

# PREPORUKE HRVATSKOG DRUŠTVA ZA FIZIKALNU I REHABILITACIJSKU MEDICINU HRVATSKOG LIJEČNIČKOG ZBORA ZA ZBRINJAVANJE I REHABILITACIJU BOLESNIKA OBOLJELIH OD COVID-19 INFEKCIJE

<sup>1</sup> Bobek Dubravka, <sup>2</sup> Schnurrer-Luke-Vrbanić Tea, <sup>3</sup> Granec Darija, <sup>4</sup> Grubišić Frane, <sup>5</sup> Aljinović Ana, <sup>6</sup> Fotez Ivica, <sup>4</sup> Grazio Simeon, <sup>7</sup> Kauzlarić-Sekelj Katarina, <sup>8</sup> Laktašić Žerjavić Nadica, <sup>4</sup> Matijević Valentina, <sup>9</sup> Moslavac Saša, <sup>10</sup> Nekić Blaženka, <sup>8</sup> Žagar Iva, <sup>11</sup> Vlak Tonko; Hrvatsko društvo za fizikalnu i rehabilitacijsku medicinu Hrvatskog liječničkog zbora

<sup>1</sup> Zavod za fizikalnu i rehabilitacijsku medicinu s reumatologijom, KB Dubrava, Av. Gojka Šuška 6, Zagreb

<sup>2</sup> Zavod za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju, Katedra za neurorehabilitaciju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Rijeci, KBC Rijeka, Hrvatska

<sup>3</sup> Odjel za medicinsku rehabilitaciju ortopedskih i traumatoloških bolesnika, Specijalna bolnica za medicinsku rehabilitaciju Krapinske Toplice

<sup>4</sup> Klinika za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Referentni centar za spondiloartritis Ministarstva zdravstva Republike Hrvatske, Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice Zagreb

<sup>5</sup> Klinika za ortopediju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Klinički bolnički centar Zagreb

<sup>6</sup> Dom zdravlja Virovitičko-podravске županije, Slatina

<sup>7</sup> Croatia Poliklinika Zagreb

<sup>8</sup> Klinika za reumatske bolesti i rehabilitaciju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Klinički bolnički centar Zagreb

<sup>9</sup> Služba za produženo liječenje i palijativnu skrb, Novi Marof, Opća bolnica Varaždin

<sup>10</sup> Poliklinika za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju Dr. Blaženka Nekić, Zagreb

<sup>11</sup> Zavod za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju s reumatologijom Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu, Klinički bolnički centar Split

## Adresa za dopisivanje:

Doc. dr. sc. Dubravka Bobek, Zavod za fizikalnu i rehabilitacijsku medicinu s reumatologijom, KB Dubrava, Av. Gojka Šuška 6, Zagreb

Mail adresa: dubravka.bobek@hotmail.com

## Sažetak

Pandemija koronavirusne bolesti, COVID-19 (engl. coronavirus disease 19), uzrokovana novim koronavirusom SARS-CoV2 (engl. severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) postala je jedna od najsloženijih međunarodnih zdravstvenih i ekonomskih kriza posljednjih godina. Globalni utjecaj COVID-19 posljedica je nagle pojave bolesti o kojoj se prethodno nedovoljno znalo te velikog broja bolesnika (18,5 % od ukupno oboljelih) koji zahtijevaju

liječenje u jedinicama intenzivne skrbi. COVID-19 dominantno zahvaća respiratorni sustav, no danas je poznato da se radi o multisistemskoj bolesti sa često teškim i raznolikim kliničkim slikama zbog oštećenja ne samo respiratornog, već i kardiovaskularnog, neurološkog i mišićno-koštanog sustava te fizičkog dekondicioniranja organizma, što u konačnici dovodi do smanjenja kvalitete života i emocionalnih poremećaja. Stoga je Hrvatsko društvo za fizikalnu i rehabilitacijsku medicinu Hrvatskog liječničkog zbora preporuke za akutnu COVID-19 i post-COVID-19 rehabilitaciju. Preporuke su pripremljene za specijaliste fizikalne i rehabilitacijske medicine, kao vodič u kreiranju rohabilitacijskog programa individualno prilagođenog za svakog pojedinog bolesnika. Rehabilitacijski program provodi multiprofesionalni tim na čelu sa specijalistom fizikalne i rehabilitacijske medicine, a uz njega su uključeni i fizioterapeuti, radni terapeuti, psiholozi, logopedi, socijalni radnici i ostali članovi tima te liječnici drugih specijalnosti ovisno o kliničkoj slici bolesnika.

**Ključne riječi:** rehabilitacija, zbrinjavanje bolesnika, preporuke; COVID-19

## Abstract

The COVID-19 pandemic has become one of the most complex health-care crises in recent years with subsequent global economic consequences. The global impact of COVID-19 is the result of its sudden appearance, our insufficient knowledge and a large proportion of patients requiring intensive care treatment. COVID-19 is a multisystem condition affecting different organ systems (e.g. respiratory, nervous, musculoskeletal, cardiovascular etc.) with various and frequently severe symptoms and signs and the course of disease leading to physical deconditioning, decreased health-related quality of life and emotional problems. In light of this, Croatian Society of Physical and Rehabilitation Medicine of the Croatian Medical Association developed recommendations for acute COVID-19 and post-COVID-19 rehabilitation, primarily for Physical and Rehabilitation Medicine specialists in order to create an individually planned rehabilitation program. The rehabilitation program is carried out by a multiprofessional team led by a Physical and Rehabilitation Medicine specialist, with participation from other health professionals (e.g. nurses, physiotherapists, occupational therapists, psychologists, speech and language therapists, social workers etc.) and other clinical specialists depending on the patient's clinical symptoms.

**Key words:** rehabilitation, health-care, patients, recommendations, COVID-19

## Uvod

Globalni utjecaj COVID-19 posljedica je nagle pojave bolesti o kojoj se prethodno nedovoljno znalo te velikog broja bolesnika (18,5 % od ukupno oboljelih) koji zahtijevaju liječenje u jedinicama intenzivne skrbi (1). Novonastale okolnosti kako u svijetu tako i u Hrvatskoj zahtijevale su brze promjene u organizaciji zdravstvene zaštite te su u ožujku 2020. godine odlukom Ministarstva zdravstva Republike Hrvatske i Stožera civilne zaštite osnovani Primarni respiracijsko-intenzivistički centri (PRIC) za liječenje oboljelih od COVID-19 u Osijeku, Rijeci, Zagrebu i Splitu. U Zagrebu je PRIC organiziran u KB Dubrava, gdje je osigurano šest jedinica intenzivnog liječenja, distribucija kisika za 540 respiracijskih i 85 intenzivističkih postelja, 100 respiratora te 75 uređaja za visoki protok kisika (2). Navedena organizacija zdravstvene zaštite u skladu je s podacima iz literature koji opisuju dvije različite faze COVID-19. Prvu, akutnu fazu karakterizira dominantna afekcija respiratornog sustava koja može biti asimptomatska, ali može dovesti do akutnog respiratornog distres sindroma (ARDS), multiplog organskog zatajenja te smrtnog ishoda. U drugoj fazi zajedno s progresivnim oporavkom od respiratorne bolesti opisane su posljedice mehaničke ventilacije te sindrom produljenog mirovanja u postelji (3). Patofiziološki gledano, produljeni simptomi bolesti posljedica su prolongirane viremije i virusne toksičnosti (4), disregulacije imunološkog sustava te izazivanjem hiperinflamatornih i hiperkoagulabilnih stanja (5), kao i dekonkondicioniranja uslijed liječenja akutne bolesti (6). Značajan broj bolesnika s COVID-19 koji je liječen u JIL-u ima nespecifične simptome uključujući dispneju, anksioznost, depresiju, dugotrajnu bol i lošu kvalitetu života. Navedena kombinacija tjelesnih, kognitivnih i psiholoških poteškoća poznata je i prije pojave COVID-19 i naziva se sindromom postintenzivnog liječenja (PICS) (7-9). Prema literaturi PICS razvije oko 50 % svih bolesnika u JIL-u (10).

