

Liječenje COVID-19

Treating COVID-19

MARIJA SANTINI^{1,2}, MARIJA KUSULJA²

¹Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, ²Klinika za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“, Zagreb

SAŽETAK _____ Početkom 2020. svijet se susreo s pandemijom nove, potencijalno opasne zarazne bolesti koja je nazvana COVID-19, a kao njezin uzročnik je identificiran virus, nazvan SARS-CoV-2. Ova je pandemija otvorila brojna pitanja za kliničare. Jedno od značajnih pitanja jest mogućnost etiološkog liječenja. Od početka se pokušalo staviti u novu funkciju već davno poznate lijekove kao što su hidroksiklorokin, klorokin, lopinavir/ritonavir, ali su identificirani i novi lijekovi kao što je remdesivir i monoklonska protutijela. Osim etiološkog, zamijećeno je da važnu ulogu imaju i imunomodulatorni lijekovi kao što su kortikosteroidi i tocilizumab. Trenutno niti jedan lijek nema dovoljno dokaza o svojoj učinkovitosti i sigurnosti da bi bio preporučen s visokom razinom dokaza i snagom preporuke. Brojna klinička istraživanja od kojih se očekuju odgovori o učinkovitosti i neškodljivosti ispitivanih lijekova i zahvata još traju.

KLJUČNE RIJEČI: COVID-19, SARS-CoV-2, hidroksiklorokin, klorokin, remdesivir, azitromicin, favipiravir, tocilizumab, rekonvalescentna plazma, intravenski imunoglobulini (IVIG)

SUMMARY _____ With the start of 2020, the world faced a pandemic of a new, potentially dangerous infectious disease called COVID-19, and the virus SARS-CoV-2 has been identified as its causative agent. This pandemic has given rise to many questions for clinicians. One of the most significant is the possibility of etiological treatment. From its onset, attempts have been made to repurpose long-known drugs like hydroxychloroquine, chloroquine, and lopinavir/ritonavir, but new drugs such as remdesivir and monoclonal antibodies have also been identified. In addition to etiological treatment, immunomodulatory drugs, such as corticosteroids and tocilizumab, have been recognized as playing an important role. Currently, no drug bears enough evidence of its efficacy and safety to be recommended with a high level of certainty. At present, numerous clinical trials are underway, that are expected to provide answers on the effectiveness and safety of investigational drugs and procedures.

KEY WORDS: COVID-19, SARS-CoV-2, hydroxychloroquine, chloroquine, remdesivir, azithromycin, favipiravir, tocilizumab, convalescent plasma, intravenous immunoglobulins (IVIG)



Uvod

Krajem 2019. i početkom 2020. godine svijet se susreo s pandemijom nepoznate, visoko kontagiozne i potencijalno opasne virusne bolesti koja je nazvana COVID-19 (engl. *coronavirus disease 2019*). Uzročnik ove bolesti je novootkriveni koronavirus, neutvrđenog podrijetla, nazvan SARS-CoV-2. Kliničari diljem svijeta susreli su se s brojnim izazovima na koje su morali brzo odgovoriti. S obzirom na prve podatke koji su pokazivali da 20 % bolesnika ima potrebu za bolničkim liječenjem, 5 % za intenzivnim liječenjem (1) te procijenjenu smrtnost među oboljelima do 5 % (2), jedno od ključnih pitanja je bilo i danas jest – kako liječiti oboljele. Suočeni s nedostatkom pouzdanih dokaza, kliničari se mogu voditi jedino iskustvima iz prethodnih koronavirusnih epidemija (SARS iz 2002. i MERS iz 2012.) i nadati se pronalasku novih lijekova. Liječnici u Kini preporučivali su pripreme iz tradicionalne kineske medicine (3). Klasična zapadna medicina nade je položila u već poznate lijekove, inhibitore proteaze (koji se koriste u liječenju HIV infekcije) te klorokin i hidroksiklorokin (koji se koriste kao antimalarici i imunomodulatori u autoimunim bolestima). Identificiran je i mogući učinak remdesivira, novog inhibitora transkriptaze. Kako je utvrđeno da virus inducira hiperinflamatorni

