

Uloga hiperbarične oksigenoterapije (HBOT) u liječenju oboljelih od COVID-19

Žiga, Sead; Andrić, Dejan; Jurić Banai, Sanja; Franjić, Kristina; Vujović, Dragan; Pleško, Eva; Ljubičić, Dživo; Piskač Živković, Nevenka; Banić, Marko

Source / Izvornik: **Liječnički vjesnik, 2021, 143, 473 - 477**

Journal article, Published version

Rad u časopisu, Objavljena verzija rada (izdavačev PDF)

<https://doi.org/10.26800/LV-143-11-12-9>

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:184:831259>

Rights / Prava: [Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International/Imenovanje-Nekomercijalno-Bez prerada 4.0 međunarodna](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-08-29**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)





Uloga hiperbarične oksigenoterapije (HBOT) u liječenju oboljelih od COVID-19

The role of hyperbaric oxygenotherapy (HBOT) in the treatment of COVID-19 patients

Sead Žiga¹ , Dejan Andrić¹, Sanja Jurić Banai¹, Kristina Franjić¹, Dragan Vujović¹, Eva Pleško², Dživo Ljubičić^{3,4}, Nevenka Piskač Živković⁴, Marko Banić^{5,6,7}

¹ Poliklinika za baromedicinu OXY, Zagreb

² Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

³ Zavod za pulmologiju, Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, KB Dubrava

⁴ Primarni respiracijski-intenzivistički centar, Respiracijski centar, KB Dubrava

⁵ Zavod za gastroenterologiju, hepatologiju i kliničku prehranu, Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, KB Dubrava

⁶ Katedra za internu medicinu, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

⁷ Katedra za internu medicinu, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci

Deskriptori

COVID-19 – komplikacije, liječenje;
HIPERBARIČNA OKSIGENOTERAPIJA;
VIRUSNA PNEUMONIJA – liječenje;
HIPOKSIIJA; ISHOD LIJEČENJA;
SARS-COV-2; PANDEMIJA

Descriptors

COVID-19 – complications, therapy;
HYPERBARIC OXYGENATION;
PNEUMONIA, VIRAL therapy;
HYPOXIA; TREATMENT OUTCOME;
SARS-CoV-2, PANDEMICS

SAŽETAK. Pandemija COVID-19 postavila je velik izazov suvremenoj medicini. Unatoč značajnim naporima medicinske i znanstvene zajednice, do trenutka pisanja ovog članka i dalje ne postoji ciljano etiološko liječenje bolesnika akutno oboljelih od COVID-19, kao i bolesnika s post-COVID sindromom. Hiperbarična oksigenoterapija (HBOT) jest medicinski i znanstveno priznat terapijski postupak u liječenju brojnih akutnih i kroničnih stanja u kojima je nedostatak kisika osnovni patofiziološki poremećaj. S obzirom na nekoliko publiciranih serija slučajeva koji su pokazali značajan povoljni učinak primjene HBOT-a u liječenju pacijenata oboljelih od infekcije COVID-19 te na osnovi višedesetljetnog iskustva u primjeni HBOT-a u drugim poljima, rodila se potreba za provođenjem kvalitetnih i dobro strukturiranih studija kojima je cilj jasno ispitati utjecaj primjene HBOT-a u liječenju oboljelih od COVID-19. Prema dostupnim izvorima trenutno se u svijetu provodi 9 takvih istraživanja. Mehanizmi učinka primjene HBOT-a u liječenju oboljelih od COVID-19 zasnivaju se na korekciji hipoksije, atenuaciji upalnog odgovora te „otplate duga kisika“ u kratkom vremenskom razdoblju, na taj način osiguravajući prozor aerobnom metabolizmu u duboko hipoksičnim tkivima i važnim organima.

SUMMARY. The COVID-19 pandemic has posed a major challenge to modern medicine. Despite significant efforts by the medical and scientific community, at the time of writing, there is still no targeted etiological treatment for acutely ill COVID-19 patients as well as patients with post-COVID syndrome. Hyperbaric oxygen therapy (HBOT) is a medically and scientifically recognized therapeutic procedure in the treatment of a number of acute and chronic conditions in which oxygen deficiency is pathophysiologically primary disorder. Given the several published series of cases that have shown a significant beneficial effect of HBOT in the treatment of patients with COVID-19 infection, and based on decades of experience in the use of HBOT in other fields, the need to conduct quality and well-structured studies arose with the aim to clearly examine the impact of HBOT use in the treatment of COVID-19 patients. According to available sources, nine such studies are being conducted worldwide. The mechanisms of the effect of HBOT in the treatment of COVID-19 patients are based on the correction of hypoxia, attenuation of the inflammatory response and “repayment of oxygen debt” in a short period of time, thus providing a window to aerobic metabolism in deeply hypoxic tissues and important organs.