Nedavno iskustvo s infekcijom SARS-CoV-2 naglasilo je potrebu za multidisciplinarnim rehabilitacijskim pristupom, posebice u bolesnika s teškim tipom COVID-19, bolesnicima poodmakle dobi, pretilima, bolesnicima s višestrukim kroničnim bolestima i sa zatajenjem organa (11,12,13). Hrvatsko društvo za fizikalnu i rehabilitacijsku medicinu (HDFRM) Hrvatskog liječničkog zbora (HLZ) tijekom prvog vala epidemije u Republici Hrvatskoj objavilo je dokument o specifičnim aspektima rehabilitacijskih aktivnosti tijekom akutne skrbi, ambulantne i stacionarne rehabilitacije za bolesnike oboljele od COVID-19. Nedavno su Sekcija i Odbor za Fizikalnu i rehabilitacijsku medicinu Europske unije medicinskih specijalista izdali izjavu „Rehabilitacija za osobe s COVID-19“, u kojoj se podupire uloga struke fizikalne i rehabilitacijske medicine u akutnoj, postakutnoj i dugoročnoj skrbi i praćenju osoba s COVID-19 i posljedicama te bolesti (<https://hdfmr.org/uems-prm-section-and-board-statement-rehabilitation-for-persons-with-covid-19/>).

S obzirom na navedeno jasno je da postoji potreba za rehabilitacijskim smjernicama u kojima su razrađeni rehabilitacijski programi za postupanje s bolesnicima u post-COVID-19 razdoblju, a kod kojih su evidentirane posljedice bolesti i/ili pogoršanje postojećih morbiditeta koji zahtijevaju rehabilitaciju. Internetskim pretraživanjem baza podataka (PubMed, Medline, UpToDate, Cochrane do 1. veljače 2021. god.) na temu post-COVID-19 rehabilitacije pregledane su brojne smjernice i objavljena literatura iz kojih smo saželi osnovne preporuke prilagođene našem zdravstvenom sustavu. Smjernice HDFRM-a o post-COVID-19 rehabilitaciji pripremljene su za specijaliste fizikalne medicine i rehabilitacije, kao pomoć u kreiranju rehabilitacijskog programa individualno prilagođenog za svakog pojedinog bolesnika. Probir bolesnika vrši se temeljem anamneze, kliničkog pregleda i procjene težine kliničke slike post-COVID-19 sindroma s posljedicama. Također treba uzeti u obzir komorbiditete i dob bolesnika, te mjesto stanovanja jer zbog zemljopisnih posebnosti Republike Hrvatske bolesnici i s blažim do srednje teškim kliničkim slikama ne mogu svakodnevno putovati na rehabilitaciju (otoci, gorska Hrvatska itd.).

Rehabilitacija počinje definiranjem primarnog kliničkog problema osobe oboljele od COVID-19 te se nastavlja planiranjem rehabilitacijskog programa prema holističkom biopsihosocijalnom modelu bolesti (14). Optimalno vrijeme početka progresivnog programa rehabilitacije prema britanskom Nacionalnom institutu za izvrsnost u zdravstvu i njezi (NICE, engl. National Institute for Health and Care Excellence) je prvih 30 dana bolesti (15).

Na primjeru PRIC-a KB Dubrava, akutna i rana postakutna rehabilitacija bolesnika u razdoblju od 1. studenoga 2020. do 30. ožujka 2021. godine provedena je za 2257 bolesnika od ukupno hospitaliziranih 4373 bolesnika (2). Rehabilitacijski program planiran je prema težini bolesti, a u skladu s preporukama Klinike za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ i Hrvatskog društva za infektivne bolesti HLZ-a koje razlikuju sljedeće kliničke oblike COVID-19: asimptomatska infekcija, blagi oblik bolesti (bez komplikacija), srednje teški oblik bolesti, teški oblik bolesti, kritični oblik bolesti (16).

## **REHABILITACIJA BOLESNIKA S TEŠKIM I KRITIČNIM TIPOM COVID-19 (Rehabilitacija u jedinici intenzivnog liječenja, JIL)**

Teški i kritični bolesnici čine 15,7 % ukupnog broja COVID-19 bolesnika (22). Bolesnici s COVID-19 kojima je primijenjena mehanička ventilacija duboko su sedirani i miorelaksirani te u potpunosti gube spontano disanje, imaju slab ili nemaju odgovor na podražaje, uz veliku učestalost delirija (17). Zbog svega navedenog od iznimne je važnosti rana rehabilitacija koja može značajno

poboljšati funkcionalni status bolesnika, smanjiti trajanje mehaničke ventilacije i delirija. Rana mobilizacija bolesnika tijekom liječenja u JIL-u podrazumijeva pasivnu i aktivnu mobilizaciju unutar 72 sata od prijema u JIL, a primjenjuje se bolesnicima s najtežim respiratornim zatajenjem. Svrha je očuvati mišićnu funkciju i smanjiti gubitak mišića vezan uz nepokretnost. Također, potiče upotrebu minimalne sedacije, što dodatno pridonosi smanjenju delirija i slabosti stečene u JIL-a (18).

Poznato je da se do kraja prvog tjedna boravka u JIL-u može izgubiti preko 15-20 % ukupne mišićne mase. Klinički pacijenti pokazuju globalnu slabost udova, izraženiju u proksimalnim mišićnim skupinama, ramenima i bokovima, a također utječe i na respiratorne mišiće, što može spriječiti odvikavanje od mehaničke ventilacije. Nadalje, nakon dulje nepokretnosti mogu se razviti i kontrakture zglobova čak i unatoč rehabilitaciji. Jedna studija identificirala je 34 % bolesnika koji su imali kontrakture nakon boravka u JIL-u duže od 14 dana (19,20). Najčešće zahvaćeni zglobovi su laktovi i gležnjevi te koljena i kukovi. Pasivni pokreti kao dio svakodnevne fizioterapije i uporaba udloga usmjereni su na smanjenje učestalosti teških kontraktura.

Rehabilitacijski se postupci provode u bolničkoj postelji i uključuju tri glavna područja: (1) pozicioniranje, (2) ranu mobilizaciju i (3) respiratorni trening sve u skladu s kognitivnim i funkcionalnim statusom bolesnika. Pozicioniranje uključuje postupno povećavanje antigravitacijskog položaja, a također se preporuča bolesnike postavljati u polusjedeći položaj s uzglavljem kreveta podignutim za 45 do 60 stupnjeva. Pronacijski položaj se provodi u bolesnika s akutnim respiratornim distres sindromom (ARDS) tijekom 12 i više sati (21). Prije početka rehabilitacijskog procesa u teških i kritičnih bolesnika potrebna je procjena kognitivnog, respiratornog, kardiovaskularnog i mišićno-koštanog statusa.