sindrom, pozornost se usmjerila i na imunomodulatorno liječenje. Uglavnom, otvorila se široka arena kliničkih istraživanja namijenjenih liječenju COVID-19 koja na dan pisanja ovog članka (8. lipnja 2020.) prema bazi podataka Svjetske zdravstvene organizacije broji 1416 istraživanja (4). S obzirom na kratko vrijeme proteklo od pojave bolesti, još uvijek se ne može identificirati pouzdano učinkovit i siguran lijek ili kombinacija lijekova, niti se neke od lijekova može u potpunosti odbaciti. U skladu s tim, sve preporuke za liječenje treba smatrati ekspertnim mišljenjima koja su pomoć kliničarima pri donošenju odluka o liječenju. Brojna stručna društva diljem svijeta preporučuju primjenu antivirusnih lijekova za COVID-19 u sklopu manjih ili većih kliničkih istraživanja. Također, u situaciji u kojoj nisu dostupna randomizirana kontrolirana istraživanja, lijekove treba primjenjivati poštujući načela nadzora primjene neregistriranih lijekova u hitnim situacijama, tzv. *Monitored Emergency Use of Unregistered Interventions Framework* (MEURI) (5). Bolesnici ili njihovi skrbnici prije početka primjene lijekova usmjerenih na SARS-CoV-2 trebaju potpisati informirani pristanak. Za procjenu težine bolesti može poslužiti *Modified Early Warning Score* (MEWS) zbroj koji se određuje prema vitalnim parametrima navedenim u tablici 1. (6):

TABLICA 1. Vitalni parametri i pridruženi bodovi za *Modified Early Warning Score* (MEWS) zbroj

| Vitalni parametri (pridružiti samo jednu vrijednost svakome promatranom parametru) | | | | | | | |
|--|------|---------|----------|-------------|------------------|-----------------|------------------------|
| Bodovi | 3 | 2 | 1 | 0 | 1 | 2 | 3 |
| Respiratorna frekvencija (udasi/minute) | | < 9 | | 9 – 14 | 15 – 20 | 21 – 29 | > 30 |
| Srčana frekvencija (puls/minute) | | < 40 | 41 – 50 | 51 – 100 | 101 – 110 | 111 – 129 | > 130 |
| Sistolički tlak (mmHg) | < 70 | 71 – 80 | 81 – 100 | 101 – 199 | | > 200 | |
| Tjelesna temperatura (°C) | | < 35 | | 35,1 – 38,4 | | > 38,4 | |
| Neurološki simptomi | | | | budan | reakcija na glas | reakcija na bol | bez reakcije (GCS < 9) |

Osim parametara navedenih u tablici za izračunavanje MEWS zbroja, važno je izmjeriti i pratiti perifernu saturaciju krvi kisikom (SpO_2) pri udisanju ambijentalnog zraka ili uz suplementaciju kisikom te omjer PaO_2/FiO_2 .

Bolest se uz pomoć MEWS zbroja klasificira u sljedeće kategorije uvažavajući Preporuke Nacionalnog instituta za infektivne bolesti „L. Spallanzani“ u Rimu (7):

- asimptomatski oblik i blaga bolest
- srednje teška stabilna bolest (MEWS < 3)
- teška nestabilna, ali ne kritična bolest (MEWS 3 – 4)
- teška kritična bolest (MEWS ≥ 5).

Rizičnim čimbenicima za težak oblik bolesti smatraju se: dob starija od 60 godina i prisutnost komorbiditeta kao što su šećerna bolest, arterijska hipertenzija, druge kardiovaskularne bolesti, kronična bubrežna bolest, maligna bolest, imunodeficijencija i pretilost (8). Antivirusno liječenje i hospitalizacija ne preporučuju se za mlade, prethodno zdrave osobe s asimptomatskim i blagim oblikom bolesti. Za bolesnike sa srednje teškim, teškim i kritičnim oblicima bolesti preporučuje se hospitalizacija i liječenje u hospitalnim uvjetima.

Cilj ovog članka jest pregled trenutno dostupnih i najčešće preporučenih lijekova u svijetu te dosadašnjih iskustva s njihovom primjenom u liječenju bolesnika oboljelih od COVID-19. U sljedećem tekstu navedeni su podatci o lijekovima, a njihove najčešće preporučene doze navedene su u tablici 2.

Potencijalni lijekovi za antivirusno liječenje

Klorokin i hidroksiklorokin

Klasifikacija lijeka: aminokinolini – antimalarici i lijekovi za liječenje reumatoidnog artritisa i sistemskog lupusa.

Mehanizam djelovanja: *in vitro* aktivnost protiv SARS-CoV-2 putem inhibicije virusnih enzima i procesa (DNA i RNA po-

limeraze, glikozilacije virusnih proteina, sprječavanje fuzije virusa s vezikularnom membranom i oslobađanja virusa u inficiranoj stanici, transporta novonastalih virusnih čestica i inhibicija staničnog ACE2 receptora) te imunomodulatorno djelovanje (modulacija otpuštanja citokina).