Bolest COVID-19, unazad dvije godine nepoznata medicini, vrlo brzo je od svoje pojave u Kini proširivši se po čitavom svijetu promijenila obrasce života i ponašanja koji su karakterizirali suvremenu civilizaciju. Od bilježenja prvih slučajeva koncem 2019. godine u Kini (u gradu Wuhanu, provincija Hubei), tijekom sljedeća četiri mjeseca, bolest COVID-19 je prerasla u pandemiju, pokazujući vrlo brzo širenje, pojavu novih varijanti virusa te visoki morbiditet i mortalitet, osobito u starijih ljudi sa značajnim komorbiditetom. Aktualna pandemija postavila je pred medicinu nove zadatke u području sprječavanja širenja bolesti, dijagno-

stici i terapiji, uz kontinuirano crpljenje stručnih, financijskih i općedruštvenih resursa.

Bolest COVID-19 prouzročena je virusom SARS-CoV-2 koji pripada skupini koju čini šest vrsta koronavirusa koji u pravilu izazivaju blaže respiratorne infekcije, izuzevši ograničene epidemije s teškim posljedicama, zabilježene 2002. (engl. *severe acute respiratory*

✉ Adresa za dopisivanje:

Sead Žiga, dr. med., <https://orcid.org/0000-0002-1116-8648>
Poliklinika za baromedicinu OXY, e-pošta: dr.ziga@oxy.hr

Primljeno 24. svibnja 2021., prihvaćeno 27. rujna 2021.

TABLICA 1. LISTA INDIKACIJA ZA LIJEČENJE HIPERBARIČNOM OKSIGENOTERAPIJOM NA TERET HRVATSKOG ZAVODA ZA ZDRAVSTVENO OSIGURANJE (HZZO)

TABLE 1. LIST OF INDICATIONS FOR TREATMENT WITH HYPERBARIC OXYGENOTHERAPY AT THE EXPENSE OF THE CROATIAN HEALTH INSURANCE INSTITUTE (HZZO)

APSOLUTNE HITNE INDIKACIJE / EMERGENCY INDICATIONS	
Indikacije / Indications	Maksimalni broj terapija / Max. number of treatments
Akutne disbarične bolesti ronilaca / Acute dysbaric illnesses of divers – dekompresijska bolest / decompression sickness – barotraumska plinska embolija / gas embolism	do maksimalnog poboljšanja/izlječenja / until maximum improvement/cure
Akutne, plinske embolije ijtrogenog ili traumatskog podrijetla / Acute gas embolism of iatrogenic or of traumatic origin	do 14 / up to 14
Otrovanje CO i drugih kod kojih je poremećen transport i utilizacija kisika (CC14, cijanidi, pesticidi osim parakvata, gljive i dr.) / CO poisoning and other with impaired oxygen transport and utilization (CC14, cyanides, pesticides other than paraquat, fungi, etc.)	do 20 / up to 20 – ponavljanje nakon 6 mj. i godinu dana / repeat after 6 months and 1 year
HBOT KAO DODATNA METODA / HBOT AS ADJUVANT TO STANDARD THERAPY	
Indikacije / Indications	Maksimalni broj terapija / Max. number of treatments
Akutne, subakutne i kronične ishemije različitog podrijetla kritične lokalizacije i/ili opsega i/ili trajanja / Acute, subacute and chronic ischemia of different origins of critical localization and/or extent and/or duration	do 30 / up to 30
Aseptična nekroza kosti / Avascular osteonecrosis	do 60 / up to 60
Crush i compartment sindrom / Crush and compartment syndrome	do 30 / up to 30
Dijabetičko stopalo / Diabetic foot	do 60 / up to 60
Iznenadna gluhoća / Idiopathic acute sensorineural hearing loss	do 20 / up to 20
Iznenadna sljepoća / Acute vision loss	do 20 / up to 20
Kronične nedijabetičke rane / Chronic non-diabetic wounds – venski vried / venous ulcer – ishemijski (bakterijski ili miješani) / ischemic (bacterial or mixed) – vaskulitisi / vasculitis	do 60 / up to 60
Kronični refraktorni osteomijelitis / Chronic refractory osteomyelitis	>100
Progredirajuće nekrotizirajuće infekcije mekih tkiva / Progressive necrotizing soft tissue infections	do 30 / up to 30
Radijacijska oštećenja koštanih i mekih tkiva / Radiation tissue injury (bone and soft tissues)	do 60 / up to 60

