС ($p=0,998$). Изузетно висока вредност OR ($7,67 \times 10^9$), уз нестабилан интервал поверења и одсуство статистичке значајности, указује на нестабилност процене услед изразито неравномерне расподеле МВ између група, због чега ову вредност није оправдано клинички тумачити као меру величине ефекта.

Статистички значајна разлика утврђена је и у расподели примењених модова вентилације ($p<0,001$). Код пацијената са АЗС најчешће су коришћени PCV (51,9%) и SIMV (40,3%), док је у контролној групи најзаступљенији био BiPAP (70,0%). Ова разлика не указује на специфичну повезаност појединачног вентилационог мода са АЗС, јер његов избор зависи од тежине и типа респираторне инсуфицијенције, респираторне механике, очуваности спонтаног дисања, хемодинамске стабилности и потребног степена контроле вентилације. Подаци из литературе такође показују значајну хетерогеност респираторне механике код критично оболелих Ковид пацијената и указују да подешавање МВ треба индивидуализовати у складу са тежином хипоксемије и карактеристикама респираторног система (75).

Стога већа заступљеност PCV и SIMV код пацијената са АЗС вероватније одражава потребу за већим степеном вентилационе контроле код тежег респираторног оштећења.

За разлику од расподеле вентилационих модова, вредности FiO_2 и PEEP-а током МВ нису се значајно разликовале између група. Медијана FiO_2 износила је 0,90 код пацијената са АЗС и 0,80 у контролној групи ($p=0,432$), док је медијана PEEP-а износила 7,0 према 5,0 cmH_2O ($p=0,165$). Ови параметри се не могу тумачити изоловано, већ као део целокупне вентилационе стратегије, у контексту респираторне механике и тежине хипоксемије. PROVENT-COVID студија такође је показала значајну варијабилност примењених параметара МВ код критично оболелих пацијената и нагласила значај протективне и индивидуализоване вентилационе стратегије (277). У нашем истраживању, стога, сама потреба за инвазивном МВ боље је одражавала тежину респираторног оштећења него појединачне вредности FiO_2 или PEEP-а.

У целини, резултати показују да се пацијенти са и без АЗС нису суштински разликовали по самој примени HFNO или појединачним параметрима NIV и MB, већ пре по тежини респираторне дисфункције и потреби за ескалацијом подршке. Најупадљивије обележје пацијената са АЗС била је знатно чешћа потреба за инвазивном MB, у контексту израженије хипоксемије и тежег ARDS-а. Респираторну подршку стога треба посматрати првенствено као показатељ тежине и прогресије критичне болести, а не као независан узрок настанка АЗС.

Кардиоваскуларна и хемодинамска подршка представљале су важан део лечења пацијената у периоду који је претходио АЗС. Дакле, овде говоримо о лековима који су коришћени у преарестном периоду, а не током КПП.

У групи пацијената са АЗС најчешће је примењиван амиодарон (57,6%), затим допамин (26,0%) и норадреналин (17,3%), док су добутамин и адреналин коришћени знатно ређе. Стимулација диурезе била је неопходна код више од половине пацијената, а дијализа код 9,0%, што указује на честу потребу за подршком више органских система.

У компаративној анализи пацијената лечених у ЈИЛ, амиодарон, допамин, адреналин и стимулација диурезе били су значајно чешће примењивани у групи пацијената са АЗС, док су норадреналин и дијализа такође били чешћи, али без статистички значајне разлике.

Најизраженија разлика односила се на примену амиодарона, који је био значајно чешће примењиван у групи пацијената са АЗС (62,3% према 33,3%; $p < 0,001$). Bhatla и сар. су показали да су аритмије и АЗС код хоспитализованих Ковид пацијената били тесно повезани са тежином системске болести, при чему је лечење у ЈИЛ представљало значајан показатељ ризика за појаву аритмија (278). У том контексту, чешћа примена амиодарона у нашој популацији вероватно одражава већу учесталост претходне електричне нестабилности миокарда и тежи клинички ток.

У моделу који је обухватао терапијске варијабле, амиодарон је остао независно повезан са већим шансама за настанак АЗС ($OR=13,01$; 95% CI 2,84–59,52; $p=0,001$). Овај налаз, међутим, не треба тумачити као доказ да је амиодарон повезан са већим

шансама за настанак АЗС. С обзиром на то да се лек примењује код пацијената са аритмијама, његова повезаност са настанком АЗС може пре одражавати саму индикацију за лечење, односно присуство израженије електричне и кардиоваскуларне нестабилности (174, 175, 279).

Амиодарон је задржао статистички значајну повезаност са настанком АЗС и у једном од финалних мултиваријантних модела (OR=3,22; 95% CI 1,09–9,57; $p=0,035$). Смањење OR након прилагођавања за старост, хипертензију, респираторну инсуфицијенцију, АКІ, фибриноген и друге факторе указује да је део почетно изражене повезаности био условљен тежином болести и пратећим карактеристикама пацијената. Ипак, задржавање статистичке значајности сугерише да примена амиодарона може представљати маркер посебно високоризичне групе пацијената са израженијом аритмијском и кардиоваскуларном нестабилношћу.

Разлике су уочене и у примени вазопресорне и инотропне терапије. Допамин је био значајно чешће примењиван код пацијената са АЗС него у контролној групи (43,9% према 30,6%; $p=0,041$), као и адреналин (6,1% према 0,9%; $p=0,037$). Норадреналин је такође био чешћи код пацијената са АЗС (35,1% према 24,1%), али разлика није достигла статистичку значајност ($p=0,073$), док за добутамин није утврђена значајна разлика.

Норадреналин се препоручује као вазопресор првог избора код пацијената са шоком, док је примена допамина ограничена због већег аритмогеног потенцијала (70, 82).

У SOAP II студији аритмије су биле значајно чешће код пацијената лечених допамином него код оних који су примали норадреналин (24,1% према 12,4%; $p<0,001$), што подржава предност норадреналина у савременим препорукама (280).

Ипак, у нашем истраживању допамин није задржао независну повезаност са АЗС (OR=1,22; 95% CI 0,19–7,78; $p=0,836$), нити је примена вазопресора као засебна варијабла била независно значајна (OR=2,58; 95% CI 0,59–11,34; $p=0,209$). Стога чешћа потреба за вазопресорном и инотропном терапијом пре указује на израженију циркулаторну декомпензацију и тежину критичне болести него на

независан утицај ових лекова на настанак АЗС. Сличан образац описали су и Roedl и сар., код којих су пацијенти са АЗС чешће захтевали вазопресорну терапију и друге облике органске подршке (164).

Иако је адреналин у униваријантној анализи био чешће примењиван у групи пацијената са АЗС, у мултиваријантном моделу није задржао независну статистичку значајност ($p=0,999$). Изузетно висока процењена вредност OR, уз нестабилан интервал поверења, највероватније је последица малог броја пацијената који су примали адреналин, па величину овог OR није оправдано клинички интерпретирати.

У целини, већа потреба за антиаритмијском, вазопресорном и инотропном терапијом код пацијената са АЗС указује на израженију кардиоваскуларну и хемодинамску нестабилност. Међу анализираним терапијским варијаблама амиодарон је задржао повезаност са АЗС и након мултиваријантног прилагођавања, али овај налаз треба тумачити пре као маркер претходне аритмијске и кардиоваскуларне нестабилности него као доказ непосредног проаритмогеног или узрочног ефекта самог лека.

Поред кардиоваскуларне и хемодинамске подршке, значајан број пацијената са АЗС захтевао је и терапијске поступке усмерене на одржавање бубрежне функције и контролу волумног статуса. Стимулација диурезе примењена је код 57,0% свих пацијената са АЗС, а међу пацијентима леченим у ЈИЛ била је значајно чешћа у групи са АЗС него у контролној групи (65,8% према 52,8%; $p=0,048$). Ова разлика вероватно одражава већу учесталост поремећаја волумног статуса, бубрежне и кардиоваскуларне дисфункције код пацијената са тежим клиничким током. Ипак, стимулација диурезе није задржала независну повезаност са АЗС у мултиваријантном моделу ($OR=0,26$; 95% CI 0,06–1,08; $p=0,063$), што указује да је њена примена пре представљала одраз клиничке потребе за корекцијом волумног преоптерећења него независан фактор повезан са АЗС.

Дијализа је примењена код 9,0% пацијената са АЗС, а међу пацијентима леченим у ЈИЛ била је више него двоструко чешћа у групи са АЗС него у контролној групи (11,4% према 4,6%), иако разлика није достигла статистичку значајност ($p=0,065$). Овај налаз треба посматрати у контексту веће учесталости АКІ код пацијената са

АЗС. Сличан образац описали су и Roedl и сар., код којих је дијализа била чешће потребна код пацијената са АЗС (164). У целини, већа потреба за диуретском терапијом, дијализом, вазоактивном подршком и механичком вентилацијом указује да се АЗС код критично оболелих Ковид пацијената често развија у контексту прогресивне мултиорганске дисфункције, а не као изолован кардиоваскуларни догађај. Већина анализираних терапијских поступака није задржала независну повезаност са АЗС након мултиваријантног прилагођавања, па њихову чешћу примену треба превасходно тумачити као показатељ тежине критичне болести и потребе за вишеструком органском подршком.

Амиодарон се издвојио као терапијска варијабла која је задржала независну повезаност са АЗС и након мултиваријантног прилагођавања. Ипак, овај налаз захтева опрезно тумачење, јер сама индикација за његову примену може одражавати већ постојећу аритмијску и кардиоваскуларну нестабилност, која је истовремено повезана са већим ризиком од АЗС.

6.10 СКОРИНГ СИСТЕМИ И ПОКАЗАТЕЉИ ТЕЖИНЕ БОЛЕСТИ

Резултати нашег истраживања показали су да су пацијенти код којих је током лечења у ЈИЛ наступио АЗС имали неповољнији профил према свим анализираним скоринг системима и показатељима тежине болести. Више вредности CCI, COVID-GRAM, LIS, LOD, A-DROP, SOFA и qSOFA сора, уз изразито нижи $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ однос, указују да је АЗС био повезан са већим коморбидитетним оптерећењем, тежом респираторном дисфункцијом и израженијом мултиорганском декомпензацијом.

Charlson Comorbidity Index (CCI) био је значајно виши код пацијената са АЗС [6,0 (5,0–8,0) према 3,0 (3,0–4,0); $p < 0,001$], што указује на веће претходно коморбидитетно оптерећење и мању физиолошку резерву. Значај CCI у процени прогнозе Ковида-19 потврђен је и у претходним истраживањима, у којима су више вредности биле повезане са тежим током и већим морталитетом (89, 281). У нашој ROC анализи CCI је показао одличну дискриминаторну способност ($\text{AUC} = 0,900$), а вредност >4 имала је сензитивност 81,6% и специфичност 86,1%. Ипак, у мултиваријантном моделу скоринг система није задржао независну повезаност са

A3C (OR=0,72; 95% CI 0,27–1,91; $p=0,503$), вероватно због преклапања информација са другим скоринг системима који такође укључују старост, коморбидитете и актуелну тежину болести (282).

COVID-GRAM Critical Illness Risk Score показао је најизраженију разлику и најбољу дискриминаторну способност међу анализираним скоринг системима. Медијана процењеног ризика код пацијената са АЗС износила је 100,0%, у поређењу са 89,0% у контролној групи ($p<0,001$). Овај скор је развијен за процену ризика од критичног тока Ковида-19, дефинисаног потребом за лечењем у ЈИЛ, инвазивном МВ или смртним исходом (83), а његова применљивост потврђена је и у спољним валидационим студијама (283). У нашој ROC анализи AUC је износио 0,989, док је гранична вредност $>99,0\%$ имала сензитивност 89,5% и специфичност 100,0%. COVID-GRAM је задржао статистички значајну повезаност са АЗС и након прилагођавања за остале скоринг системе (OR=4,97; 95% CI 1,30–18,94; $p=0,019$). Ипак, веома високе вредности код већине пацијената са АЗС указују на могући ефекат плафона и ограничену способност додатне стратификације пацијената који су већ у категорији изузетно високог ризика.

Lung Injury Score (LIS) био је значајно виши код пацијената са АЗС [2,7 (2,3–3,0) према 2,0 (1,4–2,3); $p<0,001$], што је у складу са већом учесталошћу тешког ARDS-а, израженијом хипоксемијом и већом потребом за инвазивном МВ. Значај LIS-а као показатеља тежине плућног оштећења потврђен је и код критично оболелих Ковид пацијената (284). У нашем истраживању LIS је имао умерену дискриминаторну способност (AUC=0,796), али није задржао независну повезаност са АЗС у мултиваријантном моделу (OR=0,05; 95% CI 0,00–2,62; $p=0,137$). Овај резултат вероватно одражава преклапање са другим показатељима респираторне дисфункције, пре свега PaO_2/FiO_2 односом и респираторном компонентом SOFA скорa (285).

LOD скор је такође указао на израженију мултиорганску дисфункцију код пацијената са АЗС. Висок ризик био је присутан код 64,9% пацијената са АЗС, док је категорији ниског ризика припадало свега 1,8%, у поређењу са 53,7% пацијената контролне групе ($p<0,001$). LOD је показао веома добру дискриминаторну способност (AUC=0,883). У мултиваријантном моделу категорија умереног ризика

задржала је статистички значајну повезаност са АЗС (OR=268,27; 95% CI 2,49–28925,0; $p=0,019$), али изузетно широк интервал поверења указује на нестабилност процене. Због тога номиналну вредност OR не треба тумачити као поуздану меру јачине повезаности, већ пре као показатељ да је већи степен органске дисфункције био карактеристичан за пацијенте са АЗС.

qSOFA је био значајно виши код пацијената са АЗС [1,0 (1,0–2,0) према 1,0 (0,0–2,0); $p=0,008$], али је имао слабу дискриминаторну способност (AUC=0,598) и није задржао независну повезаност у мултиваријантној анализи (OR=0,17; 95% CI 0,02–1,58; $p=0,120$). Слабија прогностичка вредност qSOFA у односу на SOFA описана је и у другим истраживањима Ковид пацијената (84). Ово је очекивано с обзиром на то да qSOFA обухвата само три клиничка параметра и не процењује директно хипоксемију, лабораторијске поремећаје и дисфункцију више органских система.

PaO₂/FiO₂ однос био је један од показатеља са највећом разликом између група. Медијана је код пацијената са АЗС износила 53,0, у поређењу са 200,0 у контролној групи ($p<0,001$), што указује на изузетно тешку хипоксемијску респираторну инсуфицијенцију. У ROC анализи PaO₂/FiO₂ је имао одличну дискриминаторну способност (AUC=0,963), а вредност <121 сензитивност 95,6% и специфичност 92,6%. Слично изражена хипоксемија описана је и код других пацијената са интрахоспиталним АЗС, док је нижи PaO₂/FiO₂ у ширим популацијама Ковид пацијената повезиван са већим морталитетом (286, 287). Иако у мултиваријантном моделу скоринг система није достигао статистичку значајност (OR=0,98; 95% CI 0,97–1,00; $p=0,056$), његов клинички значај остаје изражен. Губитак статистичке значајности вероватно је последица преклапања са LIS и SOFA скором и другим показатељима респираторне дисфункције.

A-DROP скор је такође био значајно виши код пацијената са АЗС [5,0 (4,0–6,0) према 3,0 (2,0–4,0); $p<0,001$], што одражава комбинацију старије животне доби, респираторне инсуфицијенције и веће системске нестабилности. Његова прогностичка вредност код пнеумоније изазване SARS-CoV-2 инфекцијом показана је и у другим истраживањима (87). У нашој ROC анализи A-DROP је имао веома добру дискриминаторну способност (AUC=0,837), али није задржао независну повезаност са АЗС након прилагођавања за остале скоринг системе

(OR=0,90; 95% CI 0,25–3,23; $p=0,870$), вероватно због преклапања са CCI, COVID-GRAM, SOFA скором и показатељима респираторне функције.

SOFA скор показао је једну од најконзистентнијих повезаности са АЗС. Медијана је износила 7,0 код пацијената са АЗС и 4,0 у контролној групи ($p<0,001$), што потврђује израженију дисфункцију више органских система. Слични налази забележени су и у другим истраживањима критично оболелих Ковид пацијената са АЗС, у којима су више SOFA вредности биле повезане са тежим клиничким током и неповољним исходом (110, 164, 286).

У нашем истраживању SOFA је имао одличну дискриминаторну способност (AUC=0,906), а вредност >5 бодова сензитивност 78,1% и специфичност 91,7%. За разлику од qSOFA, SOFA је задржао статистички значајну повезаност са АЗС и у мултиваријантном моделу скоринг система (OR=6,17; 95% CI 1,04–36,70; $p=0,046$). Његова предност вероватно произлази из истовремене процене респираторне, кардиоваскуларне, бубрежне, хематолошке, хепатичне и неуролошке дисфункције.

Посматрано у целини, сви анализирани скоринг системи и показатељи тежине болести били су неповољнији код пацијената са АЗС. ROC анализа показала је одличну дискриминаторну способност COVID-GRAM, PaO₂/FiO₂, SOFA и CCI, веома добру LOD и A-DROP, умерену LIS, док је qSOFA имао ограничену способност разликовања група. У мултиваријантном моделу статистички значајну повезаност са АЗС задржали су COVID-GRAM, LOD и SOFA, док CCI, LIS, qSOFA, PaO₂/FiO₂ и A-DROP нису остали значајни након међусобног прилагођавања.

Ове резултате не треба тумачити тако да COVID-GRAM, LOD и SOFA представљају независне патофизиолошке факторе настанка АЗС. Реч је о композитним показатељима чије се компоненте делимично преклапају и који интегришу различите аспекте тежине критичне болести. Њихове високе вредности стога пре представљају маркере акумулације неповољних клиничких карактеристика код истог пацијента. Међу анализираним системима, COVID-GRAM и SOFA показали су најконзистентније резултате, док изразито низак PaO₂/FiO₂ додатно наглашава централни значај тешке хипоксемијске респираторне инсуфицијенције у клиничком профилу пацијената код којих је наступио АЗС.