Rehabilitaciju je potrebno započeti što je prije moguće, ali nakon što se ispune sljedeći uvjeti (22):

- 1) Dišni sustav: udio nadahnutog kisika ( $F_{iO_2}$ )  $\leq 0,6$   
 $SpO_2 \geq 90$  %,
  - brzina disanja  $\leq 40$  udisaja / min (bpm),
  - pozitivni završni tlak na izdisaju  $\leq 10$  cmH<sub>2</sub>O (1 cmH<sub>2</sub>O = 0,098 kPa),
- 2) Kardiovaskularni sustav: sistolički krvni tlak  $\geq 90$  i  $\leq 180$  mmHg,  
 srednji arterijski tlak (MAP)  $\geq 65$  i  $\leq 110$  mmHg,  
 puls  $\geq 40$  i  $\leq 120$  otkucaja / min,  
 odsutnost nove aritmije ili ishemije miokarda,  
 odsutnost šoka s razinom mliječne kiseline  $\geq 4$  mmol/L,  
 odsutnost nove nestabilne duboke venske tromboze i plućne embolije i  
 odsutnost sumnje na aortnu stenozu;

- 3) Živčani sustav: Richmondova ljestvica agitacije-sedacije: -2 do +2  
intrakranijalni tlak  $<20 \text{ cmH}_2\text{O}$ ;
- 4) Ostali sustavi: odsutnost nestabilnih fraktura udova i kralježnice,  
odsutnost ozbiljne osnovne bolesti jetre/bubrega ili novo progresivno  
pogoršanje oštećenja jetre/bubrega,  
odsutnost aktivnog krvarenja  
temperatura  $\leq 38,5^\circ \text{C}$ .

## **REHABILITACIJA BOLESNIKA SA SREDNJE TEŠKIM TIPOM COVID-19 infekcije**

Primarni rehabilitacijski postupci u srednje teških hospitaliziranih bolesnika uključuju pozicioniranje, čišćenje dišnih putova, kontrolu disanja, mobilizaciju i provođenje medicinskih vježbi. Tijekom provođenja vježbi disanja bolesnik zauzima sjedeći položaj, polusjedeći položaj ili je trupom nagnut prema naprijed. Provodi se abdominalno i segmentalno disanje. Medicinske vježbe se provode do dva puta dnevno, 1 h nakon obroka. Trajanje vježbi je od 15 do 45 minuta ovisno o tjelesnom statusu bolesnika. Cilj je smanjiti dispneju, ublažiti anksioznost i depresiju, smanjiti komplikacije dugotrajnog mirovanja, općenito smanjiti morbiditet, očuvati funkcije i poboljšati kvalitetu života (23).

Zajedno s provođenjem fizioterapijskih postupaka za poboljšanje mišićnog i zglobnog statusa, moraju se uzeti u obzir i drugi klinički aspekti, primjerice funkcija gutanja jer invazivna mehanička ventilacija bolesnika s COVID-19 može dovesti do jatrogene disfagije (24). Procjenu disfagije provodi logoped, što je posebno važno tijekom prelaska s hranjenja nazogastričnom sondom na normalno hranjenje. Drugi se aspekt odnosi na kognitivne funkcije. Dugi boravak u JIL-u i može dovesti do anksioznosti, posttraumatskog stresnog poremećaja i depresije ili, u ozbiljnijim slučajevima, do pada kognitivnih funkcija, zbog čega je neophodna psihološka podrška (3).

Prije početka provođenja rehabilitacijskog procesa potrebno je isključiti moguće kontraindikacije: temperatura  $>38,0^\circ \text{C}$ ,  $>50\%$  radiološke progresije bolesti tijekom 24 do 48 sati, saturacija kisikom ( $\text{SpO}_2$ )  $\leq 95\%$ , krvni tlak u mirovanju  $<90/60$  ( $1 \text{ mmHg} = 0,133 \text{ kPa}$ ) ili  $>140/90 \text{ mmHg}$ . Rana rehabilitacija ne preporučuje se bolesnicima čije je stanje nestabilno ili se progresivno pogoršava.

Provođenje rehabilitacijskih postupaka treba biti ciljano, dozirano i individualno prilagođeno bolesniku, posebice što prema podacima iz literature 3 % do 5 % bolesnika sa srednje teškom bolesti COVID19 razvije tešku ili čak kritičnu bolest nakon 7 do 14 dana od infekcije. s obzirom da je cilj provođenja medicinskih vježbi zadržati postojeći fizički status preporuča se

intenzitet vježbanja do 3,0 MET (25,26). Svi navedeni postupci provode se uz obavezno nošenje zaštitne opreme zdravstvenog djelatnika (23).

Razlozi za trenutni prekid rehabilitacije su: indeks dispneje: ocjena Borg dispneje >3 (ukupna ocjena: 10 bodova); stezanje u prsima, otežano disanje, vrtoglavica, glavobolja, zamagljen vid, lupanje srca, obilno znojenje i poremećaj ravnoteže i ostala stanja za koje kliničar utvrdi da su neprikladna za vježbanje (3).

### **Post-COVID-19 sindrom**

COVID-19 se u najvećoj mjeri prezentira respiratornim simptomima, no virus direktnim utjecajem, ili indirektno kao posljedica upale ili ishemije uslijed tromboze krvnih žila, izaziva oštećenja i drugih organskih sustava. Tako i post-COVID-19 sindrom ima multisistemska prezentaciju, što uključuje respiratorne, kardiovaskularne, neurološke, hematološke, renalne, mišićnokoštane, gastrointestinalne, hepatobilijarne, endokrinološke i dermatološke posljedice bolesti (25,26). Pacijenti koji zahtijevaju rehabilitaciju u najvećoj mjeri se prezentiraju kardio-respiratornim i neuro-mišićnim tegobama te posljedicama na mentalno zdravlje (5,6,25,27-29). Temeljem dosadašnjih iskustava, preporuka je učiniti „screening“ pacijenata koji su preboljeli COVID-19, osobito hospitaliziranih, 6-8 tjedana od početka bolesti kako bi se kvantificirao funkcionalni i psihološki deficit i planirala rehabilitacija (30).

### **Respiratorni sustav**

Dispneja, neovisna ili ovisna o trajnoj terapiji kisikom, najčešći je respiratorni simptom post-COVID-19 sindroma. U najvećoj mjeri dispneja je posljedica smanjenog difuzijskog kapaciteta pluća, odnosno fibroznih promjena plućnog intersticija, a u manjem broju slučajeva i drugih restriktivnih smetnji (npr. neuromišićnih) (25,31). Embolije mikro i/ili makro plućne cirkulacije, koje su učestalije u COVID-19 nego u općoj populaciji (32), također utječu na plućnu funkciju, a daljnja dugoročna istraživanja post-COVID-19 sindroma će nam dati egzaktnije odgovore o posljedicama na plućnu cirkulaciju i utjecaja na razvoj desnostranog popuštanja srca.