syndrome coronavirus: SARS-CoV) i 2012. godine (engl. *Middle East respiratory syndrome coronavirus*: MERS-CoV).^{1,2}

U širenju COVID-19 zabilježen je prijenos od čovjeka na čovjeka, prvenstveno aerosolom i dodiranjem i glavni simptomi uključuju vrućicu, malaksalost, kašalj i proljev, budući da virus posjeduje sposobnost ulaska u organizam pomoću interakcije s receptorima na epitelnim stanicama dišnog i probavnog sustava.³ U oboljelih dolazi do razvoja obostranih upala pluća uz bitno narušenu funkciju disanja i izmjenu plinova u plućima i u određenog broja dolazi do razvoja akutnoga distres plućnog sindroma (ARDS), koagulopatije i tromboemboličkih incidenata, uz smrtnost kod inficiranih i oboljelih, ovisno o dobi i pridruženim bolestima u rasponu od 0% do oko 25%.⁴ Općeprihvaćeno znanstveno

mišljenje jest kako bi učinkovito cjepivo potaknulo aktivaciju mehanizama urođenog i stečenog imuniteta i na taj način osiguralo zaštitu protiv težih oblika COVID-19 i najviše doprinijelo u borbi protiv pandemije COVID-19, uz pojačane epidemiološke mjere prevencije širenja infekcije.⁵ Farmakološka terapija bolesti COVID-19 uključuje antivirusne lijekove, antibiotike, glukokortikoide i antiagregacijske lijekove koji svi zajedno imaju ograničene učinke i zapravo predstavljaju oblike suportivne terapije.⁶

Danas, u jeku pandemije COVID-19, potraga znanstvenika za specifičnim lijekom i dalje traje. Istraživači i znanstvenici iz više centara, prvenstveno onih u kojima je dostupna metoda hiperbarične oksigenoterapije (HBOT), predlažu primjenu HBOT-a zbog dokazanog učinka u korekciji hipoksije i oštećenja ciljnih organa

u stanjima koje karakterizira značajna hipoksemija, kao što je trovanje ugljičnim monoksidom ili teške anemije.

Hiperbarična oksigenoterapija (HBOT) jest medicinski postupak pri kojemu pacijent diše 100-postotni kisik na povišenom tlaku u barokomori. Primjenom HBOT-a kisik se doprema u tkiva ne samo maksimalnim zasićenjem hemoglobina, već i otopljen u plazmi. Boerema, jedan od pionira hiperbarične oksigenoterapije, na životinjskom modelu svinja kojima su isfiltrirani eritrociti iz krvi dokazao je da je samo količina kisika otopljena u plazmi primjenom HBOT-a dovoljna za održavanje životnih funkcija.⁷

Godine 2016. u okviru Hrvatskoga liječničkoga zbora osnovano je Hrvatsko društvo za hiperbaričnu medicinu (HDHM) koje je donijelo prve hrvatske smjernice, odnosno kliničke upute za primjenu HBOT-a u medicinskoj praksi. U tablici 1 prikazana je lista indikacija za liječenje HBOT-om priznata od strane HZZO-a. Lista sadržava ukupno 13 bolesti i skupina bolesti, s tendencijom proširivanja liste na za sada „off label“ patološka stanja za koja novija istraživanja pokazuju povoljan učinak, kao što su upalne bolesti crijeva, kronični moždani udar, poremećaji iz spektra autizma i brojni drugi. Svim navedenim stanjima u nastanku, razvoju i biološkome tijeku bolesti djeluju patofiziološki mehanizmi koji se dobrim dijelom preklapaju. Pri tomu treba imati na umu da je kod nekih stanja i bolesti metoda HBOT-a etiološka terapija, a kod drugih je komplementarna, odnosno potporna terapija. U studenom 2020. godine specijalizirani medicinski časopis *Medix* temu broja je posvetio upravo hiperbaričnoj oksigenoterapiji kao sigurnoj, učinkovitoj i dostupnoj terapijskoj metodi u kliničkoj praksi.⁸

U ovom prikazu namjera je autora približiti široj medicinskoj javnosti potencijal HBOT-a u liječenju bolesnika s COVID-19, u akutnoj i kroničnoj fazi bolesti te rehabilitaciji. Članak također donosi osvrt na planirane studije, prijavljene i dostupne znanstvenoj i stručnoj javnosti u bazama kliničkih istraživanja u vezi s primjenom HBOT-a u liječenju i rehabilitaciji bolesnika s bolesti COVID-19.