6.11 КАРАКТЕРИСТИКЕ АКУТНОГ ЗАСТОЈА СРЦА, КАРДИОПУЛМОНАЛНЕ РЕАНИМАЦИЈЕ И ИСХОДИ

6.11.1 Клиничко стање непосредно пре настанка АЗС

Непосредно пре настанка АЗС код већине пацијената у нашем истраживању било је присутно изражено клиничко погоршање. Тешка клиничка слика регистрована је код 58,2% пацијената, док је код 41,8% клиничка слика и даље била класификована као умерено тешка. Посебно је значајан налаз да је хипоксија непосредно пре АЗС била присутна код чак 95,4% пацијената, док је свега 4,6% било без хипоксије. Овако висока учесталост хипоксије указује да је АЗС у нашој популацији најчешће настајао у условима израженог поремећаја оксигенације и прогресивне респираторне декомпензације.

Анализа виталних и физиолошких параметара непосредно пре АЗС додатно указује да клиничко погоршање није било ограничено само на поремећај оксигенације. Просечна срчана фреквенција износила је $96,4 \pm 25,8$ откуцаја/min, док су просечне вредности систолног и дијастолног артеријског притиска износиле $117,9 \pm 32,5$ mmHg и $66,5 \pm 23,6$ mmHg. Вазопресорна терапија непосредно пре АЗС била је неопходна код 22,6% пацијената, што указује да је код значајног дела болесника већ постојала хемодинамска нестабилност. Истовремено, свега 24,1% пацијената било је потпуно свесно, док је 42,7% било сомнолентно, 7,7% у коми, а 25,4% седирано. Према томе, код приближно половине пацијената који нису били седирани регистрован је поремећај стања свести, што заједно са хипоксијом и хемодинамским променама указује на узрапредовалу физиолошку декомпензацију непосредно пре АЗС.

Овакав образац додатно потврђује компаративна анализа пацијената лечених у ЈИЛ. Код пацијената који су доживели АЗС срчана фреквенција била је значајно виша него код пацијената контролне групе [99,5 (80,0–112,0) према 81,0 (66,0–90,0) откуцаја/min; $p < 0,001$], док су систолни [100,0 (80,0–136,2) према 130,0 (100,0–150,0) mmHg; $p < 0,001$] и дијастолни артеријски притисак [55,0 (40,0–80,0) према 70,0 (60,0–80,0) mmHg; $p < 0,001$] били значајно нижи. Респираторна фреквенција је такође била нижа у групи са АЗС [16,0 (14,8–22,2) према 21,0 (18,0–26,0) удисаја/min; $p < 0,001$]. Ови налази указују да је непосредни преарестни период код

пацијената са АЗС био обележен комплексном физиолошком нестабилношћу, која је поред изражене хипоксемије укључивала и поремећаје циркулације и респираторне динамике.

Ови резултати су у складу са налазима других истраживања. Holm и сар. су показали да је код пацијената са SARS-CoV-2 инфекцијом хипоксија била најчешће клиничко стање које је претходило интрахоспиталном АЗС и била је регистрована код 57% пацијената (247). Новије истраживање Hansen и сар. такође је показало да се вероватноћа интрахоспиталног АЗС повећава са степеном поремећаја виталних параметара, при чему су изражени поремећаји оксигенације били међу показатељима најснажније повезаним са његовим настанком (210). Schein и сар. су показали да је код 70% пацијената пре интрахоспиталног АЗС било присутно погоршање респираторне или неуролошке функције, указујући да АЗС код хоспитализованих пацијената често није изолован и изненадан догађај, већ му претходи период клиничке декомпензације (288).

Посебно су значајни новији подаци Gonem и сар., који су показали да је код 33,7% интрахоспиталних АЗС у периоду који је претходио застоју постојало клинички значајно физиолошко погоршање које је захтевало хитну процену. При томе је у половини случајева у којима NEWS2 (енгл. *National Early Warning Score 2*), систем раног упозорења заснован на процени основних физиолошких параметара ради благовременог препознавања клиничког погоршања, није препознао погоршање, кључни знак била новонастала или растућа потреба за кисеоником (289). Овај налаз је нарочито важан за тумачење наших резултата, јер указује да прогресивно повећање потребе за кисеоничном подршком може представљати важан знак непосредно пред настанак АЗС чак и када остали параметри система раног упозорења нису изразито поремећени. Додатну потврду значаја поремећаја оксигенације пружају резултати наше анализе пацијената лечених у ЈИЛ. PaO_2/FiO_2 однос био је изразито нижи код пацијената који су доживели АЗС у односу на оне без АЗС [53,0 (44,8–67,0) према 200,0 (160,0–245,2); $p < 0,001$]. У ROC анализи вредност $PaO_2/FiO_2 < 121$ показала је сензитивност од 95,6% и специфичност од 92,6% у дискриминацији пацијената са и без АЗС. Иако ову граничну вредност треба тумачити у контексту испитиване популације, њена висока дискриминаторна

способност додатно указује да је тежина поремећаја оксигенације била једно од најизраженијих обележја пацијената код којих је наступио АЗС.

У прилог томе говори и чињеница да је респираторна инсуфицијенција у нашем истраживању идентификована као најчешћи непосредни узрок АЗС, код 53,3% пацијената. На тај начин се налаз готово универзалне хипоксије непосредно пре АЗС повезује и са клинички процењеним непосредним механизмом застоја. Истовремено, присуство тахикардије, нижих вредности артеријског притиска, поремећаја стања свести и потребе за вазопресорном терапијом показује да код дела пацијената терминално погоршање није било искључиво респираторно, већ је имало карактер комбиноване респираторне, хемодинамске и системске декомпензације.

Овакав профил наглашава значај континуираног праћења оксигенације, потребе за додатним кисеоником, срчане фреквенције, артеријског притиска и стања свести, јер динамичко погоршање ових параметара може идентификовати пацијенте у непосредној опасности од АЗС.

6.11.2 Непосредни узроци АЗС

Доминантна улога респираторне дисфункције потврђена је и анализом непосредних узрока АЗС. Респираторна инсуфицијенција била је најчешћи непосредни узрок и регистрована је код 53,3% пацијената. Следили су сепса/MODS и DIC, са по 9,0%, док су примарна аритмија (6,5%), акутни мождани удар (5,9%) и инфаркт миокарда (5,3%) били знатно ређи. АКI је био непосредни узрок код 4,6%, а плућна тромбоемболија код 2,8% пацијената. Оваква расподела указује да је АЗС најчешће настајао у контексту прогресивне респираторне и системске декомпензације, а знатно ређе као последица примарног кардијалног догађаја.

Овом профилу одговара и структура иницијалних срчаних ритмова. Нешокабилни ритмови били су присутни код 81,1% пацијената, при чему је међу њима доминирала асистолија (71,4%), док је РЕА била присутна код 28,6%. Иако иницијални ритам сам по себи не одређује етиологију АЗС, доминација нешокабилних ритмова у складу је са клиничким сценаријем продужене хипоксемије, циркулаторне нестабилности и прогресивне органске дисфункције.

Значај респираторне дисфункције потврђен је и регресионом анализом. Тешки ARDS, у односу на лакши облик, задржао је значајну повезаност са АЗС (OR=20,67; 95% CI 1,50–284,84; $p=0,024$), док је респираторна инсуфицијенција остала значајно повезана са АЗС и у финалном мултиваријантном моделу. Екстремно висока вредност OR (46.510,4; 95% CI 350,8–6.166.240,9; $p<0,001$) и веома широк интервал поверења указују на нестабилност процене величине ефекта, па ову вредност не треба дословно квантитативно тумачити. Таква нестабилност је вероватно последица изразито неравномерне расподеле респираторне инсуфицијенције између група, јер је она била присутна код 99,1% пацијената са АЗС и 54,6% пацијената контролне групе. Слично томе, тешки ARDS регистрован је код 87,7% пацијената са АЗС и 42,6% контролне групе. Стога је поузданије тумачити правац и статистичку робусност повезаности него саму величину OR.

Респираторна декомпензација, међутим, најчешће није била изолована. Код пацијената са АЗС у ЈИЛ чешће су регистровани хипотензија, AKI, DIC, ацидоза и хиперкалијемија, што указује да је код значајног дела пацијената тешка респираторна инсуфицијенција представљала доминантну компоненту шире мултиорганске декомпензације.

Наши резултати су у складу са претходним истраживањима интрахоспиталног АЗС код пацијената са SARS-CoV-2 инфекцијом. Yuriditsky и сар. су показали да је респираторна етиологија АЗС била знатно чешћа од кардијалне (49,1% према 9,1%) (156), док су Shao и сар. респираторни узрок регистровали код 87,5% пацијената (64). Науек и сар. су такође указали на значај респираторне инсуфицијенције и протромботичких догађаја у настанку АЗС код критично оболелих Ковид пацијената (91). Доминација хипоксије није специфична само за Ковид-19: у метаанализи Allencherril и сар. хипоксија је била најчешћи идентификовани узрок интрахоспиталног АЗС различите етиологије, а нешокабилни ритмови чинили су око 70% иницијалних ритмова (290). Ипак, већа учесталост респираторне инсуфицијенције у нашем истраживању додатно наглашава значај тешког поремећаја оксигенације у SARS-CoV-2 инфекцији.

Поред хипоксемије и ARDS-а, настанку АЗС могли су истовремено допринети системска инфламација, ендотелна дисфункција, имунотромбоза, хемодинамска

нестабилност и прогресивна дисфункција више органских система (7, 291, 292). У прилог томе говори и чињеница да су сепса/MODS и DIC заједно представљали непосредни узрок АЗС код 18,0% пацијената. АКІ је као непосредни узрок наведен код 4,6% пацијената, а у финалном мултиваријантном моделу био је значајно повезан са већим шансама за АЗС (OR=18,62; p=0,009).

Посматрани у целини, непосредни узроци АЗС, доминација нешокабилних ритмова и висока учесталост респираторне и мултиорганске дисфункције указују да АЗС код већине пацијената није представљао изоловани примарни кардијални догађај. Пре се може посматрати као завршна манифестација прогресивне критичне болести, у којој су тешка хипоксемија и ARDS имали доминантну улогу, док су сепса/MODS, коагулопатија, хемодинамска нестабилност и АКІ додатно доприносили развоју мултиорганске декомпензације.

6.11.3 Место настанка АЗС

Посматрано заједно, 64,7% свих АЗС у нашој популацији настало је ван ЈИЛ, односно на болничким одељењима или у полуинтензивној нези. Овај податак је клинички значајан јер указује да велики део пацијената који су доживели АЗС није у тренутку догађаја био у окружењу интензивног мониторинга и кадровске организације којом се погоршање пацијента одмах препознаје и на њега реагује.

Додатно је интересантан временски однос између смештаја у ЈИЛ и настанка АЗС. Код пацијената који су АЗС доживели током лечења у ЈИЛ, до настанка АЗС је протекло просечно $1,6 \pm 3,0$ дана, са медијаном од 0 дана и распоном 0–17 дана. Овај налаз показује да је код значајног дела болесника АЗС наступао веома рано након смештаја у ЈИЛ. Иако на основу расположивих података није могуће закључити да је премештање Ковид пацијената у ЈИЛ било са закашњењем, овакав временски образац може указивати да су поједини пацијенти у тренутку ескалације нивоа лечења већ били у унапредовалој фази клиничке декомпензације.

Наш налаз је сличан резултатима Shao и сар., који су показали да је чак 83,1% интрахоспиталних АЗС код пацијената са COVID-19 пнеумонијом настало на општим болничким одељењима, док је 16,9% регистровано у ЈИЛ (64). У тој студији је, поред доминације АЗС на општим одељењима, исход реанимације био

повољнији код пацијената код којих је АЗС настао у ЈИЛ, што аутори доводе у везу са непосреднијим препознавањем догађаја и доступношћу интензивног мониторинга и напредних мера лечења. Овај налаз је важан јер показује да место настанка АЗС може одражавати не само тежину болести већ и брзину препознавања и збрињавања застоја. Насупрот томе, у АНА COVID-19 CVD Registry, Acharya и сар. су показали да је од 509 регистрованих интрахоспиталних АЗС 73,7% настало у ЈИЛ, док је 26,3% настало ван ЈИЛ (8). Посебно је значајно да се и исход разликовао у зависности од места настанка: преживљавање до отпуста износило је 9,1% код пацијената са АЗС у ЈИЛ, а свега 0,7% код оних код којих је АЗС настао ван ЈИЛ. Иако ове разлике не доказују узрочни ефекат саме локације, оне указују да окружење у којем су обезбеђени континуирани мониторинг, већа доступност медицинског особља и непосредна могућност примене напредних мера реанимације може бити значајно за рано препознавање и збрињавање АЗС.

Ове разлике указују да је место настанка АЗС било значајно различито између студија, што се може довести у везу са различитом структуром испитиваних популација, критеријумима за пријем у ЈИЛ, расположивошћу капацитета интензивне неге и организацијом збрињавања критично оболелих током различитих периода пандемије.

Овај концепт додатно потврђује новија анализа Roedl и сар. из GWTG-R регистра, која је обухватила 235.560 интрахоспиталних АЗС у периоду 2010–2021. У тој кохорти 53,4% АЗС настало је у ЈИЛ, 16,0% на телеметријски мониторисаним, а 16,6% на немониторисаним болничким одељењима, док је 14,0% настало у ургентним центрима. Најниже прилагођено преживљавање до отпуста регистровано је управо код АЗС на немониторисаним одељењима - 19,2%, у поређењу са 21,2% у ЈИЛ и 23,0% на телеметријским одељењима (293). Ови подаци показују да за исход није важна само подела на ЈИЛ и ван ЈИЛ, већ и ниво физиолошког и електрокардиографског мониторинга унутар самих болничких одељења.

С обзиром на то да је већина застоја настала ван ЈИЛ, ова комбинација налаза наглашава значај систематског праћења динамике оксигенације и потребе за кисеоничном подршком на свим местима лечења. При томе, због недостатка

анализе клиничког стања према месту настанка АЗС у нашем истраживању, не може се закључити да је учесталост хипоксије била једнака на одељењима и у ЈИЛ; наведене резултате треба посматрати као два међусобно комплементарна налаза на нивоу целокупне кохорте.

Овај резултат има и практичан значај, јер указује на потребу за континуираним праћењем пацијената са високим ризиком од погоршања и ван ЈИЛ. Посебно код пацијената са прогресивном хипоксијом и респираторном инсуфицијенцијом, рано препознавање клиничке декомпензације могло би омогућити правовремено интензивирање мониторинга и терапијских мера пре настанка АЗС.

Овај практични значај подржавају и подаци о системима брзог одговора. У систематском прегледу и метаанализи Solomon и сар., који је обухватио 30 студија и више од три милиона хоспитализација, примена rapid response team/medical emergency team система била је повезана са значајним смањењем броја кардиопулмоналних застоја ван ЈИЛ ($RR=0,62$; 95% CI 0,55–0,69) и смањењем болничког морталитета ($RR=0,88$; 95% CI 0,83–0,93) (294). Ови резултати указују да идентификација клиничког погоршања на одељењу и брза ескалација збрињавања могу имати непосредан значај за превенцију дела АЗС који настају ван интензивне неге.

У целини, место настанка АЗС у нашем истраживању треба тумачити као резултат интеракције тежине болести и организације болничког збрињавања. Чињеница да је 64,7% застоја настало ван ЈИЛ, у комбинацији са готово универзалним стањем хипоксије непосредно пре АЗС и веома раним настанком застоја код дела пацијената након смештаја у ЈИЛ, указује на постојање временског прозора у којем би препознавање прогресивне декомпензације могло бити од посебног значаја. Ови резултати подржавају примену мониторинга прилагођеног степену ризика, система раног упозоравања и брзе ескалације нивоа лечења код високоризичних пацијената на општим и полуинтензивним одељењима. С обзиром на опсервациони дизајн истраживања, не може се закључити да би ранији пријем у ЈИЛ спречио настанак АЗС, али овај налаз указује на потребу за даљим испитивањем правовремености ескалације нивоа лечења.

6.11.4 Време настанка АЗС

Посматрано према времену настанка, највећи број АЗС у нашем истраживању регистрован је током ноћи (42,7%), док је 22,6% догађаја настало током редовног радног времена, 17,0% у поподневним сатима и 17,6% током викенда. Када се ноћ, поподневни сати и викенд посматрају заједно као периоди ван редовног радног времена, у њима је регистровано 77,3% свих АЗС. Ипак, овај однос не треба тумачити као доказ већег индивидуалног ризика ван радног времена, јер се временски интервали разликују по трајању, а број пацијент-сати изложености у појединим периодима није анализиран.

Наш налаз је у складу са литературом о неповољнијим исходима интрахоспиталног АЗС ван дневног радног времена. Reberdy и сар. су показали да су преживљавање до отпуста, ROSC и 24-часовно преживљавање били неповољнији код АЗС насталих током ноћи (295). Слично томе, подаци британског National Cardiac Arrest Audit-а показали су ниже стопе продуженог ROSC-а и преживљавања до отпуста током ноћи и викенда у односу на дневни период радним данима. У шведском регистру кардиопулмоналне реанимације 30-дневно преживљавање и ROSC такође су били најнижи током ноћи, а разлике су биле израженије у мањим болницама и на одељењима без ЕКГ мониторинга (296).

Ови подаци указују да временска варијабилност исхода вероватно не зависи само од биолошких или циркадијалних фактора, већ може бити повезана и са организацијом рада, интензитетом мониторинга и брзином препознавања клиничког погоршања. Међутим, такве механизме није могуће директно приписати нашој установи, јер организациони параметри нису били предмет овог истраживања.

У целини, чињеница да је највећи број АЗС регистрован током ноћи и да се приближно три четвртине догађаја догодило ван редовног радног времена у складу је са концептом временске варијабилности интрахоспиталног АЗС. Наши резултати не доказују независан „ноћни ефекат“, али наглашавају значај уједначеног мониторинга, раног препознавања клиничког погоршања и брзог одговора на АЗС током целог 24-часовног периода.