### **Kardiovaskularni sustav**

Oko 20 % pacijenata 2 mjeseca nakon akutnog COVID-19 žali se na bol u prsima i palpitacije (26). Nakon infekcije SARS-CoV-2 virusom može doći do razvoja akutnog koronarnog sindroma, miokarditisa, perikarditisa i/ili smetnji provođenja, odnosno postvirusne kardiomiopatije i aritmija (27,31). Zbog disregulacije autonomnog živčanog sustava nerijetko se javlja posturalna ortostatska tahikardija i sinus tahikardija (33). Prema rezultatima dugoročnog

praćenja SARS bolesnika koji su imali trajno povišenu kardiometaboličku potražnju (34), za očekivati je i da će post-COVID-19 bolesnici imati smanjenu srčanu rezervu, o čemu treba voditi računa kod planiranja rehabilitacijskog programa i stupnja opterećenja tijekom treninga.

### **Neurološki i koštani-mišićni sustav**

Post-COVID-19 bolesnici žale se na kronični umor, mialgije i artralgije, glavobolje, a u manjem broju bolesnika gubitak mirisa i okusa perzistira i 6 mjeseci nakon akutne bolesti (25,27). Akutni ishemijski ili hemoragijski cerebrovaskularni incident javlja se kod 3 % COVID-19 bolesnika, dok 2 % ima poremećaj svijesti (36). Rijetka je pojavnost encefalitisa, mijelitisa, miopatija i neuropatija (25). Kod akutnih COVID-19 bolesnika, osobito hospitaliziranih, inaktivitet i sarkopenija utječu negativno na mišićnu masu, snagu i izdržljivost mišića te opći kondicijski status (6). Virus SARS-CoV-2, osim indirektno uslijed dekondicioniranja i inaktiviteta, i direktno utječe na oštećenje neuro-mišićnih i koštano-zglobnih struktura. Korištenjem konvencionalne radiološke obrade, ultrazvuka, kompjutorizane tomografije ili magnetske rezonance, vizualizirani su mišićni edem, atrofija mišića, čak i nekroza mišića, edem i gubitak tipične strukture perifernih živaca, sinovitis i zglobni izljev te osteonekroza i osteoporoza. Kao i uslijed drugih bolesti koje izazivaju oštećenja neuro-mišićnih i koštano-zglobnih struktura, i kod post-COVID-19 bolesnika potrebno je ciljano liječenje i pravovremene rehabilitacijske intervencije (36).

### **Psihološke posljedice**

Bolesnici nakon akutnog COVID-19 mjesecima osjećaju psihološke posljedice bolesti koje uključuju depresiju, anksioznost, PTSP i smetnje spavanja (37,38). Opisani su i kognitivni poremećaji koji se manifestiraju kao smetnje koncentracije i pamćenja (39). Liječenje i rehabilitacija post-COVID-19 pacijenata zahtijeva holistički pristup te je potrebno uključiti procjenu mentalnog zdravlja, te u tom smislu provesti odgovarajuće intervencije.

### **Post-COVID-19 rehabilitacija**

Post-COVID-19 rehabilitaciju provodi multiprofesionalni tim koji uključuje liječnika specijalista fizikalne i rehabilitacijske medicine, fizioterapeuta, radnog terapeuta, logopeda, psihologa, socijalnog radnika i ostale uz uključivanje liječnika drugih specijalnosti ovisno o kliničkoj slici bolesnika.

Post-COVID-19 rehabilitaciju treba započeti što prije, unutar 30 dana od preboljene bolesti da bi oporavak bio što učinkovitiji i brži (40).

Bolesnici s teškim kliničkim slikama, koji su i dalje nestabilni, saturacije kisika 93 % i manje, nisu u mogućnosti podnijeti intenzivni rehabilitacijski program



osim respiratorne rehabilitacije po programu koji se provodi u jedinicama intenzivnog liječenja i ostalim akutnim odjelima bolnica (41).

Bolesnici sa srednje teškim do teškim kliničkim slikama koji su stabilni barem 3 dana, saturacije kisikom 93-95 %, dobre funkcije disanja nastavljaju rehabilitacijski program stacionarno u rehabilitacijskim odjelima (41).

Bolesnici s blagom kliničkom slikom ne zahtijevaju poseban multidisciplinarni rehabilitacijski postupak, a eventualne blaže posljedice rehabilitiraju se putem dnevne bolnice i polikliničke ambulante (41).

## **Opće preporuke (42)**

1. Djelatnici koji su uključeni u post-COVID-19 rehabilitaciju trebaju provoditi osobne preventivne mjere zaštite sukladno epidemiološkim preporukama s ciljem sprječavanja/smanjivanja rizika od generiranja aerosola tijekom intervencija i aktivnosti.
2. Rehabilitacijski plan treba biti individualno prilagođen po holističkom principu svakom bolesniku posebno, ovisno o njegovim potrebama i postojećim komorbiditetima.
3. Rehabilitacijski plan mora biti usmjeren na poboljšanje respiratornog, neuromišićnog i općeg kondicijskog statusa i podizanja motivacije/suradljivosti bolesnika kako bi mogao aktivno surađivati u rehabilitaciji.
4. Specijalist fizikalne i rehabilitacijske medicine mora biti svjestan da u svakom trenutku bolesnik može postati nestabilan s niskom tolerancijom na pokret i vježbe (43). Stoga je tijekom provođenja rehabilitacijskih protokola potrebno monitoriranje tjelesne temperature, srčanog pulsa, krvnog tlaka, frekvencije disanja i pulsne oksimetrije. Prekid rehabilitacijskih protokola nastupa odmah kada se primijeti razvoj hiperkapničke respiratorne insuficijencije (praćenje po The National Early Warning Score 2; NEWS2) (44).
5. Bolesnik mora stalno biti evaluiran prema odgovarajućim rehabilitacijskim indeksima kroz rehabilitacijski proces kako bi se program modificirao prema individualnim potrebama i mogućnostima, te kako bi se evidentirao i objektivizirao napredak bolesnika (Tablica 1) (45). Preporučuje se koristiti Rehabilitacijska ICF lista, za što postoji i odgovarajući, na hrvatski jezik preveden i adaptiran instrument (<https://hdfrm.org/hrvatski-icf-generic-30-icf-rehabilitation-set/>).
6. Provesti edukaciju bolesnika o njegovom kliničkom stanju uz iznošenje kratkoročnih i dugoročnih ciljeva.

Tablica 1. Minimalni set za rehabilitacijsku procjenu

|                           | Evaluacijski set                      | Raspon        | ICF                    |
|---------------------------|---------------------------------------|---------------|------------------------|
| <b>OŠTEĆENJE</b>          |                                       |               |                        |
| Bol                       | VAS                                   | 1-10          | b280                   |
|                           | Neuropatska bol                       | 1-10          | b280                   |
| Anksioznost               | Hospital anxiety and depression scale | 1-21          | b152                   |
| Dispneja                  | Modified Dyspnea Borg Scale           | 1-10          | b460                   |
| Mišićna snaga             | Manualni mišićni test                 | 0-5           | b730                   |
| Disfagija                 | Three oz-Water Swallow Test           | Du/No         | b510.5                 |
| Umor                      | FACIT-fatigue                         | 0-46          | b455                   |
| <b>AKTIVNOSTI</b>         |                                       |               |                        |
| Hod                       | TUG                                   | ≤ 12s         | b510                   |
|                           | 2 minute/6 minute Walking test        | m/2 ili 6 min | b450                   |
| Ravnoteža                 | Berg Balance score                    |               |                        |
| Funkcija                  | Fugl-Meyerov indeks                   |               |                        |
| <b>ONESPOSOBLJENOST</b>   |                                       |               |                        |
| Aktivnosti dnevnog života | Barthelov indeks                      | 0-100         | d450≤x≥d560            |
|                           | Funkcijski indeks onesposobljenosti   | 0-127         | d450≤x≥d560            |
| <b>KVALITETA ŽIVOTA</b>   | SF-12                                 | 0-100         | d410, d420, d520, d540 |