Potencijalno učinkoviti mehanizmi hiperbarične oksigenoterapije u oboljelih od COVID-19

Ključne karakteristike teške infekcije COVID-19 jesu respiratorna insuficijencija koja rezultira hipoksemijom i hipoksijom tkiva, pretjerani imunološki odgovor (citokinska oluja), hiperkoagulabilnost te vjerojatno akumuliranje duga kisika koji vodi u anaerobni metabolizam. Smatra se da primjena HBOT-a ima povoljan učinak na svim navedenim razinama.

Prvi, akutni i najjasniji učinak bio bi u ispravljanju hipoksemije i hipoksije tkiva, što možemo zaključiti iz

dosadašnjih saznanja u liječenju bolesti koje karakterizira teška hipoksija tkiva kao što su trovanje ugljičnim monoksidom, teške anemije te ishemije ekstremiteta razne etiologije. Istraživanje provedeno na zdravim dobrovoljcima pokazalo je da su prosječne vrijednosti kisika dobivene transkutanom oksimetrijom na razini toraksa oko 70 mmHg na normalnom tlaku i zraku, a primjenom HBOT-a postižu se skoro 20 puta veće vrijednosti ≈ 1300 mmHg.⁹

Atenuacija produkcije proinflammatoryh i inflamatornih citokina drugi je vjerojatni učinak HBOT-a u liječenju oboljelih od COVID-19. Brojna su istraživanja koja ukazuju na to da primjena HBOT-a inhibira produkciju TNF- α i IL-1 β , IL-6, IL-10 i drugih citokina i medijatora koji se hiperproduciraju u težim slučajevima COVID-19.^{10–19}

Obećavajući rezultati na vrlo malom broju slučajeva COVID-19 ukazuju na značajno smanjene D-dimere nakon podvrgavanja pacijenata HBO terapiji.²⁰

Dosadašnja istraživanja o primjeni HBO terapije u pacijenata s akutnom infekcijom COVID-19

Prva publikacija o primjeni HBO terapije u pacijenata oboljelih od COVID-19 dolazi iz Kine te je, zbog dramatično pozitivnih rezultata, izazvala veliko zanimanje šire medicinske javnosti.²¹ U spomenutom prikazu opisan je klinički tijek bolesti u pet pacijenata s obostranom pneumonijom COVID-19 koji su na standardne mjere liječenja bilježili daljnje kliničko pogoršanje stanja. Provedeno je pet HBO tretmana po pacijentu u trajanju, inicijalno, 90 minuta na 2,0 apsolutne atmosfere (ATA), a potom 60 minuta na 1,6 ATA. Autori su već nakon jedne terapije primijetili u svih pacijenata značajno kliničko poboljšanje, nakon tri dana došlo je do rezolucije dispneje, a simptomi sa strane gastrointestinalnog trakta nestali su pet dana po početku HBO terapija. Iako se radi o seriji slučajeva i nekoliko značajnih nedostataka same publikacije, rezultati su pobudili zanimanje drugih stručnjaka u polju te su nedugo kasnije Thibodeaux i suradnici publicirali svoju seriju slučajeva.²⁰ Prikazano je pet pacijenata s dokazanom pneumonijom COVID-19 i razvojem respiratorne insuficijencije s prijetećom intubacijom. Korišten je protokol u trajanju od 90 minuta na 2,0 ATA, a provedeno je od 1 do 6 terapija. Svi pacijenti su se potpuno oporavili bez potrebe za mehaničkom ventilacijom. Autori po početku HBO terapije bilježe ispravak hipoksije, smanjenje dispneje te pad upalnih parametara. Gorenstain i suradnici su objavili publikaciju koja je uključivala 20 pacijenata uključenih u HBO terapiju i kontrolnu skupinu *propensity-matched* sa 60 pacijenata.²² U HBO skupini 10% pacijenata je završilo na mehaničkoj ventilaciji i oba su preminula, dok je 30% pacijenata u kontrolnoj skupini trebalo