6.11.5 Иницијални срчани ритам

Једно од најизраженијих обележја АЗС у нашем истраживању била је изражена заступљеност нешокабилних иницијалних ритмова. Нешокабилни ритмови регистровани су код 81,1% пацијената, док су шокабилни ритмови били присутни код свега 18,9%. Међу нешокабилним ритмовима доминирала је асистолија, која је регистрована код 71,4% пацијената са нешокабилним ритмом, док је РЕА била присутна код 28,6%. Међу пацијентима са шокабилним ритмом VF је била чешћа од рVT.

Доминација нешокабилних ритмова у нашем истраживању није неочекивана у контексту савремене епидемиологије интрахоспиталног АЗС. У данском DANARREST регистру Stankovic и сар. су међу 3.422 пацијента са интрахоспиталним АЗС регистровали шокабилни иницијални ритам код 19% пацијената, што је практично идентично учесталости од 18,9% у нашој популацији (297). У тој студији шокабилни ритмови били су чешће повезани са мониторисаним и сведоченим АЗС и постојањем кардиолошких обољења, док су старија животна доб и поједини некардиолошки коморбидитети били повезани са нешокабилним ритмом. Ови подаци указују да иницијални ритам не одражава само непосредни механизам АЗС, већ и клинички профил пацијента и околности у којима је АЗС настао и препознат.

Оваква расподела учесталости иницијалних ритмова у складу је са доминантно респираторном етиологијом АЗС у нашој популацији. За разлику од наглог примарног аритмијског догађаја, који чешће може започети VF или рVT, прогресивна хипоксемија, респираторна инсуфицијенција, ацидоза и мултиорганска дисфункција стварају патофизиолошку основу за постепено хемодинамско погоршање и настанак РЕА или асистолије (91, 290).

Ова интерпретација добија додатну тежину када се иницијални ритам посматра заједно са осталим налазима нашег истраживања. Непосредно пре АЗС хипоксија је била присутна код 95,4% пацијената, док је респираторна инсуфицијенција била најчешћи непосредни узрок АЗС, код 53,3%. Поред тога, међу пацијентима леченим у ЈИЛ који су доживели АЗС регистроване су високе учесталости тешког ARDS-а, хипотензије, акутне бубрежне инсуфицијенције и ацидозе. Због тога

доминацију PEA и асистолије треба посматрати као део ширег клиничког фенотипа тешке респираторне и системске декомпензације, а не као изоловану електрофизиолошку карактеристику самог АЗС.

Сличан образац описан је у већини кохорти пацијената са SARS-CoV-2 инфекцијом: нешокабилни ритмови чинили су велику већину иницијалних ритмова, а систематски прегледи процењују њихову учесталост на приближно 89% (8, 64, 90, 108, 276). Наши резултати стога одговарају ширем обрасцу интрахоспиталног АЗС у тешком COVID-19.

Доминација нешокабилних ритмова код Ковид пацијената током АЗС потврђена је и на нивоу систематских прегледа. Ippolito и сар. су у метаанализи 10 студија, која је обухватила више од 1.100 пацијената са COVID-19 и интрахоспиталним АЗС, проценили учесталост нешокабилног иницијалног ритма на 89% (95% предикциони интервал 82,8–93,1%) (298). Учесталост од 81,1% у нашем истраживању је нешто нижа од ове збирне процене, али и даље потврђује јасну доминацију нешокабилних ритмова.

Додатно, новија метаанализа Shrestha и сар., која је директно упоређивала пацијенте са и без COVID-19, показала је да је шокабилни иницијални ритам био присутан код 9,59% пацијената са COVID-19 и 16,39% пацијената без COVID-19 (109). Слично томе, у проспективном француском ACICoVID-19 регистру Chelly и сар. су код критично оболелих пацијената са COVID-19 који су доживели АЗС у ЈИЛ регистровали нешокабилни иницијални ритам код 90% пацијената (110).

Посебно је занимљиво да је у нашем истраживању међу нешокабилним ритмовима асистолија била знатно чешћа од PEA. Овај налаз може одражавати узнапредовалост клиничког погоршања у тренутку настанка или препознавања АЗС, нарочито имајући у виду високу учесталост хипоксије непосредно пре догађаја. Ипак, из саме расподеле иницијалних ритмова није могуће утврдити трајање претходне хипоксије нити евентуално кашњење у препознавању АЗС, па овај механизам треба тумачити опрезно.

Овај налаз је нарочито интересантан када се упореди са подацима велике америчке Get With The Guidelines–Resuscitation кохорте. Andrea и сар. су анализирали 227.097

интрахоспиталних АЗС са нешокабилним ритмом и утврдили да је РЕА била знатно чешћа од асистолије — 64,9% према 35,1% (224). У нашем истраживању однос је био практично обрнут, јер је међу нешокабилним ритмовима асистолија чинила 71,4%, а РЕА 28,6%. То указује да структура нешокабилних ритмова у нашој популацији није у потпуности одговарала оној која се описује у општој популацији пацијената са интрахоспиталним АЗС.

У истој студији Andrea и сар. показали су да РЕА и асистолија, иако се у реанимационим алгоритмима заједно сврставају у нешокабилне ритмове, имају различите клиничке карактеристике. РЕА је била чешћа у ЈИЛ и другим мониторисаним условима, док је асистолија била релативно чешћа на одељењима без мониторинга. ROSC је постигнут код 61,8% пацијената са РЕА и 56,4% са асистолијом, мада се прилагођено преживљавање до отпуста није значајно разликовало (224). Ови резултати су релевантни за наше истраживање, у којем је 56,0% АЗС настало на болничким одељењима, али пошто није спроведена анализа иницијалног ритма према месту настанка АЗС, није могуће закључити да је висока учесталост асистолије у нашој кохорти била последица места лечења или различитог нивоа мониторинга. Поред етиолошког значаја, иницијални ритам има и снажну прогностичку вредност. Stanković и сар. су показали да је, и након прилагођавања за карактеристике пацијента и самог АЗС, шокабилни иницијални ритам био повезан са већом вероватноћом ROSC-а ($RR=1,63$), 30-дневног преживљавања ($RR=2,31$) и једногодишњег преживљавања ($RR=2,36$) у односу на нешокабилни ритам (297). Према томе, доминација нешокабилних ритмова у нашој популацији представља и једно од могућих обележја неповољног прогностичког профила ових пацијената. Међутим, с обзиром да у нашем истраживању исходи нису анализирани одвојено у зависности од иницијалног ритма, није могуће проценити колики је његов независни допринос укупно веома ниском преживљавању.

Када се резултати посматрају у целини, карактеристике АЗС у нашој популацији формирају релативно јединствен клинички образац. АЗС је најчешће настајао код пацијената са израженом хипоксијом и прогресивном респираторном дисфункцијом, респираторна инсуфицијенција била је његов најчешћи непосредни узрок, а у иницијалном ритму убедљиво су доминирали нешокабилни ритмови, пре

свега асистолија. Ови налази указују да је интрахоспитални АЗС код пацијената са SARS-CoV-2 инфекцијом у нашој популацији најчешће представљао завршну манифестацију прогресивне респираторне и системске декомпензације, а ређе изоловани примарни кардијални догађај.

6.11.6 Карактеристике кардиопулмоналне реанимације и исходи

У нашем истраживању кардиопулмонална реанимација спроведена је код свих 323 Ковид пацијента код којих је током болничког лечења наступио АЗС. Реанимацију је најчешће започињао одељенски лекар (51,1%), док је реанимациони тим (анестезиолог и анестетичар) био иницијално ангажован код 32,5%, а медицинска сестра/техничар код 16,4% пацијената. Међутим, након иницијалног препознавања АЗС и започињања основних мера реанимације, реанимациони тим је преузимао даље збрињавање и спроводио КПП до коначног исхода код 83,6% пацијената. Медијана времена од настанка АЗС до започињања КПП износила је 35 секунди, што указује да је код већине пацијената застој циркулације препознат релативно брзо и да су реанимационе мере започете без дужег одлагања. Значај раног започињања КПП потврђен је у великој анализи регистра Get With The Guidelines—Resuscitation, која је обухватила више од 57.000 пацијената са интрахоспиталним АЗС. Bircher и сар. показали су да је одлагање почетка КПП дуже од два минута било независно повезано са мањом вероватноћом преживљавања до отпуста из болнице (299).

Овакав образац одговора одговара концепту интрахоспиталног „ланца преживљавања“, у којем се од особља непосредно уз пацијента очекује тренутно препознавање АЗС, позивање помоћи и започињање КПП, а од организованог реанимационог тима брзо преузимање мера напредне животне подршке. Најновије ERC смернице из 2025. године управо наглашавају да сви болнички здравствени радници треба да буду обучени да брзо препознају АЗС, позову помоћ и започну КПП, док реанимациони тим треба да буде доступан за непосредно и брзо укључивање у збрињавање АЗС (300).

Ипак, медијану од 35 секунди треба посматрати заједно са просечним временом од $73,2 \pm 81,9$ секунди и распоном од 0 до 400 секунди. Разлика између медијане и аритметичке средине указује на асиметричну расподелу и постојање појединачних

случајева са знатно дужим временом до почетка КПП. Стога резултат пре свега показује да је код већине пацијената КПП започета брзо, али не искључује варијабилност у брзини одговора између појединачних догађаја.

У условима пандемије COVID-19, организација КПП била је додатно отежана неопходношћу примене личне заштитне опреме, ограничењем броја чланова реанимационог тима и мерама усмереним на смањење стварања и ширења аеросола (94-96, 102). Значај ових организационих фактора потврђују и новија истраживања. Vaillancourt и сар. показали су да је примена посебног COVID-19 протокола била повезана са кашњењем у започињању компресија грудног коша, доласку реанимационог тима, првој анализи ритма, примени адреналина и обезбеђивању дисајног пута. Истовремено, показатељи квалитета самих компресија нису били значајно нарушени, што указује да је пандемија првенствено утицала на правовременост појединих интервенција, а не нужно на технички квалитет КПП (301). Овај налаз је значајан за тумачење наших резултата, јер релативно кратко време до започињања КПП указује да изразито неповољни исходи у нашој популацији не могу бити објашњени искључиво кашњењем у започињању реанимације.

У тренутку настанка АЗС трахеална интубација је већ била изведена код 26,0% пацијената, док је код додатних 57,3% трахеална интубација изведена током КПП. Вентилација самоширећим балоном са маском примењена је код 70,6%, а механичким вентилатором код 29,4% пацијената. Оваква структура респираторног збрињавања мора се посматрати у контексту специфичности SARS-CoV-2 инфекције, код које је тешка хипоксемијска респираторна инсуфицијенција представљала један од доминантних механизма који су претходили АЗС.

Актуелне ERC 2025 смернице у погледу дисајног пута не дају предност једној стратегији за све пацијенте са интрахоспиталним АЗС, већ наводе да се током КПП може користити вентилација маском и самоширећим балоном или напредни дисајни пут (супраглотична средства или трахеална интубација). Приоритет остају непрекидне висококвалитетне компресије грудног коша и избегавање непотребних прекида компресија током обезбеђења дисајног пута (300). Ово је важно за тумачење наших резултата, јер сама чињеница да је 57,3% пацијената интубирано

током КПП не омогућава оцену квалитета те интервенције без података о времену до интубације, броју покушаја и трајању евентуалних прекида компресија.

Компресије грудног коша спроведене су код практично свих пацијената у нашем истраживању (99,7%), док је дефибрилација примењена код 18,3%. Овај проценат одговара релативно малој заступљености шокабилних иницијалних ритмова у нашој кохорти. У мултицентричној студији Наук и сар. дефибрилација је примењена код 18,5% пацијената, што је готово идентично резултату нашег истраживања, док су РЕА и асистолија заједно чиниле већину иницијалних ритмова (91).

Адреналин је примењен код 99,7% пацијената, са медијаном укупне дозе од 5 mg. Висока учесталост примене адреналина забележена је и у другим кохортама Ковид пацијената са интрахоспиталним АЗС. У студији Наук и сар. адреналин је примењен код 81,0% пацијената код којих је спроведена КПП. У истој студији амиодарон је примењен код 8,5%, а лидокаин код 2,3% пацијената. У нашем истраживању амиодарон је чешће коришћен (22,9%), док је учесталост примене лидокаина била слична (1,9%) (91). Разлике у учесталости примене појединих лекова треба посматрати у контексту структуре иницијалних ритмова, трајања реанимације и динамике промене ритма током КПП.

Медијана укупне дозе адреналина од 5 mg такође је у складу са релативно дугим трајањем КПП у нашој кохорти. Међутим, укупну дозу није оправдано тумачити независно од трајања реанимације, јер већи број доза у великој мери може бити последица дужег трајања АЗС. За процену утицаја адреналина на исход клинички би информативнији били време до прве дозе и број доза прилагођен трајању КПП, параметри који у нашем истраживању нису посебно анализирани.

Посебну пажњу заслужује примена натријум-бикарбоната код 45,5% пацијената. Савремене смернице не препоручују његову рутинску примену током АЗС, већ употребу ограничавају на специфичне клиничке ситуације и реверзибилне узроке (105, 302). Релативно висока учесталост његове примене у нашој кохорти могла би се посматрати у контексту изражених метаболичких и ацидобазних поремећаја, бубрежне дисфункције и поремећаја концентрације калијума који су били чести код пацијената код којих је наступио АЗС.

Медијана трајања КПП у нашем истраживању износила је 25 минута, а просечно трајање $27,4 \pm 15,0$ минута, са распоном до 90 минута. У претходним истраживањима Ковид пацијената медијана трајања КПП најчешће је износила око 10 минута (91, 162, 164), док је у великом GWTG-R регистру опште популације интрахоспиталног АЗС износила 17 минута (303). Ове разлике треба тумачити опрезно, јер трајање реанимације зависи од иницијалног ритма, реверзибилности узрока АЗС, тежине клиничког стања, постизања ROSC-а и критеријума за прекид КПП. Стога дуже трајање реанимације у нашој популацији не треба посматрати као узрок неповољног исхода, већ пре као одраз тежине и ограничене реверзибилности основног стања.

Непосредни и краткорочни исходи били су изразито неповољни. ROSC је постигнут код 29 од 323 пацијента (9,0%), док су само три пацијента преживела 30 дана, односно до отпуста из болнице, што одговара преживљавању од 0,9%. И након иницијалног ROSC-а прогноза је била неповољна: код 11 од 29 пацијената спонтана циркулација одржала се најдуже два сата. Ови налази указују да проблем није био ограничен на успостављање циркулације, већ и на њено одржавање у условима тешке основне системске дисфункције.

Слично неповољни исходи описани су и у другим студијама интрахоспиталног АЗС код Ковид пацијената. Shao и сар. забележили су ROSC код 13,2% пацијената, уз доминацију респираторне етиологије и нешокабилних ритмова (64), док су Bhardwaj и сар. пријавили ROSC код приближно 13% и 30-дневно преживљавање од 2,9% (304). У другим кохортама стопе ROSC-а и преживљавања биле су нешто више, што вероватно одражава разлике у структури популације, тежини болести, месту настанка АЗС, иницијалном ритму и организацији реанимационог система (90, 156). Метаанализе такође потврђују неповољнију прогнозу Ковид пацијената након интрахоспиталног АЗС, са мањом вероватноћом ROSC-а и већим краткорочним морталитетом у односу на пацијенте без SARS-CoV-2 инфекције (57, 109, 305).

При тумачењу ниске стопе ROSC-а важно је разграничити карактеристике самог реанимационог поступка од преарестног стања пацијената. Доступни подаци указују на кратко време до почетка КПП, широку примену компресија грудног коша

и укључивање реанимационог тима код већине пацијената. Ипак, на основу ретроспективно доступних података није могуће у потпуности проценити технички квалитет КПП, јер нису анализирани параметри као што су дубина и фреквенција компресија, удео времена са активним компресијама грудног коша, трајање прекида, време до прве анализе ритма и дефибрилације, време до примене адреналина и EtCO₂ током реанимације. Стога се изразито ниска стопа ROSC-а не може поуздано приписати самом реанимационом поступку.

Насупрот томе, преарестни клинички профил био је изразито неповољан. Код великог броја пацијената постојали су тешка хипоксемијска респираторна инсуфицијенција, мултиорганска дисфункција и доминација нешокабилних иницијалних ритмова. Ови фактори су и у широј литератури препознати као важни показатељи неповољног исхода интрахоспиталне реанимације (306). Посебно је значајно што је хипоксија, иако представља један од класичних реверзибилних узрока АЗС, код критично оболелих Ковид пацијената најчешће била последица узнапредовале пнеумоније и ARDS-а, па основни патофизиолошки поремећај није било могуће брзо отклонити током КПП.

Ограничену физиолошку резерву додатно одражава чињеница да је део пацијената пре АЗС већ захтевао висок степен органске подршке, укључујући механичку вентилацију, вазопресорну и инотропну терапију. Претходна истраживања показала су да су преарестна примена вазопресора и механичке вентилације повезане са неповољнијим исходом интрахоспиталног АЗС (307, 308). Ове мере не треба посматрати као узрок неповољног исхода, већ као показатеље већ узнапредовале критичне болести и смањене физиолошке резерве.

Клинички је занимљиво да су сва три пацијента која су преживела 30 дана, односно до отпуста, имала потенцијално реверзибилан непосредни узрок АЗС: два пацијента су имала акутни инфаркт миокарда, а један пацијент плућну емболију. Због веома малог броја преживелих овај налаз не омогућава статистичко закључивање, али може указивати на значај брзо препознатљивог и потенцијално реверзибилног узрока за исход реанимације.

У целини, изразито ниске стопе ROSC-а и преживљавања у нашем истраживању највероватније су одражавале комбинацију тешког преарестног клиничког стања,

доминације нешокабилних ритмова и ограничене реверзибилности основног патофизиолошког процеса. Тешка хипоксемијска респираторна инсуфицијенција, мултиорганска дисфункција и већ постојећа потреба за интензивном органском подршком вероватно су имале већи значај за исход од самог времена до започињања КПП.