7. Kod svih bolesnika treba razmišljati o post-COVID-19 posljedicama te je nužno učiniti opsežan klinički pregled i obradu (anamneza, pregled organskih sustava, laboratorijski markeri). Densitometrija se preporuča učiniti kod bolesnika nakon dugotrajnog ležanja i dugotrajne terapije glukokortikoidima.
8. Kod malnutricije i sarkopenije potrebno je uvesti oralnu nutritivnu suplementaciju uz prilagodbu doze energetske potrebama bolesnika (barem 400 kcal/dnevno s minimalno 30 g proteina, tijekom barem jednog mjeseca) (46).
9. S obzirom na to da vitamin D3 direktno modulira produkciju citokina putem NF-κB sustava, modulira odgovor T-limfocita i makrofaga te povećava produkciju katelicidina (antimikrobnih peptida) u plućima kod hipovitaminoze D3 potrebna je dodatna suplementacija (47).
10. Nakon identifikacije pojedinog akutnog medicinskog problema, daljnje postupanje po liječniku određene specijalnosti.
11. Rehabilitacija se prekida kod post-COVID-19 bolesnika u slučaju pojave novih simptoma u smislu febriliteta, kratkoće daha, boli prsišta ili ostalih medicinskih komplikacija koje zahtijevaju obradu i daljnje postupanje po liječniku određene specijalnosti.

## Preporuke za respiratornu rehabilitaciju (Tablica 2)

Respiratorne komplikacije se mogu očekivati zbog smanjene plućne funkcije.

1. Početna procjena bolesnika i učestalost praćenja bolesnika ovisi o stupnju respiratorne disfunkcije, normokapničke respiratorne insuficijencije i bolesnikova općeg fizičkog i psihičkog stanja.
2. Vježbe niskog intenziteta ( $\leq 3$ MET) započinju se kod bolesnika koji zahtijevaju terapiju kisikom uz stalno praćenje vitalnih znakova (srčana frekvencija, RR, pulsna oksimetrija). Postupna progresija vježbi ovisno o stanju bolesnika
3. Bolesnici s blagim respiratornim oblicima COVID-19 u potpunosti se spontano oporave bez dugotrajnih posljedica te im nije potrebna posebna rehabilitacija.
4. Bolesnicima sa srednje teškom do teškom kliničkom slikom potrebna je stacionarna rehabilitacija i multidisciplinarni pristup (42,48,49).

Tablica 2.: Respiratorna post COVID-19 rehabilitacija i opće kondicioniranje

|                                   |   |
|-----------------------------------|---|
| <b>Isključni kriteriji</b>        | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Puls &gt;100/min</li> <li>2. krvni tlak &lt;90/60 mmHg ili &gt;140/90 mmHg</li> <li>3. saturacija krvi kisikom &lt;95 %</li> <li>4. druge bolesti kod kojih vježbe nisu indicirane.</li> </ol>  |
| <b>Kriteriji za prekid vježbi</b> | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Povišena tjelesna temperatura &gt;37,2 °C</li> <li>2. pogoršanje respiracijskih simptoma i umora, koji se ne smanjuju nakon odmora</li> <li>3. vježbe se moraju odmah prekinuti i konzultirati liječnik ako: bolesnik ima pritisak u grudnom košu, bol u prsištu, poteškoće disanja, izraženi kašalj, vrtoglavicu, glavobolju, zamagljen vid, palpitacije, znojenje, poteškoće u stajanju...</li> </ol>   |
| <b>Evaluacija rehabilitacije</b>  | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Klinička evaluacija: anamneza, klinički pregled, slikovne metode, laboratorijski nalazi, funkcija pluća itd.</li> <li>2. Evaluacija rehabilitacije i respiracijske funkcije: <ol style="list-style-type: none"> <li>a) snaga respiracijskih mišića: maksimalni tlak udisaja/maksimalni tlak izdisaja (MIP/MEP)</li> <li>b) mišićna snaga (Mišićni manualni test), izokinetičko testiranje mišića</li> <li>c) mjerenje opsega pokreta zglobova</li> <li>d) evaluacija funkcije ravnoteže: Bergova ravnotežna skala (Berg Balance Scale)</li> <li>e) kapacitet aerobnih vježbi: 6-minutni ili 2-minutni test hoda (6 ili 2 MWT)</li> <li>f) procjena fizičkih aktivnosti: međunarodne tablice razine fizičke aktivnosti (npr. International Physical Activity Questionnaire), ljestvica fizičkih aktivnosti za starije itd.</li> </ol> </li> <li>3. Procjena aktivnosti svakodnevnog života: Funkcijski indeks onesposobljenosti, Barthelov indeks</li> </ol> |

|   |  |
|---|--|
| <p><b>Postupci respiracijske rehabilitacije i općeg kondicioniranja (stupnjevito navedene uz postupnu progresiju težine opterećenja i ovisne o kliničkoj slici bolesnika)</b></p> | <p>Edukacija bolesnika:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. priručnici ili video materijali radi objašnjavanja važnosti respiracijske rehabilitacije</li> <li>2. edukacija o zdravom načinu života</li> <li>3. poticanje bolesnika za sudjelovanje u obiteljskim i socijalnim aktivnostima.</li> </ol> <p>Preporuke za respiracijsku rehabilitaciju:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Rana mobilizacija: pozicioniranje, promjena položaja u krevetu, vježbe opsega pokreta, mobilizacija i vertikalizacija („stepping vertikalizacija“: „tilting“ krevet s integriranim automatskim pokretima nogu), posjedanje-sjedenje uz pomoć/samostalno-vertikalizacija-hod (uz pomoć/pomagala/samostalno).</li> <li>2. Vježbe: vježbe disanja-disanje sa stisnutim usnama (2/4s), drenažni položaji + perkusija, vibracija, korištenje „positive expiratory pressure“ i/ili „expiratory flow accelerator“ tehnika kao pomoć pri iskašljavanju, vježbe kašljanja, trening dijafragme, vježbe torakalnih mišića, trening izdržljivosti - cikloergometar, pokretna traka 5-30 min, do max 60 % Max HR, početi sa ≤3 MET uz postupnu progresiju, trening snage za gornje i donje ekstremitete - 10 ponavljanja 1-3 serije s progresijom opterećenja.</li> <li>3. Aerobne vježbe poput hodanja, brzog hodanja, trčanja, plivanja itd., započeti s niskim intenzitetom uz postepeno povećanje intenziteta i trajanja vježbi: 3 do 5 puta tjedno, 20 do 30 minuta vježbanja. Intermitentni način vježbanja može se koristiti kod bolesnika koji su skloni umoru.</li> <li>4. Vježbe snaženja: 8-12 ponavljanja, 1-3 serije uz 2 minute pauze, postupno progresivne vježbe s otporom od 60-80 % maksimalnog srčanog opterećenja korigiranog s dobi, s učestalosti od 2 do 3 puta tjedno, tijekom 6 tjedana uz tjedno povećanje intenziteta za 5% do 10 %.</li> <li>5. Vježbe ravnoteže: bolesnici sa smetnjama ravnoteže podvrgavaju se vježbama za ravnotežu (balans-platforma), vježbe s pomagalima uz asistenciju fizioterapeuta.</li> <li>6. Logopedska terapija (gutanje, problemi s glasom zbog prolongirane intubacije).</li> </ol> <p>4. Neuropsihološka rehabilitacija: psiholog/psihoterapeut.</p> <p>Smjernice za aktivnosti svakodnevnog života:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Osnovne aktivnosti svakodnevnog života: potrebno je bolesnike osposobiti za transfer, obavljanje fizioloških potreba, osobnu higijenu itd. te ih podučiti o prevladavanju prepreka u svakodnevnom životu.</li> <li>2. Radna terapija i funkcionalni status bolesnika sa strane radnog terapeuta.</li> </ol> |
|---|--|