mehaničku ventilaciju, a 22% od ukupnog broja je preminulo. Autori su zaključili da je primjena HBO terapije u oboljelih od COVID-19 sigurna te snažno ističu potrebu za kvalitetno dizajniranom multicentričnom studijom. Brojni su nepublicirani pojedinačni slučajevi koji broje ukupno 70 oboljelih od COVID-19 kod kojih je pravovremena primjena HBO terapije rezultirala brzim i značajnim poboljšanjem kliničkog stanja.²³

S obzirom na navedene rezultate započeto je nekoliko randomiziranih kliničkih studija kojima je cilj ispitati utjecaj HBO terapije u oboljelih od COVID-19. Prema dostupnim podacima na mrežnoj stranici *ClinicalTrials* (<https://clinicaltrials.gov>) ukupno se provodi devet studija, a jedna studija je završena te se javno dostupni rezultati uskoro očekuju.

HBO terapija u liječenju bolesnika sa sindromom *Long COVID*

Definicija sindroma *Long COVID* podrazumijeva znakove i simptome koji se razvijaju tijekom ili nakon infekcije COVID-19, nastavljaju se više od 12 tjedana i nisu objašnjivi drugim stanjem ili bolešću. Računa se da će barem 10–20% oboljelih trpjeti trajne simptome poput kroničnog umora i slabosti, nedostatka zraka, problema s pamćenjem i memorijom, gubitkom sluha i njuha, bolovima u zglobovima i dr. Suočeni smo s novim problemom koji će ozbiljno utjecati na pojedince, zdravstvene sustave i društvo u godinama koje dolaze.

Trenutno se provode dvije randomizirane kliničke studije (Sveučilišna bolnica Karolinska u Švedskoj, Istraživački centar Assaf-Harofeh u Izraelu) koje ispituju utjecaj HBO terapija u pacijenata s post-COVID sindromom (<https://clinicaltrials.gov>). Pretpostavlja se da su dva temeljna patofiziološka mehanizma post-COVID-sindroma: hiperkoagulabilnost u akutnoj infekciji, što uzrokuje mikroinfarkte središnjeg i perifernog živčanog sustava, te nekontrolirani imuni odgovor koji uzrokuje upalu, osobito živčanog sustava. Potencijalni pozitivni učinak HBO terapije temelji se na spoznajama da kombinirano djelovanje hiperoksije i hiperbaričnog tlaka stimulira gene odgovorne za transkripciju faktora čiji je učinak proliferacija i mobilizacija matičnih stanica te stvaranje antiapoptotskih i protuupalnih čimbenika, što u konačnici rezultira smanjenjem upale i indukcijom neuroplastičnosti.

Početna iskustva u Hrvatskoj – Poliklinika OXY

Europske krovne udruge hiperbarične medicine (EUBS – *European Underwater and Baromedical Society* i ECHM – *European Committee for Hyperbaric Medicine*) odobravaju i podržavaju primjenu HBOT-a u svrhe kliničkih istraživanja i predlažu primjenu na

individualnoj razini izvan kliničkih studija (*case-by-case decision*) u slučajevima nedostatka drugoga specifičnog liječenja.