6.11.7 DNACPR одлуке и утицај селекције пацијената на тумачење исхода КПП

При поређењу стопа ROSC-а и преживљавања између различитих студија потребно је узети у обзир још један важан фактор – разлике у пракси доношења одлука о незапочињању кардиопулмоналне реанимације (*Do Not Attempt Cardiopulmonary Resuscitation* – DNACPR). У нашем клиничко-болничком центру у коме је изведена ова студија, током периода истраживања није постојала формално примењивана DNACPR пракса, због чега је покушај КПП предузиман код пацијената код којих је наступио интрахоспитални АЗС, укључујући и пацијенте са изразито тешком основном болешћу и веома неповољном прогнозом.

Одсуство формализоване DNACPR праксе има важан методолошки значај: у нашој кохорти КПП је покушавана и код пацијената са веома неповољном прогнозом. Због тога се сирове стопе ROSC-а и преживљавања не могу директно поредити са системима у којима се пацијенти са малом очекиваном користи од КПП претходно издвајају DNACPR одлуком.

Велики регистри и Utstein модел препознају DNACPR статус као важан преарестни податак, управо зато што различита селекција пацијената може значајно утицати на стопе покушане КПП и исходе (309, 310).

При томе је важно нагласити да DNACPR одлука представља одлуку искључиво о непредузимању КПП у случају престанка циркулације или дисања и не представља аутоматски одлуку о ограничењу других облика лечења. Пацијент са DNACPR одлуком и даље може бити кандидат за активну терапију инфекције, оксигенотерапију, вазопресорну подршку, неинвазивну или инвазивну вентилацију и друге терапијске поступке, уколико су они у складу са циљевима лечења. Ово

разграничење је важно како се DNACPR не би погрешно изједначавао са општим „не лечити“ приступом.

Најновије ERC смернице о етичким аспектима реанимације из 2025. године додатно наглашавају да DNACPR одлуке треба доносити у ширем оквиру планирања будуће и хитне здравствене неге, а не као изоловану административну одлуку. Смернице издвајају три основа за документовање DNACPR одлуке: очекивану смрт при којој КПП није клинички примерена, неповољан однос очекиване користи и штете у контексту вредности пацијента, или јасно изражену жељу пацијента да не буде реанимиран (311). Овакав приступ додатно наглашава да се одлука не може заснивати само на једном параметру, као што су старост, дијагноза COVID-19 или присуство појединачног коморбидитета.

Питање DNACPR одлука било је посебно актуелно током пандемије. Curtis и сар. су још на почетку пандемије нагласили значај благовременог планирања циљева лечења и разговора о реанимационом статусу код тешко оболелих Ковид пацијената, како би се избегло спровођење инвазивних интервенција код пацијената код којих оне не могу обезбедити реалну клиничку корист (112). Ипак, DNACPR одлука не сме бити заснована искључиво на дијагнози SARS-CoV-2 инфекције, старости пацијента или потреби за рационализацијом ресурса, већ на индивидуалној процени клиничког стања, прогнозе, вредности и жеља пацијента и очекиване користи од реанимације. ERC смернице о етичким аспектима реанимације наглашавају управо значај индивидуализованог доношења одлука, унапред планиране здравствене неге и заједничког одлучивања (312).

Подаци из пандемијског периода показују да су DNR/DNACPR одлуке биле чешће код Ковид пацијената у појединим здравственим системима, што додатно ограничава директну упоредивост кохорти (313).

Новији резултати такође указују на значај реанимационог статуса током пандемије. Piscitello и Parker су показали да су пацијенти са COVID-19 имали приближно двоструко већу вероватноћу постојања DNR одлуке, чак и након прилагођавања за клиничке карактеристике и тежину болести (aOR=2,01; 95% CI 1,64–2,38).

Из наших података није могуће проценити како би постојање DNACPR праксе утицало на ROSC или преживљавање, јер није ретроспективно процењено који би пацијенти испуњавали критеријуме и какве би биле њихове жеље. Зато овај фактор остаје важан, али неквантификован.

Одсуство формализоване DNACPR праксе представља специфичност нашег истраживања и ограничава директну упоредивост са регистрима у којима се преарестна селекција систематски примењује. Због тога изузетно ниске стопе ROSC-а и преживљавања не треба тумачити изоловано као показатељ квалитета КПП.

Непостојање формализоване DNACPR праксе стога представља и методолошко ограничење при поређењу исхода нашег истраживања са другим кохортама, јер различита преарестна селекција пацијената може значајно утицати на стопе покушане КПП, ROSC-а и преживљавања.

7 ЗАКЉУЧЦИ

На основу резултата спроведеног истраживања могу се извести следећи закључци:

1. Интрахоспитални АЗС код Ковид пацијената у нашој студији представљао је завршну манифестацију тешког и прогресивног клиничког тока, са израженом респираторном и мултиорганском дисфункцијом и изузетно неповољним непосредним и краткорочним исходом. Добијени резултати указују да АЗС у овој популацији најчешће није представљао изненадни изоловани кардијални догађај, већ крајњу фазу прогресивне респираторне и системске декомпензације.
2. Пацијенти код којих је наступио АЗС имали су израженију физиолошку и лабораторијску дисфункцију, са тежом хипоксемијом, вишим вредностима инфламаторних и коагулационих показатеља и лактата, као и већом учесталости поремећаја електролита. У финалном мултиваријантном моделу код пацијената лечених у ЈИЛ старија животна доб, респираторна инсуфицијенција, АКИ, већи број леукоцита и више концентрације фибриногена и D-димера задржали су статистички значајну независну повезаност са настанком АЗС. Ови налази указују да су старост, респираторна и бубрежна дисфункција, као и израженији инфламаторни и коагулациони поремећаји, представљали кључна обележја клиничког профила пацијената код којих је наступио АЗС.
3. Сви анализирани скоринг системи и показатељи тежине болести били су неповољнији код пацијената код којих је наступио АЗС. Најбољу дискриминаторну способност показали су COVID-GRAM Critical Illness Risk Score, PaO_2/FiO_2 однос, SOFA и CCI, док је qSOFA имао ограничену дискриминаторну способност. У заједничком мултиваријантном моделу скоринг система статистички значајну повезаност са настанком АЗС задржали су COVID-GRAM, LOD и SOFA, што указује да интегрисана процена тежине болести и мултиорганске дисфункције може допринети препознавању клиничког профила пацијената код којих је вероватније да ће током хоспитализације наступити АЗС. Практично, резултати подржавају комбиновану процену респираторног статуса, мултиорганске дисфункције

и укупног клиничког ризика, а не ослањање на један изоловани параметар или скор.

4. Настанку АЗС претходило је изражено клиничко погоршање. Непосредно пре АЗС тешка клиничка слика била је присутна код 58,2%, а хипоксија код чак 95,4% пацијената. Ови резултати указују да је АЗС најчешће настајао након прогресивног погоршања респираторне функције и општег клиничког стања, а не као изненадни изоловани кардијални догађај. Висока учесталост хипоксије непосредно пре настанка АЗС указује да је код већине пацијената АЗС претходило клинички уочљиво погоршање које је могло бити препознато пре његовог настанка.
5. Респираторне компликације представљале су доминантно обележје клиничког тока. Код пацијената код којих је наступио АЗС регистрована је висока учесталост респираторне инсуфицијенције, тешке пнеумоније и ARDS-а. Поред респираторне дисфункције, значајну улогу имали су АКІ, ацидобазни и електролитни поремећаји, DIC и друге манифестације мултиорганске дисфункције. Потреба за интензивнијим облицима респираторне подршке, нарочито инвазивном механичком вентилацијом, била је значајно већа код пацијената код којих је наступио АЗС и одражавала је тежину респираторне инсуфицијенције. Примена вазопресора и инотропа такође је представљала показатељ изражене хемодинамске нестабилности, али није потврђена као независни фактор повезан са настанком АЗС. Стога потребу за интензивнијом органском подршком треба пре свега тумачити као маркер тежине и прогресије болести, а не као фактор повезан са настанком АЗС.
6. Ковид пацијенти у нашој студији код којих је током болничког лечења наступио АЗС били су претежно старије животне доби, са просечном старошћу од $75,0 \pm 9,6$ година, док су мушкарци чинили 56,7% испитиване популације. У популацији критично оболелих пацијената лечених у ЈИЛ, пацијенти код којих је наступио АЗС били су значајно старији у односу на пацијенте код којих АЗС није наступио, док пол није био значајно повезан са настанком АЗС.

7. Коморбидитети су били присутни код готово свих пацијената код којих је наступио АЗС, а доминирала су кардиоваскуларна обољења. У ЈИЛ-у су артеријска хипертензија, валвуларна болест срца, поремећаји срчаног ритма, претходни инфаркт миокарда, конгестивна срчана слабост, цереброваскуларне болести, астма, хронична бубрежна инсуфицијенција, хиперлипидемија и малигна обољења били статистички значајно чешћи код пацијената код којих је наступио АЗС. Веће коморбидно оптерећење, исказано ССИ скором, такође је било повезано са настанком АЗС. Међутим, у финалном мултиваријантном моделу појединачни коморбидитети нису задржали независну повезаност са настанком АЗС, за разлику од показатеља актуелне респираторне и мултиорганске дисфункције. Ови налази указују да је тежина тренутног клиничког стања била значајније повезана са настанком АЗС него присуство појединачних хроничних обољења.
8. Гојазност је била значајно чешћа код критично оболелих пацијената код којих је наступио АЗС, док навика пушења цигарета није показала статистички значајну повезаност са настанком АЗС. Прекомерна конзумација алкохола није потврђена као фактор повезан са већом учесталости АЗС. Гојазност, међутим, није задржала независну повезаност са АЗС у финалном мултиваријантном моделу.
9. Време протекло од појаве првих симптома до хоспитализације било је значајно дужи код пацијената код којих је касније наступио АЗС. Иако овај параметар није задржао независну повезаност са АЗС у мултиваријантној анализи, овај налаз указује на повезаност касније хоспитализације са неповољнијим током, али не омогућава закључак о независном или узрочном ефекту времена до хоспитализације на настанак АЗС. Клинички значај благовременог јављања лекару и ране процене тежине болести остаје важан, али га резултати ове студије не могу потврдити као независни заштитни фактор.
10. Највећи број пацијената код којих је наступио АЗС није био вакцинисан против COVID-19. Међутим, у компаративној анализи пацијената лечених у ЈИЛ вакцинални статус није био статистички значајно повезан са настанком АЗС, због чега се на основу резултата овог истраживања не може закључити

да је вакцинација представљала независни фактор повезан са ризиком од АЗС. Овај резултат треба тумачити у оквиру испитиване популације и дизајна студије, а не као доказ одсуства ефекта вакцинације на тежину COVID-19 у широј популацији.

11. АЗС је најчешће настајао на болничким одељењима (56,0%), затим у ЈИЛ (35,3%) и полуинтензивној нези (8,7%). Највећи број АЗС регистрован је током ноћи (42,7%). У контексту налаза да је хипоксија непосредно пре настанка АЗС била присутна код 95,4% пацијената, ова временска и просторна расподела посебно наглашава значај континуираног надзора високоризичних пацијената ван ЈИЛ и током периода са потенцијално мањим бројем расположивог особља.
12. Најчешћи непосредни узрок АЗС била је респираторна инсуфицијенција (53,3%), док су сепса/MODS и DIC били следећи по учесталости. Примарна аритмија, инфаркт миокарда и плућна тромбоемболија били су знатно ређи узроци. Ови резултати потврђују да је АЗС код Ковид пацијената најчешће настајао као последица прогресивне респираторне и системске декомпензације, чиме се непосредна етиологија АЗС уклапа у претходно утврђен високоризични клинички фенотип.
13. Нешокабилни иницијални ритмови били су доминантни и регистровани су код 81,1% пацијената, при чему је асистолија чинила 71,4% нешокабилних ритмова, док су шокабилни ритмови били присутни код свега 18,9% пацијената. Оваква структура иницијалних ритмова у складу је са доминантном респираторном етиологијом АЗС и високом учесталости тешке хипоксије, ацидозе и мултиорганске дисфункције, и представља још једно обележје изразито неповољног преарестног профила испитиване популације.
14. Кардиопулмонална реанимација је код већине пацијената започета брзо, уз рано укључивање реанимационог тима и примену мера напредне животне подршке. Медијана времена од настанка АЗС до започињања КПП износила је 35 секунди, а реанимациони тим је спроводио КПП до коначног исхода код 83,6% пацијената. Медијана трајања КПП износила је 25 минута, што

указује на релативно дуге реанимационе покушаје код популације са изразито неповољним преарестним клиничким профилем.

15. Исходи КПП били су изузетно неповољни. ROSC је постигнут код 29 од 323 пацијента (9,0%), при чему је код значајног дела био само привремен. Само три пацијента (0,9%) преживела су 30 дана, односно до отпуста из болнице. Код два преживела пацијента непосредни узрок АЗС био је инфаркт миокарда, а код једног плућна тромбоемболија. Овај налаз је у складу са могућим значајем реверзibilности непосредног узрока АЗС за успешан исход, али због свега три преживела пацијента не омогућава поуздано статистичко закључивање о узроку преживљавања.
16. Изразито ниске стопе ROSC-а и преживљавања не могу се објаснити једним фактором нити само карактеристикама спроведене КПП. Резултати истраживања указују да су неповољном исходу највероватније заједнички доприносили унапредовало преарестно клиничко стање, тешка хипоксемијска респираторна инсуфицијенција, ацидоза и мултиорганска дисфункција и доминација нешокабилних иницијалних ритмова. Истовремено, изузетно ниске стопе ROSC-а и преживљавања не треба тумачити изоловано као показатељ квалитета спроведене КПП. Одсуство формализованог система претходног доношења DNACPR одлука утицало је на структуру популације код које је реанимација покушавана и тиме ограничава директну упоредивост добијених стопа преживљавања са резултатима система у којима се преарестне DNACPR одлуке систематски примењују.
17. Чињеница да је више од половине АЗС настало на болничким одељењима, уз готово универзално присуство хипоксије непосредно пре застоја, указује на потребу за унапређењем система раног препознавања клиничког погоршања. Континуирана процена виталних параметара, примена стандардизованих система раног упозорења, јасни критеријуми за позивање тима за брзи одговор и благовремено премештање високоризичних пацијената у ЈИЛ представљају логичне организационе мере које би могле омогућити раније препознавање прогресивне декомпензације и потенцијално допринети превенцији дела интрахоспиталних АЗС.

18. Одсуство формализоване DNACPR праксе представља важну организациону и етичку специфичност испитиваног система. Резултати овог истраживања подржавају потребу за разматрањем јасних, стандардизованих и етички заснованих процедура за процену и документовање реанимационог статуса. Одлуке о незапочињању КПП морају бити индивидуализоване и засноване на укупном клиничком стању, прогнози, очекиваној користи и штети од КПП и, када год је могуће, вредностима и жељама пацијента, а не само на старости, дијагнози SARS-CoV-2 инфекције или појединачном коморбидитету.

У целини, резултати овог истраживања показују да интрахоспитални АЗС код Ковид пацијената треба посматрати као завршни догађај сложеног и прогресивног клиничког процеса, а не као последицу једног изолованог фактора. Високоризични фенотип чини интеракција старије животне доби, тешке респираторне инсуфицијенције и хипоксемије, бубрежне и друге органске дисфункције, као и инфламаторних и коагулационих поремећаја. Интегрисана процена ових показатеља и скоринг система, рано препознавање клиничког погоршања, интензивнији мониторинг, благовремена ескалација лечења и јасно дефинисани, етички засновани принципи започињања и незапочињања КПП представљају кључне тачке за унапређење превенције АЗС и збрињавања критично оболелих пацијената.

8 ЛИТЕРАТУРА

1. Hu B, Guo H, Zhou P, Shi ZL. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol.* 2021;19(3):141-54.
2. Lan J, Ge J, Yu J, Shan S, Zhou H, Fan S, et al. Structure of the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain bound to the ACE2 receptor. *Nature.* 2020;581(7807):215-20.
3. Chen B, Farzan M, Choe H. SARS-CoV-2 spike protein: structure, viral entry and variants. *Nat Rev Microbiol.* 2025;23(7):455-68.
4. Zhu Y, Sharma L, Chang D. Pathophysiology and clinical management of coronavirus disease (COVID-19): a mini-review. *Front Immunol.* 2023;14:1116131.
5. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Kruger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell.* 2020;181(2):271-80 e8.
6. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med.* 2020;8(4):420-2.
7. Bonaventura A, Vecchie A, Dagna L, Martinod K, Dixon DL, Van Tassell BW, et al. Endothelial dysfunction and immunothrombosis as key pathogenic mechanisms in COVID-19. *Nat Rev Immunol.* 2021;21(5):319-29.
8. Acharya P, Ranka S, Sethi P, Bharati R, Hu J, Noheria A, et al. Incidence, Predictors, and Outcomes of In-Hospital Cardiac Arrest in COVID-19 Patients Admitted to Intensive and Non-Intensive Care Units: Insights From the AHA COVID-19 CVD Registry. *J Am Heart Assoc.* 2021;10(16):e021204.
9. Leisman DE, Deutschman CS, Legrand M. Facing COVID-19 in the ICU: vascular dysfunction, thrombosis, and dysregulated inflammation. *Intensive Care Med.* 2020;46(6):1105-8.
10. Li H, Liu L, Zhang D, Xu J, Dai H, Tang N, et al. SARS-CoV-2 and viral sepsis: observations and hypotheses. *Lancet.* 2020;395(10235):1517-20.
11. Azer SA. COVID-19: pathophysiology, diagnosis, complications and investigational therapeutics. *New Microbes New Infect.* 2020;37:100738.
12. Helms J, Tacquard C, Severac F, Leonard-Lorant I, Ohana M, Delabranche X, et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med.* 2020;46(6):1089-98.
13. Nishiga M, Wang DW, Han Y, Lewis DB, Wu JC. COVID-19 and cardiovascular disease: from basic mechanisms to clinical perspectives. *Nat Rev Cardiol.* 2020;17(9):543-58.
14. Gupta A, Madhavan MV, Sehgal K, Nair N, Mahajan S, Sehrawat TS, et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat Med.* 2020;26(7):1017-32.
15. Pavlović A. Kardiopulmonalno cerebralna reanimacija. Beograd: Obeležja plus; 2022.
16. Celik I, Ozturk R. From asymptomatic to critical illness: decoding various clinical stages of COVID-19. *Turk J Med Sci.* 2021;51(SI-1):3284-300.
17. Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, Jones FK, Zheng Q, Meredith HR, et al. The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. *Ann Intern Med.* 2020;172(9):577-82.
18. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;382(18):1708-20.
19. Chan JF, Yuan S, Kok KH, To KK, Chu H, Yang J, 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(10223):514-23.
20. He X, Lau EHY, Wu P, Deng X, Wang J, Hao X, et al. Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. *Nat Med.* 2020;26(5):672-5.