### Preporuke za uključivanje vježbi u post-COVID-19 rehabilitaciji

1. Bolesnici koji su na terapiji kisikom ili imaju akutnu limfopeniju moraju učiniti radiološku obradu i plućne funkcijske testove radi evidentiranja plućnih promjena.
2. Bolesnici sa sljedećim simptomima: jaka grlobolja, bolovi u kostima i mišićima, kratkoća daha, opći umor, bol u grudima, kašalj i povišena tjelesna temperatura trebaju izbjegavati vježbu  $\geq 3$ MET od 2-3 tjedna nakon prestanka navedenih simptoma.
3. Bolesnici s jako blagim simptomima COVID-19 trebaju ograničiti tjelesnu aktivnost na  $\leq 3$ MET. Aktivnost provoditi više puta dnevno ovisno o stanju bolesnika ciljem smanjenja sedentarnih perioda tijekom dana. Također treba pojačati razdoblja dnevnog odmora ukoliko se simptomi pogoršavaju. Iscrpljujuće vježbanje i trening visokog intenziteta treba izbjegavati.
4. Asimptomatski kontakti COVID-19 pozitivnih bolesnika mogu nastaviti s dotadašnjim vježbanjem sukladno epidemiološkim preporukama zaštite.
5. Bolesnici s blagim do srednje jakim simptomima COVID-19 po smirenju bolesti mogu započeti s laganim vježbama istezanja i laganim vježbama snaženja mišića tijekom prvog tjedna prije nego što počnu s kardiorespiratornim treningom. Bolesnici koji su preboljeli teški oblik COVID-19 provode vježbe uz progresiju po protokolu organskog sustava koji je bio zahvaćen (npr. po preporukama za respiratornu rehabilitaciju, po preporukama za neurološku rehabilitaciju itd.) (42)

### Preporuke za rehabilitaciju mišićno-koštanog sustava

1. Kod svih bolesnika koji zahtijevaju rehabilitaciju nakon preboljenog COVID-19 treba učiniti početnu funkcionalnu procjenu kako bi se registrirala mišićno-koštana oštećenja i odredio primjereni rehabilitacijski program.
2. Bolesnici koji su boravili u jedinicama intenzivne njege tijekom teškog oblika COVID-19 zahtijevaju multidisciplinarni rehabilitacijski program.
3. Rehabilitacijski program kod bolesnika sa sindromom postintenzivne njege („post-intensive care syndrom“; PICS) treba se fokusirati na sve tri zahvaćene komponente: fizičko dekonicioniranje, oštećenje kognitivnog i mentalnog statusa.
4. Ovisno o težini oštećenja, post-COVID-19 rehabilitacija se organizira stacionarno, preko dnevne bolnice, ambulantno, u kući ili kao telerehabilitacija (42).

### Preporuke za neurorehabilitaciju (Tablica 3)

1. Kod svih COVID-19 bolesnika treba provjeriti postoje li neurološki simptomi. Neurološki simptomi mogu biti prisutni odmah u vrijeme aktivne bolesti ili se mogu javiti s odgodom, tjednima nakon preboljene bolesti.
2. Blaži neurološki simptomi kao glavobolja, vrtoglavica, gubitak osjeta mirisa i okusa te poremećaji osjeta dodira i propriocepcije mogu se ukloniti minimalnim intervencijama.
3. Edukacija bolesnika s blažim do srednje teškim oblicima neuroloških simptoma, gdje se predmnjljeva potpun oporavak.
4. Bolesnicima sa srednje teškim do teškim oblicima neuroloških simptoma potrebno je osigurati stacionarnu multidisciplinarnu rehabilitaciju do maksimalnog stupnja mogućeg oporavka.
5. Bolesnike koje se priprema za povratak kući i/ili na radno mjesto obavezno treba uključiti u program radne terapije (50).

Tablica 3. Post-COVID-19 neurorehabilitacija

|                                       |   |
|---------------------------------------|---|
| <b>Isključni kriteriji</b>            | Isti kao u Tablici 2: Respiratorna post COVID -19 rehabilitacija i opće kondicioniranje   |
| <b>Kriteriji za prekid vježbi</b>     | 1. Vježbe se moraju odmah prekinuti i konzultirati liječnik ako: bolesnik ima pogoršanje/novonastale neurološke simptome + novonastale respiratorne simptome (kao u Tablici 2).   |
| <b>Evaluacija neurorehabilitacije</b> | <p>1. Klinička evaluacija: anamneza, klinički pregled, slikovne metode, laboratorijski nalazi, funkcija pluća itd.</p> <p>2. Evaluacija neuro-mišićne funkcije:</p> <p>a) mjerenje opsega pokreta zglobova</p> <p>b) mišićna snaga (Mišićni manualni test), izokinetičko testiranje mišića</p> <p>c) hod (time-up and go; 2-minutni ili 6-minutni test hoda: 2MWT/ ili 6MWT) i evaluacija funkcije ravnoteže: Berg-ravnotežna skala (Berg Balance Scale)</p> <p>d) Fugl-Meyerova funkcionalna procjena za gornje i donje ekstremitete</p> <p>e) procjena fizičkih aktivnosti: međunarodne tablice razine fizičke aktivnosti (npr. International Physical Activity Questionnaire), ljestvica fizičkih aktivnosti za starije (PASE) itd.</p> <p>3. Procjena aktivnosti svakodnevnog života: Funkcijski indeks onesposobljenosti (Barthelov indeks).</p> |