U Poliklinici OXY prospektivno pratimo pacijente s post-COVID sindromom koji se zbog druge osnovne bolesti liječe primjenom HBOT-a. Dominantni simptomi su kronični umor, nedostatak zraka, opća slabost i oštećenje kognitivnih funkcija. Učinak terapije ocjenjujemo koristeći nekoliko upitnika: *Post-COVID-19 Functional Status Scale*, *MMRC ljestvicu dispneje*, *Modificiranu Borgovu ljestvicu dispneje* te *SF 36 Zdravstvenu anketu*. Prati se plućna funkcija spirometrijski u određenim intervalima, kao i određeni laboratorijski parametri. Terapija se provodi jednom dnevno, pet puta tjedno do ukupno 20 tretmana. Terapija se izvodi na 2,2 ATA u trajanju 60 minuta frakcionirano (petminutne pauze disanja zraka svakih 20 minuta disanja 100% kisika) nadodano na procese tlačenja i rastlačivanja komore koji traju ukupno 20 minuta (10 min + 10 min). Uključni kriteriji podrazumijevaju pacijente starije od 18 godina koji mogu samostalno dati pristanak za terapiju te pacijente koji imaju simptome koji se ne mogu objasniti drugom patologijom izuzev post-COVID sindromom. Isključni kriteriji podrazumijevaju sve standardne kontraindikacije za HBOT (npr. neliječeni pneumotoraks, dijagnoza epilepsije u anamnezi, teške plućne bolesti), isključeni su aktivni pušači, pacijenti sa slabo kontroliranom ili teškom psihičkom bolesti, pacijenti s anamnestičkim podacima o ranijoj traumatskoj ozljedi mozga ili drugom ne-COVID neurološkom patologijom, trudnice te pacijenti koji ne mogu redovito dolaziti na terapiju i na kontrole. Za sada se radi o malom broju pacijenata (n=11), no u sljedećem periodu od 1 – 2 godine očekujemo znatno veći broj pacijenata, a naknadno i dovršenu analizu rezultata. U našim uvjetima, za bolesnike s post-COVID sindromom i narušenom plućnom i kognitivnom funkcijom koji gravitiraju centrima gdje se provodi takav oblik terapije, HBOT predstavlja dostupnu i prema dosada provedenim istraživanjima sigurnu metodu liječenja.

Zaključak

Prije svega, potrebno je naglasiti da HBOT predstavlja metodu koja je medicinski prepoznata i priznata kao etiološki, komplementarni i suportivni oblik liječenja u zbrinjavanju bolesnika s akutnim i kroničnim poremećajima u čijoj patofiziologiji značajnu ulogu imaju stanja ishemije i hipoksije u tkivima. Publicirane serije slučajeva i planirana randomizirana klinička istraživanja te mišljenja stručnih udruga govore o interesu znanstvene i stručne javnosti za primjenu HBOT-a kao oblika liječenja u akutnoj i kroničnoj fazi te u rehabilitaciji oboljelih od COVID-19. S obzirom na navedeno možemo reći kako navedena

opažanja, uključivši i početna iskustva u Hrvatskoj (Poliklinika OXY) ohrabruju i govore u prilog provedbe kvalitetno planiranih i strukturiranih kliničkih studija koje će ispitati učinak primjene HBO terapije kao dijela multimodalnog liječenja bolesnika s bolesti COVID-19.