21. Johansson MA, Quandelacy TM, Kada S, Prasad PV, Steele M, Brooks JT, et al. SARS-CoV-2 Transmission From People Without COVID-19 Symptoms. *JAMA Netw Open*. 2021;4(1):e2035057.
22. Davies NG, Abbott S, Barnard RC, Jarvis CI, Kucharski AJ, Munday JD, et al. Estimated transmissibility and impact of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7 in England. *Science*. 2021;372(6538).
23. Twohig KA, Nyberg T, Zaidi A, Thelwall S, Sinnathamby MA, Aliabadi S, et al. Hospital admission and emergency care attendance risk for SARS-CoV-2 delta (B.1.617.2) compared with alpha (B.1.1.7) variants of concern: a cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2022;22(1):35-42.
24. Nyberg T, Ferguson NM, Nash SG, Webster HH, Flaxman S, Andrews N, et al. Comparative analysis of the risks of hospitalisation and death associated with SARS-CoV-2 omicron (B.1.1.529) and delta (B.1.617.2) variants in England: a cohort study. *Lancet*. 2022;399(10332):1303-12.
25. Willett BJ, Grove J, MacLean OA, Wilkie C, De Lorenzo G, Furnon W, et al. SARS-CoV-2 Omicron is an immune escape variant with an altered cell entry pathway. *Nat Microbiol*. 2022;7(8):1161-79.
26. Cao Y, Wang J, Jian F, Xiao T, Song W, Yisimayi A, et al. Omicron escapes the majority of existing SARS-CoV-2 neutralizing antibodies. *Nature*. 2022;602(7898):657-63.
27. Udugama B, Kadhiresan P, Kozlowski HN, Malekjahani A, Osborne M, Li VYC, et al. Diagnosing COVID-19: The Disease and Tools for Detection. *ACS Nano*. 2020;14(4):3822-35.
28. Corman VM, Landt O, Kaiser M, Molenkamp R, Meijer A, Chu DK, et al. Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. *Euro Surveill*. 2020;25(3).
29. Nalla AK, Casto AM, Huang MW, Perchetti GA, Sampoleo R, Shrestha L, et al. Comparative Performance of SARS-CoV-2 Detection Assays Using Seven Different Primer-Probe Sets and One Assay Kit. *J Clin Microbiol*. 2020;58(6).
30. Li D, Wang D, Dong J, Wang N, Huang H, Xu H, Xia C. 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(4):505-8.
31. Li Y, Yao L, Li J, Chen L, Song Y, Cai Z, Yang C. Stability issues of RT-PCR testing of SARS-CoV-2 for hospitalized patients clinically diagnosed with COVID-19. *J Med Virol*. 2020;92(7):903-8.
32. Long QX, Liu BZ, Deng HJ, Wu GC, Deng K, Chen YK, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients with COVID-19. *Nat Med*. 2020;26(6):845-8.
33. Liu W, Liu L, Kou G, Zheng Y, Ding Y, Ni W, et al. Evaluation of Nucleocapsid and Spike Protein-Based Enzyme-Linked Immunosorbent Assays for Detecting Antibodies against SARS-CoV-2. *J Clin Microbiol*. 2020;58(6).
34. Tian X, Li C, Huang A, Xia S, Lu S, Shi Z, et al. Potent binding of 2019 novel coronavirus spike protein by a SARS coronavirus-specific human monoclonal antibody. *Emerg Microbes Infect*. 2020;9(1):382-5.
35. Sreepadmanabh M, Sahu AK, Chande A. COVID-19: Advances in diagnostic tools, treatment strategies, and vaccine development. *J Biosci*. 2020;45(1).
36. Yan C, Cui J, Huang L, Du B, Chen L, Xue G, et al. Rapid and visual detection of 2019 novel coronavirus (SARS-CoV-2) by a reverse transcription loop-mediated isothermal amplification assay. *Clin Microbiol Infect*. 2020;26(6):773-9.
37. Lu R, Wu X, Wan Z, Li Y, Zuo L, Qin J, et al. Development of a Novel Reverse Transcription Loop-Mediated Isothermal Amplification Method for Rapid Detection of SARS-CoV-2. *Virol Sin*. 2020;35(3):344-7.
38. Broughton JP, Deng X, Yu G, Fasching CL, Servellita V, Singh J, et al. CRISPR-Cas12-based detection of SARS-CoV-2. *Nat Biotechnol*. 2020;38(7):870-4.

39. Wong HYF, Lam HYS, Fong AH, Leung ST, Chin TW, Lo CSY, et al. Frequency and Distribution of Chest Radiographic Findings in Patients Positive for COVID-19. *Radiology*. 2020;296(2):E72-E8.
40. Borghesi A, Maroldi R. COVID-19 outbreak in Italy: experimental chest X-ray scoring system for quantifying and monitoring disease progression. *Radiol Med*. 2020;125(5):509-13.
41. Long C, Xu H, Shen Q, Zhang X, Fan B, Wang C, et al. Diagnosis of the Coronavirus disease (COVID-19): rRT-PCR or CT? *Eur J Radiol*. 2020;126:108961.
42. Hani C, Trieu NH, Saab I, Dangeard S, Bennani S, Chassagnon G, Revel MP. COVID-19 pneumonia: A review of typical CT findings and differential diagnosis. *Diagn Interv Imaging*. 2020;101(5):263-8.
43. Ye Z, Zhang Y, Wang Y, Huang Z, Song B. Chest CT manifestations of new coronavirus disease 2019 (COVID-19): a pictorial review. *Eur Radiol*. 2020;30(8):4381-9.
44. Pan F, Ye T, Sun P, Gui S, Liang B, Li L, et al. Time Course of Lung Changes at Chest CT during Recovery from Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Radiology*. 2020;295(3):715-21.
45. Puntmann VO, Carerj ML, Wieters I, Fahim M, Arendt C, Hoffmann J, et al. Outcomes of Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in Patients Recently Recovered From Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 2020;5(11):1265-73.
46. Kremer S, Lersy F, de Seze J, Ferre JC, Maamar A, Carsin-Nicol B, et al. Brain MRI Findings in Severe COVID-19: A Retrospective Observational Study. *Radiology*. 2020;297(2):E242-E51.
47. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054-62.
48. Zheng Z, Peng F, Xu B, Zhao J, Liu H, Peng J, et al. Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases: A systematic literature review and meta-analysis. *J Infect*. 2020;81(2):e16-e25.
49. Yang AP, Liu JP, Tao WQ, Li HM. The diagnostic and predictive role of NLR, d-NLR and PLR in COVID-19 patients. *Int Immunopharmacol*. 2020;84:106504.
50. Li X, Xu S, Yu M, Wang K, Tao Y, Zhou Y, et al. Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 inpatients in Wuhan. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;146(1):110-8.
51. Alharthy A, Aletreby W, Faqihi F, Balhamar A, Alaklobi F, Alanezi K, et al. Clinical Characteristics and Predictors of 28-Day Mortality in 352 Critically Ill Patients with COVID-19: A Retrospective Study. *J Epidemiol Glob Health*. 2021;11(1):98-104.
52. Prediletto I, D'Antoni L, Carbonara P, Daniele F, Dongilli R, Flore R, et al. Standardizing PaO2 for PaCO2 in P/F ratio predicts in-hospital mortality in acute respiratory failure due to Covid-19: A pilot prospective study. *Eur J Intern Med*. 2021;92:48-54.
53. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA*. 2020;324(8):782-93.
54. Gulick RM, Pau AK, Daar E, Evans L, Gandhi RT, Tebas P, et al. National Institutes of Health COVID-19 Treatment Guidelines Panel: Perspectives and Lessons Learned. *Ann Intern Med*. 2024;177(11):1547-57.
55. Berlin DA, Gulick RM, Martinez FJ. Severe Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;383(25):2451-60.
56. Gavriatopoulou M, Korompoki E, Fotiou D, Ntanasis-Stathopoulos I, Psaltopoulou T, Kastiris E, et al. Organ-specific manifestations of COVID-19 infection. *Clin Exp Med*. 2020;20(4):493-506.
57. Szarpak L, Borkowska M, Peacock FW, Rafique Z, Gasecka A, Smereka J, et al. Characteristics and outcomes of in-hospital cardiac arrest in COVID-19. A systematic review and meta-analysis. *Cardiol J*. 2021;28(4):503-8.
58. Swenson KE, Swenson ER. Pathophysiology of Acute Respiratory Distress Syndrome and COVID-19 Lung Injury. *Crit Care Clin*. 2021;37(4):749-76.

59. Grasselli G, Tonetti T, Protti A, Langer T, Girardis M, Bellani G, et al. Pathophysiology of COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome: a multicentre prospective observational study. *Lancet Respir Med*. 2020;8(12):1201-8.
60. Potere N, Valeriani E, Candeloro M, Tana M, Porreca E, Abbate A, et al. Acute complications and mortality in hospitalized patients with coronavirus disease 2019: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2020;24(1):389.
61. Force ADT, Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA*. 2012;307(23):2526-33.
62. Matthay MA, Arabi Y, Arroliga AC, Bernard G, Bersten AD, Brochard LJ, et al. A New Global Definition of Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2024;209(1):37-47.
63. Brandi N, Ciccarese F, Rimondi MR, Balacchi C, Modolon C, Sportoletti C, et al. An Imaging Overview of COVID-19 ARDS in ICU Patients and Its Complications: A Pictorial Review. *Diagnostics (Basel)*. 2022;12(4).
64. Shao F, Xu S, Ma X, Xu Z, Lyu J, Ng M, et al. In-hospital cardiac arrest outcomes among patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China. *Resuscitation*. 2020;151:18-23.
65. Azevedo RB, Botelho BG, Hollanda JVG, Ferreira LVL, Junqueira de Andrade LZ, Oei S, et al. Covid-19 and the cardiovascular system: a comprehensive review. *J Hum Hypertens*. 2021;35(1):4-11.
66. Chorin E, Wadhvani L, Magnani S, Dai M, Shulman E, Nadeau-Routhier C, et al. QT interval prolongation and torsade de pointes in patients with COVID-19 treated with hydroxychloroquine/azithromycin. *Heart Rhythm*. 2020;17(9):1425-33.
67. Legrand M, Bell S, Forni L, Joannidis M, Koyner JL, Liu K, Cantaluppi V. Pathophysiology of COVID-19-associated acute kidney injury. *Nat Rev Nephrol*. 2021;17(11):751-64.
68. Marjot T, Webb GJ, Barritt AS, Moon AM, Stamataki Z, Wong VW, Barnes E. COVID-19 and liver disease: mechanistic and clinical perspectives. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021;18(5):348-64.
69. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol*. 2020;77(6):683-90.
70. Alhazzani W, Moller MH, Arabi YM, Loeb M, Gong MN, Fan E, et al. Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Intensive Care Med*. 2020;46(5):854-87.
71. World Health Organization. Therapeutics and COVID-19: Living Guideline. Geneva: World Health Organization; 2023. Report No.: WHO/2019-nCoV/therapeutics/2023.2.
72. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Final Report. *N Engl J Med*. 2020;383(19):1813-26.
73. Consortium WHOST. Remdesivir and three other drugs for hospitalised patients with COVID-19: final results of the WHO Solidarity randomised trial and updated meta-analyses. *Lancet*. 2022;399(10339):1941-53.
74. Hendren NS, Drazner MH, Bozkurt B, Cooper LT, Jr. Description and Proposed Management of the Acute COVID-19 Cardiovascular Syndrome. *Circulation*. 2020;141(23):1903-14.
75. Grasselli G, Cattaneo E, Florio G, Ippolito M, Zanella A, Cortegiani A, et al. Mechanical ventilation parameters in critically ill COVID-19 patients: a scoping review. *Crit Care*. 2021;25(1):115.
76. Group RC, Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021;384(8):693-704.
77. Group RC. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet*. 2021;397(10285):1637-45.

78. Marconi VC, Ramanan AV, de Bono S, Kartman CE, Krishnan V, Liao R, et al. Efficacy and safety of baricitinib for the treatment of hospitalised adults with COVID-19 (COV-BARRIER): a randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Respir Med*. 2021;9(12):1407-18.
79. Investigators R-C, Investigators AC-a, Investigators A, Goligher EC, Bradbury CA, McVerry BJ, et al. Therapeutic Anticoagulation with Heparin in Critically Ill Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021;385(9):777-89.
80. Investigators A, Investigators AC-a, Investigators R-C, Lawler PR, Goligher EC, Berger JS, et al. Therapeutic Anticoagulation with Heparin in Noncritically Ill Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021;385(9):790-802.
81. Nadim MK, Forni LG, Mehta RL, Connor MJ, Jr., Liu KD, Ostermann M, et al. COVID-19-associated acute kidney injury: consensus report of the 25th Acute Disease Quality Initiative (ADQI) Workgroup. *Nat Rev Nephrol*. 2020;16(12):747-64.
82. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med*. 2021;47(11):1181-247.
83. Liang W, Liang H, Ou L, Chen B, Chen A, Li C, et al. Development and Validation of a Clinical Risk Score to Predict the Occurrence of Critical Illness in Hospitalized Patients With COVID-19. *JAMA Intern Med*. 2020;180(8):1081-9.
84. Liu S, Yao N, Qiu Y, He C. Predictive performance of SOFA and qSOFA for in-hospital mortality in severe novel coronavirus disease. *Am J Emerg Med*. 2020;38(10):2074-80.
85. Yang Z, Hu Q, Huang F, Xiong S, Sun Y. The prognostic value of the SOFA score in patients with COVID-19: A retrospective, observational study. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100(32):e26900.
86. Citu C, Citu IM, Motoc A, Forga M, Gorun OM, Gorun F. Predictive Value of SOFA and qSOFA for In-Hospital Mortality in COVID-19 Patients: A Single-Center Study in Romania. *J Pers Med*. 2022;12(6).
87. Szabo M, Kardos Z, Olah C, Tamaska P, Hodosi K, Csanky E, Szekanecz Z. Severity and prognostic factors of SARS-CoV-2-induced pneumonia: The value of clinical and laboratory biomarkers and the A-DROP score. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:920016.
88. Le Gall JR, Klar J, Lemeshow S, Saulnier F, Alberti C, Artigas A, Teres D. The Logistic Organ Dysfunction system. A new way to assess organ dysfunction in the intensive care unit. ICU Scoring Group. *JAMA*. 1996;276(10):802-10.
89. Tuty Kuswardhani RA, Henrina J, Pranata R, Anthonius Lim M, Lawrensia S, Suastika K. Charlson comorbidity index and a composite of poor outcomes in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr*. 2020;14(6):2103-9.
90. Mitchell OJL, Yuriditsky E, Johnson NJ, Doran O, Buckler DG, Neeffe S, et al. In-hospital cardiac arrest in patients with coronavirus 2019. *Resuscitation*. 2021;160:72-8.
91. Hayek SS, Brenner SK, Azam TU, Shadid HR, Anderson E, Berlin H, et al. In-hospital cardiac arrest in critically ill patients with covid-19: multicenter cohort study. *BMJ*. 2020;371:m3513.
92. Siddiqi HK, Mehra MR. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical-therapeutic staging proposal. *J Heart Lung Transplant*. 2020;39(5):405-7.
93. Shah P, Smith H, Olarewaju A, Jani Y, Cobb A, Owens J, et al. Is Cardiopulmonary Resuscitation Futile in Coronavirus Disease 2019 Patients Experiencing In-Hospital Cardiac Arrest? *Crit Care Med*. 2021;49(2):201-8.
94. Nolan JP, Monsieurs KG, Bossaert L, Bottiger BW, Greif R, Lott C, et al. European Resuscitation Council COVID-19 guidelines executive summary. *Resuscitation*. 2020;153:45-55.