|   |  |
|---|--|
| <p><b>Postupci neurorehabilitacije (stupnjevito navedene uz postupnu progresiju težine opterećenja i ovise o kliničkoj slici bolesnika)</b></p> | <p>Edukacija bolesnika:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Priručnici ili video materijali radi objašnjavanja važnosti neurorehabilitacije</li> <li>2. edukacija zdravog načina života</li> <li>3. poticanje bolesnika za sudjelovanje u obiteljskim i socijalnim aktivnostima.</li> </ol> <p>Preporuke za neurorehabilitaciju:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Rana mobilizacija: pozicioniranje, promjena položaja u krevetu, vježbe opsega pokreta, mobilizacija i vertikalizacija („stepping vertikalizacija“: „tilting“ krevet sa integriranim automatskim pokretima nogu), posjedanje-sjedenje uz pomoć/samostalno, vertikalizacija-hod (uz pomoć/pomagala/samostalno). Pozicioniranje i mobilizacija gornjeg ekstremiteta (šake, lakta, ramena), pasivni/aktivno-potpomognuti/aktivni pokreti opsega pokreta i snaženja te vježbe s ciljem osposobljenja funkcije.</li> <li>2. Neuro-senzorna stimulacija: vizualna, slušna, taktilna, olfaktorna, gustatorna i proprioceptivna.</li> <li>3. Neuropsihološka rehabilitacija: psiholog/psihoterapeut</li> <li>4. Logopedijska terapija (gutanje, problemi s glasom zbog prolongirane intubacije);</li> <li>5. Radna terapija – osposobljavanje aktivnosti svakodnevnog života</li> <li>6. U slučaju respiratornih simptoma postupiti kao u Tablici 2 – respiratorna rehabilitacija.</li> <li>7. Aerobne vježbe, vježbe snaženja, vježbe ravnoteže uz postepenu progresiju kao u Tablici 2.</li> </ol> <p>Smjernice za aktivnosti svakodnevnog života:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Osnovne aktivnosti svakodnevnog života: potrebno je bolesnika osposobiti za transfer, obavljanje fizioloških potreba, osobnu higijenu itd. te ih podučiti o prevladavanju prepreka u svakodnevnom životu.</li> <li>2. Radna terapija i funkcionalni status bolesnika sa strane radnog terapeuta.</li> </ol> |
|---|--|

## Preporuke za kardijalnu rehabilitaciju

1. Kardijalne posljedice treba uzeti u obzir kod svih bolesnika ovisno o težini kliničke slike te treba procijeniti kardijalnu funkciju i potencijalna oštećenja. Ovisno o početnoj procjeni bolesnika nadležni specijalist procjenjuje obradu (laboratorijski nalazi, EKG, 24h EKG, UZV srca, ergometrija, NMR srca).
2. Ovisno o simptomima i komplikacijama period odmora od infekcije reducira rizik postinfekcijskog srčanog zatajenja zbog miokarditisa.
3. Ukoliko je prisutna kardijalna patologija, potrebno je provesti specifičnu kardijalnu rehabilitaciju u specijaliziranim ustanovama.
4. Nakon potvrđenog miokarditisa, bolesnici koji se ponovno uključuju na visoku razinu sportske aktivnosti ili u fizički zahtjevna zanimanja zahtijevaju 3-6 mjeseci kompletnog pauziranja. Dužina pauziranja ovisi o težini kliničke slike, trajanju bolesti, funkciji lijevog ventrikula srca i jačini upale (miokarditisa).
5. Treninzi i participiranje u sportovima visoke razine mogu se nastaviti ukoliko su serumski biomarkeri miokardijalne ozljede negativni, funkcija lijevog ventrikula normalna, ukoliko je isključena aritmija na 24h EKG-u, te ako je zadovoljavajuća ergometrija.
6. Nakon preboljenog miokarditisa bolesnici koji se ponovno uključuju na visoku razinu sportske aktivnosti ili u fizički zahtjevna zanimanja moraju se periodično kontrolirati kod specijalista kardiologa tijekom prve dvije godine (42).

Budući da je COVID-19 multisistemska bolest s teškim i raznolikim kliničkim slikama uslijed oštećenja respiratornog, kardiovaskularnog, neurološkog i/ili mišićno-koštanog sustava te posljedičnog fizičkog dekondicioniranja organizma, smanjene kvalitete života povezana sa zdravljem i različitim emocionalnih poremećaja velika je vjerojatnost da će većini bolesnika sa COVID-19 biti potrebna kompleksna rehabilitacija. Stoga je HDFRM HLZ-a razradilo preporuke za akutnu COVID-19 i post-COVID-19 rehabilitaciju. Preporuke su pripremljene za specijaliste fizikalne i rehabilitacijske medicine kao vodič u kreiranju rehabilitacijskog programa individualno prilagođenog za svakog pojedinog bolesnika, te su navedeni i instrumenti praćenja, tzv. minimalni rehabilitacijski set za procjenu koji uključuje četiri osnovne kategorije: oštećenje, aktivnost, onesposobljenost i kvalitetu života. Rehabilitacijski program provodi multiprofesionalni tim na čelu sa specijalistom fizikalne i rehabilitacijske medicine, a uz njega su uključeni i fizioterapeuti, radni terapeuti, logopedi, psiholozi, socijalni radnici i ostali te liječnici drugih specijalnosti ovisno o kliničkoj slici bolesnika.

## Literatura

1. Carda S, Invernizzi M, Bavikatte G et al. COVID-19 pandemic. What should Physical and Rehabilitation Medicine specialists do? A clinician's perspective. *Eur J Phys Rehabil Med.* 2020;56(4):515-24.



2. Zapisnik sjednice Stručnog vijeća KB Dubrava
3. Brugliera L, Spina A, Castellazzi P, Cimino P, Tettamanti A, Houdayer E, Arcuri P, Alemanno F, Mortini P, Iannaccone S. Rehabilitation of COVID-19 patients. *J Rehabil Med*. 2020 Apr 15;52(4):jrm00046. doi: 10.2340/16501977-2678.
4. Sun J, Tang X, Bai R i sur. The kinetics of viral load and antibodies to SARS-CoV-2. *Clin Microbiol Infect*. 2020;26(12): 1690.e1-1690.e4. doi: 10.1016/j.cmi.2020.08.043.
5. Gupta A, Madhavan MV, Sehgal K i sur. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat. Med*. 2020; 26 (7): 1017-32.
6. Landi F, Gremese E, Bernabei R i sur. Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Post-COVID-19 global health strategies: the need for an interdisciplinary approach. *Aging Clin Exp Res*. 2020;32(8):1613-20.
7. Denehy L, Elliott D. Strategies for post ICU rehabilitation. *Curr Opin Crit Care* 2012; 18 (5):503-8.
8. Jackson JC, Ely EW, Morey MC i sur. Cognitive and physical rehabilitation of intensive care unit survivors: results of the return randomized controlled pilot investigation. *Crit Care Med*. 2012;40(4):1088-97.
9. Rawal G, Yadav S, Kumar R. Post-intensive care syndrome: an overview. *J Transl Int Med* 2017; 5:90-2
10. Needham DM, Davidson J, Cohen H, *et al*. Improving long-term outcomes after discharge from intensive care unit: report from a stakeholders' conference *Crit Care Med*. 2012; 40(2): 502-9.
11. Chang MC, Park D. How should rehabilitative departments of hospitals prepare for coronavirus disease 2019? *Am J Phys Med Rehabil* 2020; 99 (6):475-6.
12. Negrini S, Ferriero G, Kiekens C, Boldrini P. Facing in real time the challenges of the COVID-19 epidemic for rehabilitation. *Eur J Phys Rehabil Med* 2020; 56(3):313-5.
13. Carda S, Invernizzi M, Bavikatte G, Bensmail D, Bianchi F, Deltombe T, *et al*. COVID-19 pandemic. What should Physical and Rehabilitation Medicine specialists do? A clinician's perspective. *Eur J Phys Rehabil Med* 2020; 56(4):515-24.
14. Wade DT. Rehabilitation after COVID-19: an evidence-based approach. *Clinical Medicine*. 2020; 20(4) 359-65.
15. NICE. Rehabilitation after critical illness in adults, 2009.
16. <http://bfm.hr/page/koronavirus>
17. Schweickert WD, Pohlman MC, Pohlman AS, Nigos C, Pawlik AJ, Esbrook CL, *et al*. Early physical and occupational therapy in mechanically ventilated, critically ill patients: a randomized controlled trial. *Lancet* 2009;373(9678):1874-82.
18. Kress JP, Hall JB. ICU-acquired weakness and recovery from critical illness. *N Engl J Med*;370(17):1626-35.
19. Clavet H, Hebert PC, Fergusson D, Doucette S, Trudel G. Joint contracture following prolonged stay in the intensive care unit. *CMAJ*;178(6):691-7.
20. Guerin C, Reignier J, Richard JC, Beuret P, Gacouin A, Boulain T *et al*. PROSEVA Study Group. Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2013; 368(23): 2159-68.
21. Hodgson CL, Stiller K, Needham DM, Tipping CJ, Harrold M, Baldwin CE *et al*. Expert consensus and recommendations on safety criteria for active mobilization of mechanically ventilated critically ill adults. *Crit Care* 2014; 18:658. doi: 10.1186/s13054-014-0658-y.
22. Zhao HM, Xie YX, Wang C; Chinese Association of Rehabilitation Medicine; Respiratory Rehabilitation Committee of Chinese Association of Rehabilitation Medicine; Cardiopulmonary Rehabilitation Group of Chinese Society of Physical Medicine and Rehabilitation. Recommendations for respiratory rehabilitation in adults with coronavirus disease 2019. *Chin Med J*. 2020;133(13):1595-1602.
23. Brodsky MB, Levy MJ, Jedlanek E, Pandian V, Blackford B, Price C *et al*. Laryngeal Injury and Upper Airway Symptoms After Oral Endotracheal Intubation With Mechanical Ventilation During Critical Care: A Systematic Review. *Crit Care Med* 2018; 46(12): 2010-17.
24. Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A i sur. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med*. 2021;27(4):601-15.
25. Carfi, A., Bernabei, R., Landi, F: Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. *JAMA*. 2020; 324(6): 603-5.
26. Arnold DT, Hamiltom FW, Milne A *et al*. Patient outcomes after hospitalisation with COVID-19 and implications for follow-up: results from a prospective UK cohort. *Thorax*. 2020; 76(4):399-401.