LITERATURA

1. Chan JF, Yuan S, Kok KH, To KK, Chu H, Yang J i sur. 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):514–523. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30154-9.
2. Cheng VC, Lau SK, Woo PC, Yuen KY. Severe acute respiratory syndrome coronavirus as an agent of emerging and re-emerging infection. *Clin Microbiol Rev*. 2007;20(4):660–94. doi: 10.1128/CMR.00023-07.
3. Wang C, Horby PW, Hayden FG, Gao GF. A novel coronavirus outbreak of global health concern. *Lancet*. 2020 Feb 15;395(10223):470–473. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30185-9. Epub 2020 Jan 24. Erratum in: *Lancet*. 2020.
4. Israfil SMH, Sarker MMR, Rashid PT, Talukder AA, Kawsar KA, Khan F i sur. Clinical Characteristics and Diagnostic Challenges of COVID–19: An Update From the Global Perspective. *Front. Public Health* 2021;8:567395. doi:10.3389/fpubh.2020.567395.
5. Strizova Z, Smetanova J, Bartunkova J, Milota T. Principles and Challenges in anti-COVID-19 Vaccine Development. *Int Arch Allergy Immunol*. 2021;182(4):339–349. doi: 10.1159/000514225.
6. Abdelrahman Z, Liu Q, Jiang S, Li M, Sun Q, Zhang Y, Wang X. Evaluation of the Current Therapeutic Approaches for COVID-19: A Systematic Review and a Metaanalysis. *Front. Pharmacol*. 2021;12:607408. doi: 10.3389/fphar.2021.607408.
7. Borema I, Meyne NG, Brummelkamp WH, Bouma S, Mensch MH, Kamermans F i sur. Life without blood. *Arch Chir Neer*. 1959;11:70–83.
8. Andrić D, Žiga S, Banić M, Franjić K, Marinović M, Turjak J, i sur. Hiperbarična oksigenoterapija u kliničkoj praksi. *Medix*. 2020;144–145:1–82.
9. Dooley J, King G, Slade B. Establishment of reference pressure of transcutaneous oxygen for the comparative evaluation of problem wounds. *Undersea Hyperb Med*. 1997;24(4):235–244.
10. Woo J, Min JH, Lee YH, Roh HT. Effects of hyperbaric oxygen therapy on inflammation, oxidative/antioxidant balance, and muscle damage after acute exercise in normobaric, normoxic and hypobaric, hypoxic environments: a pilot study. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(20):7377. doi: 10.3390/ijerph17207377.
11. Arıçgil M, Dündar MA, Yücel A, Arbağ H, Arslan A, Aktan M i sur. Anti-inflammatory effects of hyperbaric oxygen on irradiated laryngeal tissues. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2018;84(2):206–211. doi: 10.1016/j.bjorl.2017.02.001.
12. Long J, Shi Z. [Effects of hyperbaric oxygen on mucosal inflammatory response after nasal surgery in rabbits]. *Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi*. 2017;31(16):1281–1283. Chinese. doi: 10.13201/j.issn.1001-1781.2017.16.015.
13. Yang ZJ, Bosco G, Montante A, Ou XI, Camporesi EM. Hyperbaric O2 reduces intestinal ischemia-reperfusion-induced TNF-alpha production and lung neutrophil sequestration. *Eur J Appl Physiol*. 2001;85(1–2):96–103. doi: 10.1007/s004210100391.
14. Yang Z, Nandi J, Wang J, Bosco G, Gregory M, Chung C i sur. Hyperbaric oxygenation ameliorates indomethacin-induced enteropathy in rats by modulating TNF-alpha and IL-1beta production. *Dig Dis Sci*. 2006;51(8):1426–33. doi: 10.1007/s10620-006-9088-2.
15. Bosco G, Casarotto A, Nasole E, Camporesi E, Salvia R, Giovinazzo F i sur. Preconditioning with hyperbaric oxygen in pancreaticoduodenectomy: a randomized double-blind pilot study. *Anticancer Res*. 2014;34(6):2899–906.
16. Bosco G, Vezzani G, Mrakic Sposta S, Rizzato A, Enten G, Abou-Samra A, i sur. Hyperbaric oxygen therapy ameliorates osteonecrosis in patients by modulating inflammation and oxidative stress. *J Enzyme Inhib Med Chem*. 2018;33(1):1501–1505. doi: 10.1080/14756366.2018.1485149.
17. Qian H, Li Q, Shi W. Hyperbaric oxygen alleviates the activation of NLRP-3-inflammasomes in traumatic brain injury. *Mol Med Rep*. 2017;16(4):3922–3928. doi: 10.3892/mmr.2017.7079.
18. Christophi C, Millar I, Nikfarjam M, Muralidharan V, Malcontenti-Wilson C. Hyperbaric oxygen therapy for severe acute pancreatitis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2007;22(11):2042–2046. doi:10.1111/j.1440-1746.2006.03380.
19. Nikfarjam M, Cuthbertson CM, Malcontenti-Wilson C, Muralidharan V, Millar I, Christophi C. Hyperbaric oxygen therapy reduces severity and improves survival in severe acute pancreatitis. *J Gastrointest Surg*. 2007;11(8):1008–1015. doi: 10.1007/s11605-007-0175-2.
20. Thibodeaux K, Speyrer M, Raza A, Yaakov R, Serena TE. Hyperbaric oxygen therapy in preventing mechanical ventilation in COVID-19 patients: a retrospective case series. *J Wound Care*. 2020;29 (Supplement).
21. Chen RY, Tang YC, Zhong XL. Effects of hyperbaric oxygen therapy in treatment of severe patients with COVID-19 pneumonia. *Asian J Sec Mil Univ*. 2020. <https://kns8.cnki.net/KCMS/detail/31.1001.R.20200429.1212.002.html>. In Chinese.
22. Gorenstein SA, Castellano ML, Slone ES, Gillette B, Liu H, Al-samarraie C i sur. Hyperbaric oxygen therapy for COVID-19 patients with respiratory distress: treated cases versus propensity-matched controls. *Undersea Hyperb Med*. 2020;47(3):405–413.
23. Feldmeier JJ, Kirby JP, Buckley JC, Denham DW, Evangelista JS, Gelly HB i sur. Physiologic and biochemical rationale for treating COVID-19 patients with hyperbaric oxygen. *Undersea Hyperb Med*. 2021;48(1):1–12.