95. Perkins GD, Morley PT, Nolan JP, Soar J, Berg K, Olasveengen T, et al. International Liaison Committee on Resuscitation: COVID-19 consensus on science, treatment recommendations and task force insights. *Resuscitation*. 2020;151:145-7.
96. Edelson DP, Sasson C, Chan PS, Atkins DL, Aziz K, Becker LB, et al. Interim Guidance for Basic and Advanced Life Support in Adults, Children, and Neonates With Suspected or Confirmed COVID-19: From the Emergency Cardiovascular Care Committee and Get With The Guidelines-Resuscitation Adult and Pediatric Task Forces of the American Heart Association. *Circulation*. 2020;141(25):e933-e43.
97. Couper K, Taylor-Phillips S, Grove A, Freeman K, Osokogu O, Court R, et al. COVID-19 in cardiac arrest and infection risk to rescuers: A systematic review. *Resuscitation*. 2020;151:59-66.
98. Baldi E, Sechi GM, Mare C, Canevari F, Brancaglione A, Primi R, et al. Treatment of out-of-hospital cardiac arrest in the COVID-19 era: A 100 days experience from the Lombardy region. *PLoS One*. 2020;15(10):e0241028.
99. Marijon E, Karam N, Jost D, Perrot D, Frattini B, Derkenne C, et al. Out-of-hospital cardiac arrest during the COVID-19 pandemic in Paris, France: a population-based, observational study. *Lancet Public Health*. 2020;5(8):e437-e43.
100. Lai PH, Lancet EA, Weiden MD, Webber MP, Zeig-Owens R, Hall CB, Prezant DJ. Characteristics Associated With Out-of-Hospital Cardiac Arrests and Resuscitations During the Novel Coronavirus Disease 2019 Pandemic in New York City. *JAMA Cardiol*. 2020;5(10):1154-63.
101. Stevanovic P, editor. *Anesteziologija: Teorijske i praktične osnove savremene kliničke prakse*. Kragujevac: Fakultet medicinskih nauka Univerziteta u Kragujevcu; 2023.
102. Hsu A, Sasson C, Kudenchuk PJ, Atkins DL, Aziz K, Becker LB, et al. 2021 Interim Guidance to Health Care Providers for Basic and Advanced Cardiac Life Support in Adults, Children, and Neonates With Suspected or Confirmed COVID-19. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2021;14(10):e008396.
103. Cook TM, El-Boghdadly K, McGuire B, McNarry AF, Patel A, Higgs A. Consensus guidelines for managing the airway in patients with COVID-19: Guidelines from the Difficult Airway Society, the Association of Anaesthetists the Intensive Care Society, the Faculty of Intensive Care Medicine and the Royal College of Anaesthetists. *Anaesthesia*. 2020;75(6):785-99.
104. Soar J, Bottiger BW, Carli P, Couper K, Deakin CD, Djarv T, et al. European Resuscitation Council Guidelines 2021: Adult advanced life support. *Resuscitation*. 2021;161:115-51.
105. Lott C, Truhlar A, Alfonzo A, Barelli A, Gonzalez-Salvado V, Hinkelbein J, et al. European Resuscitation Council Guidelines 2021: Cardiac arrest in special circumstances. *Resuscitation*. 2021;161:152-219.
106. Klok FA, Kruip M, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers D, Kant KM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res*. 2020;191:145-7.
107. Wichmann D, Sperhake JP, Lutgehetmann M, Steurer S, Edler C, Heinemann A, et al. Autopsy Findings and Venous Thromboembolism in Patients With COVID-19: A Prospective Cohort Study. *Ann Intern Med*. 2020;173(4):268-77.
108. Mir T, Sattar Y, Ahmad J, Ullah W, Shanah L, Alraies MC, Qureshi WT. Outcomes of in-hospital cardiac arrest in COVID-19 patients: A proportional prevalence meta-analysis. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2022;99(1):1-8.
109. Shrestha DB, Sedhai YR, Dawadi S, Dhakal B, Shtembari J, Singh K, et al. Outcome of In-Hospital Cardiac Arrest among Patients with COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2023;12(8).
110. Chelly J, Planteveve G, Kamel T, Bruel C, Nseir S, Lai C, et al. Incidence, clinical characteristics, and outcome after unexpected cardiac arrest among critically ill adults with

COVID-19: insight from the multicenter prospective ACICoVID-19 registry. *Ann Intensive Care*. 2021;11(1):155.

111. Kovach CP, Perman SM. Impact of the COVID-19 pandemic on cardiac arrest systems of care. *Curr Opin Crit Care*. 2021;27(3):239-45.

112. Curtis JR, Kross EK, Stapleton RD. The Importance of Addressing Advance Care Planning and Decisions About Do-Not-Resuscitate Orders During Novel Coronavirus 2019 (COVID-19). *JAMA*. 2020;323(18):1771-2.

113. Truog RD, Mitchell C, Daley GQ. The Toughest Triage - Allocating Ventilators in a Pandemic. *N Engl J Med*. 2020;382(21):1973-5.

114. Del Rios M, Bartos JA, Panchal AR, Atkins DL, Cabanas JG, Cao D, et al. Part 1: Executive Summary: 2025 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation*. 2025;152(16_suppl_2):S284-S312.

115. Smyth MA, van Goor S, Hansen CM, Fijacko N, Nakagawa NK, Raffay V, et al. European Resuscitation Council Guidelines 2025 Adult Basic Life Support. *Resuscitation*. 2025;215 Suppl 1:110771.

116. Greif R, Lauridsen KG, Djarv T, Ek JE, Monnelly V, Monsieurs KG, et al. European Resuscitation Council Guidelines 2025 Executive Summary. *Resuscitation*. 2025;215 Suppl 1:110770.

117. Bruchfeld S, Ullemark E, Riva G, Ohm J, Rawshani A, Djarv T. Aetiology and predictors of outcome in non-shockable in-hospital cardiac arrest: A retrospective cohort study from the Swedish Registry for Cardiopulmonary Resuscitation. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2024;68(10):1504-14.

118. Fernando SM, Tran A, Cheng W, Rochweg B, Taljaard M, Vaillancourt C, et al. Pre-arrest and intra-arrest prognostic factors associated with survival after in-hospital cardiac arrest: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2019;367:l6373.

119. Ratnayake A, Rajapakse A, Kumarihamy P, Wijesena N, Dissanayake H, Sandaru GLG, et al. Outcomes Of Cardiac Arrests in ICU Patients with COVID-19: A Single Centre Study From Sri Lanka. *Sri Lanka Journal of Medicine*. 2024;33(2):33-9.

120. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med*. 2020;8(5):475-81.

121. Yang J, Zheng Y, Gou X, Pu K, Chen Z, Guo Q, et al. Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis*. 2020;94:91-5.

122. Haitao T, Vermunt JV, Abeykoon J, Ghamrawi R, Gunaratne M, Jayachandran M, et al. COVID-19 and Sex Differences: Mechanisms and Biomarkers. *Mayo Clin Proc*. 2020;95(10):2189-203.

123. Bartleson JM, Radenkovic D, Covarrubias AJ, Furman D, Winer DA, Verdin E. SARS-CoV-2, COVID-19 and the Ageing Immune System. *Nat Aging*. 2021;1(9):769-82.

124. Umnuaypornlert A, Kanchanasurakit S, Lucero-Prisno DEI, Saokaew S. Smoking and risk of negative outcomes among COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *Tob Induc Dis*. 2021;19:09.

125. Simons D, Shahab L, Brown J, Perski O. The association of smoking status with SARS-CoV-2 infection, hospitalization and mortality from COVID-19: a living rapid evidence review with Bayesian meta-analyses (version 7). *Addiction*. 2021;116(6):1319-68.

126. Testino G. Are Patients With Alcohol Use Disorders at Increased Risk for Covid-19 Infection? *Alcohol Alcohol*. 2020;55(4):344-6.

127. Wang QQ, Kaelber DC, Xu R, Volkow ND. COVID-19 risk and outcomes in patients with substance use disorders: analyses from electronic health records in the United States. *Mol Psychiatry*. 2021;26(1):30-9.

128. Zhang S, Yang Z, Li ZN, Chen ZL, Yue SJ, Fu RJ, et al. Are Older People Really More Susceptible to SARS-CoV-2? *Aging Dis.* 2022;13(5):1336-47.
129. Simonnet A, Chetboun M, Poissy J, Raverdy V, Noulette J, Duhamel A, et al. High Prevalence of Obesity in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) Requiring Invasive Mechanical Ventilation. *Obesity (Silver Spring).* 2020;28(7):1195-9.
130. Kompaniyets L, Goodman AB, Belay B, Freedman DS, Sucosky MS, Lange SJ, et al. Body Mass Index and Risk for COVID-19-Related Hospitalization, Intensive Care Unit Admission, Invasive Mechanical Ventilation, and Death - United States, March-December 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2021;70(10):355-61.
131. Gao M, Piernas C, Astbury NM, Hippisley-Cox J, O'Rahilly S, Aveyard P, Jebb SA. Associations between body-mass index and COVID-19 severity in 6.9 million people in England: a prospective, community-based, cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021;9(6):350-9.
132. Palaodimos L, Kokkinidis DG, Li W, Karamanis D, Ognibene J, Arora S, et al. Severe obesity, increasing age and male sex are independently associated with worse in-hospital outcomes, and higher in-hospital mortality, in a cohort of patients with COVID-19 in the Bronx, New York. *Metabolism.* 2020;108:154262.
133. Tartof SY, Qian L, Hong V, Wei R, Nadjafi RF, Fischer H, et al. Obesity and Mortality Among Patients Diagnosed With COVID-19: Results From an Integrated Health Care Organization. *Ann Intern Med.* 2020;173(10):773-81.
134. Sawadogo W, Tsegaye M, Gizaw A, Adera T. Overweight and obesity as risk factors for COVID-19-associated hospitalisations and death: systematic review and meta-analysis. *BMJ Nutr Prev Health.* 2022;5(1):10-8.
135. Yang J, Tian C, Chen Y, Zhu C, Chi H, Li J. Obesity aggravates COVID-19: An updated systematic review and meta-analysis. *J Med Virol.* 2021;93(5):2662-74.
136. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395(10223):497-506.
137. Huang Y, Lu Y, Huang YM, Wang M, Ling W, Sui Y, Zhao HL. Obesity in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Metabolism.* 2020;113:154378.
138. Malik P, Patel U, Patel K, Martin M, Shah C, Mehta D, et al. Obesity a predictor of outcomes of COVID-19 hospitalized patients-A systematic review and meta-analysis. *J Med Virol.* 2021;93(2):1188-93.
139. Sattar N, McInnes IB, McMurray JJV. Obesity Is a Risk Factor for Severe COVID-19 Infection: Multiple Potential Mechanisms. *Circulation.* 2020;142(1):4-6.
140. Patanavanich R, Glantz SA. Smoking Is Associated With COVID-19 Progression: A Meta-analysis. *Nicotine Tob Res.* 2020;22(9):1653-6.
141. Leung JM, Sin DD. Smoking, ACE-2 and COVID-19: ongoing controversies. *Eur Respir J.* 2020;56(1).
142. Cattaruzza MS, Zaga V, Gallus S, D'Argenio P, Gorini G. Tobacco smoking and COVID-19 pandemic: old and new issues. A summary of the evidence from the scientific literature. *Acta Biomed.* 2020;91(2):106-12.
143. Baillargeon J, Polychronopoulou E, Kuo YF, Raji MA. The Impact of Substance Use Disorder on COVID-19 Outcomes. *Psychiatr Serv.* 2021;72(5):578-81.
144. Bailey KL, Sayles H, Campbell J, Khalid N, Anglim M, Ponce J, et al. COVID-19 patients with documented alcohol use disorder or alcohol-related complications are more likely to be hospitalized and have higher all-cause mortality. *Alcohol Clin Exp Res.* 2022;46(6):1023-35.
145. Wei B, Liu Y, Li H, Peng Y, Luo Z. Impact of alcohol consumption on coronavirus disease 2019 severity: A systematic review and meta-analysis. *J Med Virol.* 2023;95(2):e28547.
146. Simet SM, Sisson JH. Alcohol's Effects on Lung Health and Immunity. *Alcohol Res.* 2015;37(2):199-208.

147. Szabo G, Mandrekar P. A recent perspective on alcohol, immunity, and host defense. *Alcohol Clin Exp Res*. 2009;33(2):220-32.
148. Abidin ZU, Thirumalareddy J, Gupta JS, Abdul Jabbar AB. Disparities in COVID-19 mortality in the United States, 2020-2023. *BMC Public Health*. 2025;25(1):3257.
149. Edwards JM, Nolan JP, Soar J, Smith GB, Reynolds E, Carnall J, et al. Impact of the COVID-19 pandemic on in-hospital cardiac arrests in the UK. *Resuscitation*. 2022;173:4-11.
150. Roedl K, Soffker G, Fischer D, Muller J, Westermann D, Issleib M, et al. Effects of COVID-19 on in-hospital cardiac arrest: incidence, causes, and outcome - a retrospective cohort study. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2021;29(1):30.
151. Stowe J, Andrews N, Kirsebom F, Ramsay M, Bernal JL. Effectiveness of COVID-19 vaccines against Omicron and Delta hospitalisation, a test negative case-control study. *Nat Commun*. 2022;13(1):5736.
152. Feikin DR, Higdon MM, Abu-Raddad LJ, Andrews N, Araos R, Goldberg Y, et al. Duration of effectiveness of vaccines against SARS-CoV-2 infection and COVID-19 disease: results of a systematic review and meta-regression. *Lancet*. 2022;399(10328):924-44.
153. Sritharan HP, Bhatia KS, van Gaal W, Kritharides L, Chow CK, Bhindi R. Cardiovascular outcomes for people hospitalised with COVID-19 in Australia, and the effect of vaccination: an observational cohort study. *Med J Aust*. 2024;220(10):517-22.
154. Despotovic A, Barac A, Cucanic T, Cucanic K, Stevanovic G. Antibiotic (Mis)Use in COVID-19 Patients before and after Admission to a Tertiary Hospital in Serbia. *Antibiotics (Basel)*. 2022;11(7).
155. Khan MMA, Khan MN, Mustagir MG, Rana J, Islam MS, Kabir MI. Effects of underlying morbidities on the occurrence of deaths in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *J Glob Health*. 2020;10(2):020503.
156. Yuriditsky E, Mitchell OJL, Brosnahan SB, Smilowitz NR, Drus KW, Gonzales AM, et al. Clinical characteristics and outcomes of in-hospital cardiac arrest among patients with and without COVID-19. *Resusc Plus*. 2020;4:100054.
157. Al Maqbali M, Al Badi K, Al Sinani M, Madkhali N, Dickens GL. Clinical Features of COVID-19 Patients in the First Year of Pandemic: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Biol Res Nurs*. 2022;24(2):172-85.
158. Jain V, Yuan JM. Predictive symptoms and comorbidities for severe COVID-19 and intensive care unit admission: a systematic review and meta-analysis. *Int J Public Health*. 2020;65(5):533-46.
159. Mutiawati E, Fahrani M, Mamada SS, Fajar JK, Frediansyah A, Maliga HA, et al. Anosmia and dysgeusia in SARS-CoV-2 infection: incidence and effects on COVID-19 severity and mortality, and the possible pathobiology mechanisms - a systematic review and meta-analysis. *F1000Res*. 2021;10:40.
160. Nene RV, Amidon N, Tomaszewski CA, Wardi G, Lafree A. Outcomes for in-hospital cardiac arrest for COVID-19 patients at a rural hospital in Southern California. *Am J Emerg Med*. 2021;47:244-7.
161. Murphy CG, Nishikawa MS, Char ST, Nemeth SK, Parekh M, Bulman WA, et al. In COVID-19 Patients Who Suffer In-Hospital Cardiac Arrest, Cardiopulmonary Resuscitation Outcomes May Be Impacted by Arrest Etiology and Local Pandemic Conditions. *Crit Care Explor*. 2022;4(2):e0605.
162. Thapa SB, Kakar TS, Mayer C, Khanal D. Clinical Outcomes of In-Hospital Cardiac Arrest in COVID-19. *JAMA Intern Med*. 2021;181(2):279-81.
163. Sultanian P, Lundgren P, Stromsoe A, Aune S, Bergstrom G, Hagberg E, et al. Cardiac arrest in COVID-19: characteristics and outcomes of in- and out-of-hospital cardiac arrest. A report from the Swedish Registry for Cardiopulmonary Resuscitation. *Eur Heart J*. 2021;42(11):1094-106.

164. Roedl K, Soffker G, Wichmann D, Boenisch O, de Heer G, Burdelski C, et al. Characteristics and Risk Factors for Intensive Care Unit Cardiac Arrest in Critically Ill Patients with COVID-19-A Retrospective Study. *J Clin Med*. 2021;10(10).
165. Chapman A, Barouch DH, Lip GYH, Pliakas T, Polverino E, Sourij H, Abduljawad S. Risk of severe outcomes from COVID-19 in comorbid populations in the Omicron era: A systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis*. 2025;158:107958.
166. Chow N, Fleming-Dutra K, Gierke R, Hall A, Hughes M, Pilishvili T. CDC COVID-19 Response Team. Preliminary estimates of the prevalence of selected underlying health conditions among patients with coronavirus disease 2019—United States, February 12–March 28, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(13):382-6.
167. Quenzer FC, Coyne CJ, Ferran K, Williams A, Lafree AT, Kajitani S, et al. ICU Admission Risk Factors for Latinx COVID-19 Patients at a U.S.-Mexico Border Hospital. *J Racial Ethn Health Disparities*. 2023;10(6):3039-50.
168. Lloyd A, Thomas E, Scaife J, Leopold N. Cardio pulmonary resuscitation (CPR) in the frail and those with multiple health conditions: Outcomes before and during the COVID pandemic. *Clin Med (Lond)*. 2024;24(1):100001.
169. Vasbinder A, Meloche C, Azam TU, Anderson E, Catalan T, Shadid H, et al. Relationship Between Preexisting Cardiovascular Disease and Death and Cardiovascular Outcomes in Critically Ill Patients With COVID-19. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2022;15(10):e008942.
170. Bae S, Kim SR, Kim MN, Shim WJ, Park SM. Impact of cardiovascular disease and risk factors on fatal outcomes in patients with COVID-19 according to age: a systematic review and meta-analysis. *Heart*. 2021;107(5):373-80.
171. Alzoughool F, Abumweis S, Alanagreh L, Atoum M. Associations of pre-existing cardiovascular morbidity with severity and the fatality rate in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *Osong Public Health Res Perspect*. 2022;13(1):37-50.
172. Hessami A, Shamshirian A, Heydari K, Pourali F, Alizadeh-Navaei R, Moosazadeh M, et al. Cardiovascular diseases burden in COVID-19: Systematic review and meta-analysis. *Am J Emerg Med*. 2021;46:382-91.
173. Kounis NG, Gogos C, de Gregorio C, Hung MY, Kounis SN, Tsounis EP, et al. "When," "Where," and "How" of SARS-CoV-2 Infection Affects the Human Cardiovascular System: A Narrative Review. *Balkan Med J*. 2024;41(1):7-22.
174. Gopinathannair R, Olshansky B, Chung MK, Gordon S, Joglar JA, Marcus GM, et al. Cardiac Arrhythmias and Autonomic Dysfunction Associated With COVID-19: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2024;150(21):e449-e65.
175. Gopinathannair R, Merchant FM, Lakkireddy DR, Etheridge SP, Feigofsky S, Han JK, et al. COVID-19 and cardiac arrhythmias: a global perspective on arrhythmia characteristics and management strategies. *J Interv Card Electrophysiol*. 2020;59(2):329-36.
176. Sunjaya AP, Allida SM, Di Tanna GL, Jenkins CR. Asthma and COVID-19 risk: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J*. 2022;59(3).
177. Hou H, Xu J, Li Y, Wang Y, Yang H. The Association of Asthma With COVID-19 Mortality: An Updated Meta-Analysis Based on Adjusted Effect Estimates. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9(11):3944-68 e5.
178. Habernau Mena A, Garcia-Moguel I, Vazquez de la Torre Gaspar M, Mugica V, Alvarado Izquierdo MI, Jimenez Blanco MA, et al. COVID-19 Course in Allergic Asthma Patients: A Spanish Cohort Analysis. *J Asthma Allergy*. 2022;15:257-64.
179. Shi T, Pan J, Vasileiou E, Robertson C, Sheikh A, Public Health S, the EIIIC. Risk of serious COVID-19 outcomes among adults with asthma in Scotland: a national incident cohort study. *Lancet Respir Med*. 2022;10(4):347-54.