27. Greenhalgh T, Knight M, A'Court C, Buxton M, Husain L. Management of post-acute COVID-19 in primary care. *BMJ*. 2020;370:m3026. doi: 10.1136/bmj.m3026.
28. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19 NICE guideline [NG188] Published date: 18 December 2020. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng188>.
29. Spruit MA, Holland AE, Singh SJ, Tonia T, Wilson KC, Troosters T. COVID-19: Interim Guidance on Rehabilitation in the Hospital and Post-Hospital Phase from a European Respiratory Society and American Thoracic Society-coordinated International Task Force. *Eur Respir J*. 2020;56(6):2002197.
30. Chaolin Huang C, Huang L, Wang Y et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet*. 2021;16:397(10270):220-32.
31. Hanidziar D, Robson SC. Hyperoxia and modulation of pulmonary vascular and immune responses in COVID-19. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2021;320(1):L12-L16.
32. Leonard-Lorant I, Delabranche X, Severac F i sur. Acute pulmonary embolism in patients with COVID-19 at CT angiography and relationship to d-dimer levels. *Radiology*. 2020 Sep;296(3):189-191.
33. Liu PP, Blet A, Smyth D, Li H. The science underlying COVID-19: Implications for the cardiovascular system. *Circulation* 2020;142(1):68-78.
34. Qi Wu Q, Zhou L, Sun X et al. Altered lipid metabolism in recovered SARS patients twelve years after infection. *Sci Rep*. 2017;7(1):9110.
35. Abdullahi A, Candan SA, Abba MA, Bello AH, Alshehri MA, Afamefuna Victor E, Umar NA et al. Neurological and Musculoskeletal Features of COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Neurol*. 2020;11:687.
36. Ramani SL, Samet J, Franz CK, Hsieh C, Nguyen CV, Horbinski C et al. Musculoskeletal involvement of COVID-19: review of imaging. *Skeletal Radiol*. 2021;18:1-11.
37. Postolache TT, Benros ME, Brenner LA. Targetable biological mechanisms implicated in emergent psychiatric conditions associated with SARS-CoV-2 infection. *JAMA Psychiatry*. 2020;31.
38. Rogers JP, Chesney E, Oliver D, Pollak TA, McGuire P, Fusar-Poli P et al. Psychiatric and neuropsychiatric presentations associated with severe coronavirus infections: a systematic review and meta-analysis with comparison to the COVID-19 pandemic. *Lancet Psychiatry*. 2020;7(7):611-27.
39. Tang Y, Liu J, Zhang D, Xu Z, Ji J, Wen C. Cytokine Storm in COVID-19: The Current Evidence and Treatment Strategies. *Front Immunol*. 2020; 11:1708.
40. NICE guidelines: COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19 NICE guideline Published: 18 December 2020 [www.nice.org.uk/guidance/ng188](http://www.nice.org.uk/guidance/ng188).
41. Kim SY, Kumble S, Patel B, Pruski AD, Azola A, Tatini AL et al. Managing the Rehabilitation Wave: Rehabilitation Services for COVID-19 Survivors. *Arch Phys Med Rehabil*. 2020;101(12):2243-49.
42. Barker-Davies RM, O'Sullivan O, Senaratne KPP, Baker P, Cranley M, Dharm-Datta S et al. The Stanford Hall consensus statement for post-COVID-19 rehabilitation. *Br J Sports Med*. 2020;54(16):949-59.
43. Carda S, Invernizzi M, Bavikatte G, Bensmail D, Bianchi F, Deltombe T et al. COVID-19 pandemic. What should Physical and Rehabilitation Medicine specialists do? A clinician's perspective. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2020;56(4):515-24.
44. Williams B. The National Early Warning Score 2 (NEWS2) in patients with hypercapnic respiratory failure. *Clin Med (Lond)* 2019; 19(1): 94-5.
45. Pinto M, Gimigliano F, De Simone S, Costa M, Bianchi AAM, Iolascon G et al. Post-Acute COVID-19 Rehabilitation Network Proposal: From Intensive to Extensive and Home-Based IT Supported Services. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(24):9335.
46. Barazzoni R, Bischoff SC, Breda J, Pirlich M, Singer P. ESPEN expert statements and practical guidance for nutritional management of individuals with SARS-CoV-2 infection: Clinical nutrition. 2020;39(6):1631-38.
47. Laktašić Žerjavić N. COVID-19 i vitamin D – postoji li poveznica? *Medicus*. 2020;2:219-24.
48. Demeco A, Marotta N, Barletta M, Pino I, Marinaro C, Petraroli A et al. Rehabilitation of patients post-COVID-19 infection: a literature review. *Int Med Res*. 2020;48(8): 300060520948382.
49. Curci C, Pisano F, Bonacci E, Camozzi DM, Ceravolo C et al. Early rehabilitation in post-acute COVID-19 patients: data from an Italian COVID-19 Rehabilitation Unit and proposal of a treatment protocol. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2020;56(5):633-41.
50. Pincherle A, Jöhr J, Pancini L, Leocani L, Dalla Vecchia L, Rylvlin P et al. Intensive Care Admission and Early Neuro-Rehabilitation. Lessons for COVID-19? *Front Neurol*. 2020;11:880.