180. Boga E. COVID-19 pandemic period and adult cardiac arrest: Analysis of clinical and epidemiological changes before and after the pandemic. *Medicine (Baltimore)*. 2025;104(23):e42804.
181. Gulsen A, Konig IR, Jappe U, Dromann D. Effect of comorbid pulmonary disease on the severity of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Respirology*. 2021;26(6):552-65.
182. Gerayeli FV, Milne S, Cheung C, Li X, Yang CWT, Tam A, et al. COPD and the risk of poor outcomes in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine*. 2021;33:100789.
183. Xiao WW, Xu J, Shi L, Wang YD, Yang HY. Is chronic obstructive pulmonary disease an independent predictor for adverse outcomes in coronavirus disease 2019 patients? *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2020;24(21):11421-7.
184. Patel U, Malik P, Shah D, Patel A, Dhamoon M, Jani V. Pre-existing cerebrovascular disease and poor outcomes of COVID-19 hospitalized patients: a meta-analysis. *J Neurol*. 2021;268(1):240-7.
185. Pranata R, Huang I, Lim MA, Wahjoepramono EJ, July J. Impact of cerebrovascular and cardiovascular diseases on mortality and severity of COVID-19-systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2020;29(8):104949.
186. Liu Y, Pan Y, Yin Y, Chen W, Li X. Association of dyslipidemia with the severity and mortality of coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Virol J*. 2021;18(1):157.
187. Zuin M, Rigatelli G, Bilato C, Cervellati C, Zuliani G, Roncon L. Dyslipidaemia and mortality in COVID-19 patients: a meta-analysis. *QJM*. 2021;114(6):390-7.
188. Talasaz AH, Sadeghipour P, Aghakouchakzadeh M, Dreyfus I, Kakavand H, Ariannejad H, et al. Investigating Lipid-Modulating Agents for Prevention or Treatment of COVID-19: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2021;78(16):1635-54.
189. Kocar E, Rezen T, Rozman D. Cholesterol, lipoproteins, and COVID-19: Basic concepts and clinical applications. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids*. 2021;1866(2):158849.
190. Shang L, Shao M, Guo Q, Shi J, Zhao Y, Xiaokereti J, Tang B. Diabetes Mellitus is Associated with Severe Infection and Mortality in Patients with COVID-19: A Systematic Review and Meta-analysis. *Arch Med Res*. 2020;51(7):700-9.
191. Lim S, Bae JH, Kwon HS, Nauck MA. COVID-19 and diabetes mellitus: from pathophysiology to clinical management. *Nat Rev Endocrinol*. 2021;17(1):11-30.
192. Codo AC, Davanzo GG, Monteiro LB, de Souza GF, Muraro SP, Virgilio-da-Silva JV, et al. Elevated Glucose Levels Favor SARS-CoV-2 Infection and Monocyte Response through a HIF-1 α /Glycolysis-Dependent Axis. *Cell Metab*. 2020;32(3):437-46 e5.
193. Wang B, Luo Q, Zhang W, Yu S, Cheng X, Wang L, et al. The Involvement of Chronic Kidney Disease and Acute Kidney Injury in Disease Severity and Mortality in Patients with COVID-19: A Meta-Analysis. *Kidney Blood Press Res*. 2021;46(1):17-30.
194. Cai R, Zhang J, Zhu Y, Liu L, Liu Y, He Q. Mortality in chronic kidney disease patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Int Urol Nephrol*. 2021;53(8):1623-9.
195. Cantaluppi V, Guglielmetti G, Dellepiane S, Marengo M, Mehta RL, Ronco C. A call to action to evaluate renal functional reserve in patients with COVID-19. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2020;319(5):F792-F5.
196. Pecly IMD, Azevedo RB, Muxfeldt ES, Botelho BG, Albuquerque GG, Diniz PHP, et al. COVID-19 and chronic kidney disease: a comprehensive review. *J Bras Nefrol*. 2021;43(3):383-99.
197. Kong X, Qi Y, Huang J, Zhao Y, Zhan Y, Qin X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of cancer patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis of global data. *Cancer Lett*. 2021;508:30-46.

198. Nadkarni AR, Vijayakumaran SC, Gupta S, Divatia JV. Mortality in Cancer Patients With COVID-19 Who Are Admitted to an ICU or Who Have Severe COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JCO Glob Oncol*. 2021;7:1286-305.
199. Leston M, Elson W, Ordonez-Mena JM, Kar D, Whitaker H, Joy M, et al. Disparities in COVID-19 mortality amongst the immunosuppressed: A systematic review and meta-analysis for enhanced disease surveillance. *J Infect*. 2024;88(3):106110.
200. Derosa L, Melenotte C, Griscelli F, Gachot B, Marabelle A, Kroemer G, Zitvogel L. The immuno-oncological challenge of COVID-19. *Nat Cancer*. 2020;1(10):946-64.
201. Langerbeins P, Hallek M. COVID-19 in patients with hematologic malignancy. *Blood*. 2022;140(3):236-52.
202. Gur I, Giladi A, Isenberg YN, Neuberger A, Stern A. COVID-19 in Patients with Hematologic Malignancies: Clinical Manifestations, Persistence, and Immune Response. *Acta Haematol*. 2022;145(3):297-309.
203. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger F, et al. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;383(2):120-8.
204. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, 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;180(7):934-43.
205. Akoumianaki E, Vaporidi K, Georgopoulos D. The Injurious Effects of Elevated or Nonelevated Respiratory Rate during Mechanical Ventilation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;199(2):149-57.
206. Spinelli E, Mauri T, Beitler JR, Pesenti A, Brodie D. Respiratory drive in the acute respiratory distress syndrome: pathophysiology, monitoring, and therapeutic interventions. *Intensive Care Med*. 2020;46(4):606-18.
207. Quickfall D, Sklar MC, Tomlinson G, Orchanian-Cheff A, Goligher EC. The influence of drugs used for sedation during mechanical ventilation on respiratory pattern during unassisted breathing and assisted mechanical ventilation: a physiological systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine*. 2024;68:102417.
208. Krishna BA, Metaxaki M, Sithole N, Landin P, Martin P, Salinas-Botran A. Cardiovascular disease and covid-19: A systematic review. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2024;54:101482.
209. Denegri A, Dall'Ospedale V, Covani M, Pruc M, Szarpak L, Niccoli G. Cardiovascular Complications of COVID-19 Disease: A Narrative Review. *Diseases*. 2025;13(8).
210. Hansen FG, Lind PC, Stankovic N, Holmberg MJ, Andersen LW, Granfeldt A. Vital signs preceding in-hospital cardiac arrest: a matched case-control study. *Resuscitation*. 2025;215:110778.
211. Jin H, Yang S, Yang F, Zhang L, Weng H, Liu S, et al. Elevated resting heart rates are a risk factor for mortality among patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *J Transl Int Med*. 2021;9(4):285-93.
212. Murzabekov M, Lidstromer N, Borg N, Runold M, Herlenius E, Rautiainen S. The association between vital signs at hospital admission and adverse outcomes in patients with COVID-19: a retrospective cohort study. *Front Med (Lausanne)*. 2025;12:1602129.
213. Andersen LW, Kim WY, Chase M, Berg KM, Mortensen SJ, Moskowitz A, et al. The prevalence and significance of abnormal vital signs prior to in-hospital cardiac arrest. *Resuscitation*. 2016;98:112-7.
214. He W, Li G, Xu K, Yu B, Sun Y, Zhong K, et al. Clinical characteristics and risk factors for in-hospital mortality of COVID-19 patients in Hubei Province: A multicenter retrospective study. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2025;56:101574.

215. Cardenas-Marin PA, Cordoba-Melo BD, Carrillo-Gomez DC, Leon-Giraldo H, Mendoza I, Florez N, et al. Impact of myocardial injury on cardiovascular complications in hospitalized patients with COVID-19: insights from Latin America. *Front Cardiovasc Med*. 2025;12:1545142.
216. Jozwiak M, Dupuis C, Denormandie P, Aurenche Mateu D, Louchet J, Heme N, et al. Right ventricular injury in critically ill patients with COVID-19: a descriptive study with standardized echocardiographic follow-up. *Ann Intensive Care*. 2024;14(1):14.
217. Mermiri M, Mavrovounis G, Laou E, Papagiannakis N, Pantazopoulos I, Chalkias A. Association of vasopressors with mortality in critically ill patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Anesthesiol Perioper Sci*. 2023;1(2):10.
218. Henry BM, de Oliveira MHS, Benoit S, Plebani M, Lippi G. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Clin Chem Lab Med*. 2020;58(7):1021-8.
219. Frontera JA, Melmed K, Fang T, Granger A, Lin J, Yaghi S, et al. Toxic Metabolic Encephalopathy in Hospitalized Patients with COVID-19. *Neurocrit Care*. 2021;35(3):693-706.
220. Ronco C, Reis T, Husain-Syed F. Management of acute kidney injury in patients with COVID-19. *Lancet Respir Med*. 2020;8(7):738-42.
221. Joannidis M, Forni LG, Klein SJ, Honore PM, Kashani K, Ostermann M, et al. Lung-kidney interactions in critically ill patients: consensus report of the Acute Disease Quality Initiative (ADQI) 21 Workgroup. *Intensive Care Med*. 2020;46(4):654-72.
222. Isath A, Malik A, Bandyopadhyay D, Goel A, Rosenzweig A, Cooper HA, Panza JA. Nationwide Analysis of Cardiac Arrest Outcomes During the COVID-19 Pandemic. *Curr Probl Cardiol*. 2023;48(8):101728.
223. Nardo AD, Schneeweiss-Gleixner M, Bakail M, Dixon ED, Lax SF, Trauner M. Pathophysiological mechanisms of liver injury in COVID-19. *Liver Int*. 2021;41(1):20-32.
224. Andrea L, Shiloh AL, Colvin M, Rahmanian M, Bangar M, Grossestreuer AV, et al. Pulseless electrical activity and asystole during in-hospital cardiac arrest: Disentangling the 'nonshockable' rhythms. *Resuscitation*. 2023;189:109857.
225. Yang R, Feng J, Wan H, Zeng X, Ji P, Zhang J. Liver injury associated with the severity of COVID-19: A meta-analysis. *Front Public Health*. 2023;11:1003352.
226. Connors JM, Ridker PM. Thromboinflammation and Antithrombotics in COVID-19: Accumulating Evidence and Current Status. *JAMA*. 2022;327(13):1234-5.
227. 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;18(4):844-7.
228. Ghahramani S, Tabrizi R, Lankarani KB, Kashani SMA, Rezaei S, Zeidi N, et al. Laboratory features of severe vs. non-severe COVID-19 patients in Asian populations: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Med Res*. 2020;25(1):30.
229. Al-Kuraishy HM, Al-Gareeb AI, Onohuean H, El-Saber Batiha G. COVID-19 and erythrocrine function: The roller coaster and danger. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2022;36:3946320221103151.
230. Lim MS, McRae S. COVID-19 and immunothrombosis: Pathophysiology and therapeutic implications. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2021;168:103529.
231. Singh S, Sharma R, Singh J, Jain K, Paul D. Thrombocytopenia in COVID-19: Focused Summary of Current Understanding of Mechanisms and Clinical Implications. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2021;43(7):243-8.
232. Lippi G, Plebani M. Laboratory abnormalities in patients with COVID-2019 infection. *Clin Chem Lab Med*. 2020;58(7):1131-4.
233. Suetrong B, Walley KR. Lactic Acidosis in Sepsis: It's Not All Anaerobic: Implications for Diagnosis and Management. *Chest*. 2016;149(1):252-61.

234. Carpeno G, Onorato D, Nocini R, Fortunato G, Rizk JG, Henry BM, Lippi G. Blood lactate concentration in COVID-19: a systematic literature review. *Clin Chem Lab Med*. 2022;60(3):332-7.
235. Montford JR, Linas S. How Dangerous Is Hyperkalemia? *J Am Soc Nephrol*. 2017;28(11):3155-65.
236. Weiss JN, Qu Z, Shivkumar K. Electrophysiology of Hypokalemia and Hyperkalemia. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2017;10(3).
237. Chen D, Li X, Song Q, Hu C, Su F, Dai J, et al. Assessment of Hypokalemia and Clinical Characteristics in Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wenzhou, China. *JAMA Netw Open*. 2020;3(6):e2011122.
238. Noori M, Nejadghaderi SA, Sullman MJM, Carson-Chahhoud K, Kolahi AA, Safiri S. Epidemiology, prognosis and management of potassium disorders in Covid-19. *Rev Med Virol*. 2022;32(1):e2262.
239. Genovesi S, Regolisti G, Rebora P, Occhino G, Belli M, Molon G, et al. Negative prognostic impact of electrolyte disorders in patients hospitalized for Covid-19 in a large multicenter study. *J Nephrol*. 2023;36(3):621-6.
240. Liu S, Zhang L, Weng H, Yang F, Jin H, Fan F, et al. Association Between Average Plasma Potassium Levels and 30-day Mortality During Hospitalization in Patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Int J Med Sci*. 2021;18(3):736-43.
241. Lind PC, Stankovic N, Holmberg MJ, Andersen LW, Granfeldt A. Potassium Levels and In-Hospital Cardiac Arrest: A Matched Case-Control Study. *Crit Care Med*. 2025;53(7):e1426-e36.
242. Miller NE, Rushlow D, Stacey SK. Diagnosis and Management of Sodium Disorders: Hyponatremia and Hypernatremia. *Am Fam Physician*. 2023;108(5):476-86.
243. Tzoulis P, Waung JA, Bagkeris E, Hussein Z, Biddanda A, Cousins J, et al. Dysnatremia is a Predictor for Morbidity and Mortality in Hospitalized Patients with COVID-19. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106(6):1637-48.
244. Ma Y, Zhang P, Hou M. Association of hypernatremia with mortality in patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Immun Inflamm Dis*. 2023;11(12):e1109.
245. Khidir RJY, Ibrahim BAY, Adam MHM, Hassan RME, Fedail ASS, Abdulhamid RO, Mohamed SOO. Prevalence and outcomes of hyponatremia among COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *Int J Health Sci (Qassim)*. 2022;16(5):69-84.
246. Shida H, Matsuyama T, Komukai S, Irisawa T, Yamada T, Yoshiya K, et al. Early prognostic impact of serum sodium level among out-of-hospital cardiac arrest patients: a nationwide multicentre observational study in Japan (the JAAM-OHCA registry). *Heart Vessels*. 2022;37(7):1255-64.
247. Holm A, Jerkeman M, Sultanian P, Lundgren P, Ravn-Fischer A, Israelsson J, et al. Cohort study of the characteristics and outcomes in patients with COVID-19 and in-hospital cardiac arrest. *BMJ Open*. 2021;11(11):e054943.
248. Kushimoto S, Akaishi S, Sato T, Nomura R, Fujita M, Kudo D, et al. Lactate, a useful marker for disease mortality and severity but an unreliable marker of tissue hypoxia/hypoperfusion in critically ill patients. *Acute Med Surg*. 2016;3(4):293-7.
249. Al-Azzam N, Khassawneh B, Al-Azzam S, Karasneh RA, Aldeyab MA. Acid-base imbalance as a risk factor for mortality among COVID-19 hospitalized patients. *Biosci Rep*. 2023;43(3).
250. Zemlin AE, Sigwadhi LN, Wiese OJ, Jalavu TP, Chapanduka ZC, Allwood BW, et al. The association between acid-base status and clinical outcome in critically ill COVID-19 patients admitted to intensive care unit with an emphasis on high anion gap metabolic acidosis. *Ann Clin Biochem*. 2023;60(2):86-91.
251. Rodriguez-Villar S, Kraut JA, Arevalo-Serrano J, Sakka SG, Harris C, Awad I, et al. Systemic acidemia impairs cardiac function in critically ill patients. *EClinicalMedicine*. 2021;37:100956.

252. Schotola H, Toischer K, Popov AF, Renner A, Schmitto JD, Gummert J, et al. Mild metabolic acidosis impairs the beta-adrenergic response in isolated human failing myocardium. *Crit Care*. 2012;16(4):R153.
253. Gattinoni L, Chiumello D, Rossi S. COVID-19 pneumonia: ARDS or not? *Crit Care*. 2020;24(1):154.
254. Marini JJ, Gattinoni L. Management of COVID-19 Respiratory Distress. *JAMA*. 2020;323(22):2329-30.
255. Borghesi A, Zigliani A, Golemi S, Carapella N, Maculotti P, Farina D, Maroldi R. Chest X-ray severity index as a predictor of in-hospital mortality in coronavirus disease 2019: A study of 302 patients from Italy. *Int J Infect Dis*. 2020;96:291-3.
256. Hanley M, Brosnan C, O'Neill D, Ni Mhuirheartaigh N, Logan M, Morrin MM, et al. Modified Brixia chest X-ray severity scoring system and correlation with intubation, non-invasive ventilation and death in a hospitalised COVID-19 cohort. *J Med Imaging Radiat Oncol*. 2022;66(6):761-7.
257. Toussie D, Voutsinas N, Finkelstein M, Cedillo MA, Manna S, Maron SZ, et al. Clinical and Chest Radiography Features Determine Patient Outcomes in Young and Middle-aged Adults with COVID-19. *Radiology*. 2020;297(1):E197-E206.
258. Au-Yong I, Higashi Y, Giannotti E, Fogarty A, Morling JR, Grainge M, et al. Chest Radiograph Scoring Alone or Combined with Other Risk Scores for Predicting Outcomes in COVID-19. *Radiology*. 2022;302(2):460-9.
259. Venugopalan Nair A, Kumar D, McInnes M, Hadi AA, Valiyakath Subair HS, Khyatt OA, et al. Utility of chest radiograph severity scoring in emergency department for predicting outcomes in COVID-19: A study of 1275 patients. *Clin Imaging*. 2023;95:65-70.
260. Carbone F, Casaleggio A, Fiannacca M, Borda F, Ministrini S, Vischi G, et al. Chest X-ray severity score Brixia: From marker of early COVID-19 infection to predictor of worse outcome in internal medicine wards. *Eur J Clin Invest*. 2023;53(2):e13908.
261. Jensen CM, Marandi RZ, Costa JC, Zetner D, Berger SMS, Niemann CU, et al. Early chest x-ray severity assessed by the MBrixia score is associated with mortality in hospitalized patients with COVID-19 pneumonia. *Sci Rep*. 2026;16(1).
262. Ely EW, Ramanan AV, Kartman CE, de Bono S, Liao R, Piruzeli MLB, et al. Efficacy and safety of baricitinib plus standard of care for the treatment of critically ill hospitalised adults with COVID-19 on invasive mechanical ventilation or extracorporeal membrane oxygenation: an exploratory, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2022;10(4):327-36.
263. Group RC. Aspirin in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet*. 2022;399(10320):143-51.
264. Lan SH, Lai CC, Chang SP, Lu LC, Hung SH, Lin WT. Favipiravir-based treatment for outcomes of patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2022;15(6):759-66.
265. Crespillo C, Moreno S. Antiviral therapy and immunotherapy of COVID-19. *Rev Esp Quimioter*. 2021;34 Suppl 1(Suppl1):57-9.
266. Dherange P, Lang J, Qian P, Oberfeld B, Sauer WH, Koplan B, Tedrow U. Arrhythmias and COVID-19: A Review. *JACC Clin Electrophysiol*. 2020;6(9):1193-204.
267. Koh HM, Chong PF, Tan JN, Chidambaram SK, Chua HJ. QT prolongation associated with hydroxychloroquine and protease inhibitors in COVID-19. *J Clin Pharm Ther*. 2021;46(3):800-6.
268. Diaz-Arocutipa C, Branez-Condorena A, Hernandez AV. QTc prolongation in COVID-19 patients treated with hydroxychloroquine, chloroquine, azithromycin, or lopinavir/ritonavir: A systematic review and meta-analysis. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2021;30(6):694-706.
269. Giudicessi JR, Noseworthy PA, Friedman PA, Ackerman MJ. Urgent Guidance for Navigating and Circumventing the QTc-Prolonging and Torsadogenic Potential of Possible Pharmacotherapies for Coronavirus Disease 19 (COVID-19). *Mayo Clin Proc*. 2020;95(6):1213-21.

270. Cinesi Gomez C, Penuelas Rodriguez O, Lujan Torne ML, Egea Santaolalla C, Masa Jimenez JF, Garcia Fernandez J, et al. Clinical consensus recommendations regarding non-invasive respiratory support in the adult patient with acute respiratory failure secondary to SARS-CoV-2 infection. *Rev Esp Anesthesiol Reanim (Engl Ed)*. 2020.
271. Perkins GD, Ji C, Connolly BA, Couper K, Lall R, Baillie JK, et al. Effect of Noninvasive Respiratory Strategies on Intubation or Mortality Among Patients With Acute Hypoxemic Respiratory Failure and COVID-19: The RECOVERY-RS Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2022;327(6):546-58.
272. Mellado-Artigas R, Ferreyro BL, Angriman F, Hernandez-Sanz M, Arruti E, Torres A, et al. High-flow nasal oxygen in patients with COVID-19-associated acute respiratory failure. *Crit Care*. 2021;25(1):58.
273. Mellado-Artigas R, Mujica LE, Ruiz ML, Ferreyro BL, Angriman F, Arruti E, et al. Predictors of failure with high-flow nasal oxygen therapy in COVID-19 patients with acute respiratory failure: a multicenter observational study. *J Intensive Care*. 2021;9(1):23.
274. Cinesi Gomez C, Penuelas Rodriguez O, Lujan Torne M, Egea Santaolalla C, Masa Jimenez JF, Garcia Fernandez J, et al. Clinical consensus recommendations regarding non-invasive respiratory support in the adult patient with acute respiratory failure secondary to SARS-CoV-2 infection. *Med Intensiva (Engl Ed)*. 2020;44(7):429-38.
275. De Vita N, Scotti L, Cammarota G, Racca F, Pissai C, Maestroni C, et al. Predictors of intubation in COVID-19 patients treated with out-of-ICU continuous positive airway pressure. *Pulmonology*. 2022;28(3):173-80.
276. Khosla R, Delio J, Glass LN, Khosla SG, Awan O, Bawa A, Vyas K. In-Hospital Cardiac Arrest (IHCA) and Outcomes in Patients Admitted With COVID-19 Infection. *Cureus*. 2021;13(6):e15365.
277. Botta M, Tsonas AM, Pillay J, Boers LS, Algera AG, Bos LDJ, et al. Ventilation management and clinical outcomes in invasively ventilated patients with COVID-19 (PROVENT-COVID): a national, multicentre, observational cohort study. *Lancet Respir Med*. 2021;9(2):139-48.
278. Bhatla A, Mayer MM, Adusumalli S, Hyman MC, Oh E, Tierney A, et al. COVID-19 and cardiac arrhythmias. *Heart Rhythm*. 2020;17(9):1439-44.
279. Signorello LB, McLaughlin JK, Lipworth L, Friis S, Sorensen HT, Blot WJ. Confounding by indication in epidemiologic studies of commonly used analgesics. *Am J Ther*. 2002;9(3):199-205.
280. De Backer D, Biston P, Devriendt J, Madl C, Chochrad D, Aldecoa C, et al. Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. *N Engl J Med*. 2010;362(9):779-89.
281. Varol Y, Hakoglu B, Kadri Cirak A, Polat G, Komurcuoglu B, Akkol B, et al. The impact of charlson comorbidity index on mortality from SARS-CoV-2 virus infection and A novel COVID-19 mortality index: CoLACD. *Int J Clin Pract*. 2021;75(4):e13858.
282. De Giorgi A, Fabbian F, Greco S, Di Simone E, De Giorgio R, Passaro A, et al. Prediction of in-hospital mortality of patients with SARS-CoV-2 infection by comorbidity indexes: an Italian internal medicine single center study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2020;24(19):10258-66.
283. Esteban Ronda V, Ruiz Alcaraz S, Ruiz Torregrosa P, Gimenez Suau M, Nofuentes Perez E, Leon Ramirez JM, et al. Application of validated severity scores for pneumonia caused by SARS-CoV-2. *Med Clin (Engl Ed)*. 2021;157(3):99-105.
284. Magunia H, Lederer S, Verbuecheln R, Gilot BJ, Koeppen M, Haeberle HA, et al. Machine learning identifies ICU outcome predictors in a multicenter COVID-19 cohort. *Crit Care*. 2021;25(1):295.
285. Ende VJ, Singh G, Babatsikos I, Hou W, Li H, Thode HC, et al. Survival of COVID-19 Patients With Respiratory Failure is Related to Temporal Changes in Gas Exchange and Mechanical Ventilation. *J Intensive Care Med*. 2021;36(10):1209-16.
286. Sheth V, Chishti I, Rothman A, Redlener M, Liang J, Pan D, Mathew J. Outcomes of in-hospital cardiac arrest in patients with COVID-19 in New York City. *Resuscitation*. 2020;155:3-5.

287. Santus P, Radovanovic D, Sadari L, Marino P, Cogliati C, De Filippis G, et al. Severity of respiratory failure at admission and in-hospital mortality in patients with COVID-19: a prospective observational multicentre study. *BMJ Open*. 2020;10(10):e043651.
288. Schein RM, Hazday N, Pena M, Ruben BH, Sprung CL. Clinical antecedents to in-hospital cardiopulmonary arrest. *Chest*. 1990;98(6):1388-92.
289. Gonem S, Draicchio D, Mohamed A, Wood S, Shiel K, Briggs S, et al. Physiological deterioration prior to in-hospital cardiac arrest: What does the National Early Warning Score-2 miss? *Resusc Plus*. 2024;20:100788.
290. Allencherril J, Lee PYK, Khan K, Loya A, Pally A. Etiologies of In-hospital cardiac arrest: A systematic review and meta-analysis. *Resuscitation*. 2022;175:88-95.
291. Perico L, Benigni A, Casiraghi F, Ng LFP, Renia L, Remuzzi G. Immunity, endothelial injury and complement-induced coagulopathy in COVID-19. *Nat Rev Nephrol*. 2021;17(1):46-64.
292. Conway EM, Mackman N, Warren RQ, Wolberg AS, Mosnier LO, Campbell RA, et al. Understanding COVID-19-associated coagulopathy. *Nat Rev Immunol*. 2022;22(10):639-49.
293. Roedl K, Heinrich F, Ovesen C, Andrea L, Dodi AE, Bangar M, et al. Location of In-Hospital Cardiac Arrest: An Updated Analysis of Epidemiology, Emergency Response, and Outcomes. *Crit Care Med*. 2026;54(5):1180-9.
294. Solomon RS, Corwin GS, Barclay DC, Quddusi SF, Dannenberg MD. Effectiveness of rapid response teams on rates of in-hospital cardiopulmonary arrest and mortality: A systematic review and meta-analysis. *J Hosp Med*. 2016;11(6):438-45.
295. Peberdy MA, Ornato JP, Larkin GL, Braithwaite RS, Kashner TM, Carey SM, et al. Survival from in-hospital cardiac arrest during nights and weekends. *JAMA*. 2008;299(7):785-92.
296. Hessulf F, Herlitz J, Lundgren P, Aune S, Myredal A, Engdahl J, Rawshani A. Temporal variation in survival following in-hospital cardiac arrest in Sweden. *Int J Cardiol*. 2023;381:112-9.
297. Stankovic N, Hoybye M, Holmberg MJ, Lauridsen KG, Andersen LW, Granfeldt A. Factors associated with shockable versus non-shockable rhythms in patients with in-hospital cardiac arrest. *Resuscitation*. 2021;158:166-74.
298. Ippolito M, Catalisano G, Marino C, Fuca R, Giarratano A, Baldi E, et al. Mortality after in-hospital cardiac arrest in patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Resuscitation*. 2021;164:122-9.
299. Bircher NG, Chan PS, Xu Y, American Heart Association's Get With The Guidelines-Resuscitation I. Delays in Cardiopulmonary Resuscitation, Defibrillation, and Epinephrine Administration All Decrease Survival in In-hospital Cardiac Arrest. *Anesthesiology*. 2019;130(3):414-22.
300. Soar J, Bottiger BW, Carli P, Jimenez FC, Cimpoesu D, Cole G, et al. European Resuscitation Council Guidelines 2025 Adult Advanced Life Support. *Resuscitation*. 2025;215 Suppl 1:110769.
301. Vaillancourt C, Charette M, Khorsand S, Shligold E, Lanos C, Dale-Tam J, et al. Impact of a COVID-19 code blue protocol on resuscitation care and CPR quality during in-hospital cardiac arrest. *Resuscitation*. 2024;198:110172.
302. Soar J. In-hospital cardiac arrest. *Curr Opin Crit Care*. 2023;29(3):181-5.
303. Goldberger ZD, Chan PS, Berg RA, Kronick SL, Cooke CR, Lu M, et al. Duration of resuscitation efforts and survival after in-hospital cardiac arrest: an observational study. *Lancet*. 2012;380(9852):1473-81.
304. Bhardwaj A, Alwakeel M, Wang X, Duggal A, Gaieski DF, Fadel FA. Effectiveness of mechanical cardiopulmonary resuscitation for patients with COVID-19 and in hospital cardiac arrest. *Resuscitation*. 2021;162:268-70.

305. Fekete-Gyor A, Seckington A, Kiss B, Nagy B, Pal-Jakab A, Kiss DZ, et al. The impact of the SARS-CoV-2 pandemic on in-hospital cardiac arrest: A systematic review and meta-analysis. *Resusc Plus*. 2024;20:100756.
306. Ebell MH, Jang W, Shen Y, Geocadin RG, Get With the Guidelines-Resuscitation I. Development and validation of the Good Outcome Following Attempted Resuscitation (GO-FAR) score to predict neurologically intact survival after in-hospital cardiopulmonary resuscitation. *JAMA Intern Med*. 2013;173(20):1872-8.
307. Larkin GL, Copes WS, Nathanson BH, Kaye W. Pre-resuscitation factors associated with mortality in 49,130 cases of in-hospital cardiac arrest: a report from the National Registry for Cardiopulmonary Resuscitation. *Resuscitation*. 2010;81(3):302-11.
308. Tian J, Kaufman DA, Zarich S, Chan PS, Ong P, Amoaeng-Adjepong Y, et al. Outcomes of critically ill patients who received cardiopulmonary resuscitation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182(4):501-6.
309. Andersen LW, Ostergaard JN, Antonsen S, Weis A, Rosenberg J, Henriksen FL, et al. The Danish in-hospital cardiac arrest registry (DANARREST). *Clin Epidemiol*. 2019;11:397-402.
310. Nolan JP, Berg RA, Andersen LW, Bhanji F, Chan PS, Donnino MW, et al. Cardiac Arrest and Cardiopulmonary Resuscitation Outcome Reports: Update of the Utstein Resuscitation Registry Template for In-Hospital Cardiac Arrest: A Consensus Report From a Task Force of the International Liaison Committee on Resuscitation (American Heart Association, European Resuscitation Council, Australian and New Zealand Council on Resuscitation, Heart and Stroke Foundation of Canada, InterAmerican Heart Foundation, Resuscitation Council of Southern Africa, Resuscitation Council of Asia). *Circulation*. 2019;140(18):e746-e57.
311. Raffay V, Wittig J, Bossaert L, Djakow J, Djarv T, Estella A, et al. European Resuscitation Council Guidelines 2025 Ethics in Resuscitation. *Resuscitation*. 2025;215 Suppl 1:110734.
312. Mentzelopoulos SD, Couper K, Voorde PV, Druwe P, Blom M, Perkins GD, et al. European Resuscitation Council Guidelines 2021: Ethics of resuscitation and end of life decisions. *Resuscitation*. 2021;161:408-32.
313. Piscitello GM, Parker WF. Do-Not-Resuscitate Orders by COVID-19 Status Throughout the First Year of the COVID-19 Pandemic. *Chest*. 2024;165(3):601-9.

БИОГРАФИЈА

Др Данијела М. Јаковљевић, рођена Вићентијевић, рођена је 9. августа 1994. године у Косовској Митровици. Основну школу завршила је у Зубином Потоку, а средњу медицинску школу у Косовској Митровици са одличним успехом, као носилац Вукове дипломе.

Медицински факултет Универзитета у Приштини са привременим седиштем у Косовској Митровици уписала је 2013. године, а дипломирала 2019. године са просечном оценом 8.4 и стекла звање доктора медицине. Током студија била је активно укључена у научноистраживачки рад и учествовала на конгресима студената биомедицинских наука са међународним учешћем. Године 2018. проглашена је заслужним студентом Универзитета у Приштини са привременим седиштем у Косовској Митровици, а исте године њен научноистраживачки рад је на Конгресу студената биомедицинских наука награђен као најбољи рад у сесији „Фармакологија и токсикологија“. Поред научноистраживачког рада, била је активно ангажована у студентском организовању и обављала функцију председнице Студентског парламента Медицинског факултета, учествујући у представљању интереса студената и организацији студентских, едукативних и других активности факултета.

Током 2018. и 2019. године била је ангажована на Медицинском факултету Приштина - Косовска Митровица као студент - демонстратор на наставним предметима из областима анестезиологије и реаниматологије.

Након завршетка студија обавила је обавезни лекарски стаж у КБЦ Косовска Митровица, а 2020. године положила стручни испит. Професионалну каријеру започела је исте године као клинички лекар на Одељењу анестезиологије и реаниматологије са интензивном терапијом Клиничко-болничког центра Косовска Митровица. Током пандемије COVID-19 била је непосредно ангажована у лечењу критично оболелих пацијената у COVID болници и јединици интензивног лечења.

Специјализацију из анестезиологије и реаниматологије са интензивном терапијом започела је 2022. године на Медицинском факултету Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду. Специјалистички испит положила је 17. децембра 2025. године са одличним успехом и стекла звање специјалисте анестезиологије, реаниматологије и интензивне терапије.

Од 2021. године ангажована је у настави на Медицинском факултету Универзитета у Приштини са привременим седиштем у Косовској Митровици, на Катедри за хирургију, у области анестезиологије са реаниматологијом, а тренутно је у звању сарадника у настави.

Докторске академске студије је уписала 2019. године на Медицинском факултету Универзитета у Приштини са привременим седиштем у Косовској Митровици под менторством проф. др Александра Павловића.

Аутор је и коаутор више научних и стручних радова објављених у домаћим и међународним часописима, као и радова представљених на научним и стручним скуповима.

Удата је, мајка једног детета.