Dokazi i iskustva: Klorokin i hidroksiklorokin imaju *in vitro* učinak prema SARS-CoV koji je uzročnik SARS-a iz 2002. (9) i prema SARS-CoV-2 (10). Dokaz *in vitro* učinkovitosti hidroksiklorokina protiv SARS-CoV-2 pružili su Liu i sur. (11). Istraživanje koje je proveo Yao i sur. pokazalo je da hidroksiklorokin ima bolji *in vitro* učinak na SARS-CoV-2 od klorokina i ukazalo na potrebno doziranje hidroksiklorokina i klorokina (12). Na temelju tih rezultata klorokin i hidroksiklorokin ušli su u brojne nacionalne upute za liječenje COVID-19, često uz napomenu da se primjenjuju u sklopu kliničkih istraživanja. Uslijedile su publikacije kliničkih studija klorokina i hidroksiklorokina koje su uglavnom bazirane na malom broju ispitanika, nemaju dobro definirane ili uopće nemaju kontrolne skupine ili nisu recenzirane, zbog velikog pritiska medicinske javnosti za dobivanjem podataka o učinkovitosti lijekova. Velik interes izazvalo je jedno od prvih *in vivo* istraživanja provedenih u Francuskoj na samo 42 pacijenta čiji je zaključak bio da hidroksiklorokin značajno smanjuje količinu virusa u respiratornim sekretima te da je njegov učinak pojačan istodobnom primjenom azitromicina (13). Nakon još jednog manjeg istraživanja koje je pokazalo pozitivan učinak hidroksiklorokina na brzinu kliničkog oporavka (14), uslijedila su veća, randomizirana istraživanja koja nisu našla pozitivni učinak. Tang i sur. zaključili su da hidroksiklorokin nije rezultirao značajno većom vjerojatnošću negativizacije virusa u odnosu na standardnu skrb u bolesnika s pretežito blagim i umjerenim COVID-19, ali da su neželjeni događaji bili češći u bolesnika koji su primali taj lijek (15). Mehavas nije pronašao značajnu razliku u smrt-

nosti ili razvoju akutnoga respiratornog distres sindroma (ARDS) unutar 7 dana (16). Rosengerg i sur. u opservacijskoj retrospektivnoj studiji pokazali su da terapija hidroksiklorokinom, azitromicinom ili kombinacijom tih lijekova u usporedbi s nedavanjem tih lijekova nije značajno utjecala na smrtnost od COVID-19 u bolnici (17). Geleris i sur. zaključili su također u opservacijskoj studiji da rizik za smrtni ishod ili intubaciju nije bio ni manji ni veći u bolesnika liječenih hidroksiklorokinom u usporedbi s grupom koja nije primala hidroksiklorokin (18). Istraživanje koje je sproveo Magagnoli ukazalo je na povećanu smrtnost bolesnika koji su dobivali hidroksiklorokin (19). Veliki interes kliničara izazvala je analiza registara 14 888 bolesnika i 81 144 kontrola iz više zemalja koja je ukazala da hidroksiklorokin s ili bez azitromicina ne utječe pozitivno na tijek COVID-19 te da nosi veći rizik od ventrikularnih aritmija i smrtnog ishoda (20). To je istraživanje naišlo na kritike medicinske javnosti zbog metodoloških problema te je na zahtjev većine autora povučeno zbog nemogućnosti ponovne neovisne analize podataka (21). Nakon navedenih događanja očekuju se rezultati drugih istraživanja hidroksiklorokina i klorokina, u prvom redu istraživanja koje je organizirala Svjetska zdravstvena organizacija. Međutim, kako do sada nije dokazana njihova učinkovitost, a postoji zabrinutost zbog značajnih neželjenih događaja, postoje istraživanja u kojima je prekinuto uključivanje COVID-19 bolesnika u skupinu koja se liječi klorokinom i hidroksiklorokinom (22). Američki FDA je 15. lipnja 2020. povukao hitno odobrenje za primjenu hidroksiklorokina i klorokina za COVID-19 nakon uvida u istraživanja koja ne pokazuju njihovu učinkovitost (23).

Oprez: Zbog produljenja QT-intervalu ti lijekovi nose rizik srčanih aritmija, posebice u bolesnika s kardiomiopatijom i u bolesnika s teškom kritičnom bolesti. Pri dugotrajnoj primjeni postoji rizik ozljede mrežnice, posebice u kombinaciji s primjenom tamoksifena. Upozorava se na pažljivu primjenu u bolesnika s deficijencijom glukoza-6-fosfat-dehidrogenaze (G6PD) te u dijabetičara zbog rizika hipoglikemije. Također, potreban je oprez zbog mnogih interakcija s drugim lijekovima.

Zaključak: Prema *in vitro* istraživanjima hidroksiklorokin i klorokin imaju određeno djelovanje na SARS-CoV-2. Međutim, dokazi o njihovoj kliničkoj učinkovitosti ograničeni su, te sve više na strani zaključka da ti lijekovi ne dovode do klinički povoljnih rezultata liječenja. Ako se kliničari i odluče za njihovu primjenu, uputno ih je primjenjivati u sklopu kliničkih istraživanja. Treba svakako uzeti u obzir da je FDA nedavno povukao hitno odobrenje za primjenu tih lijekova (23), a također i Svjetska zdravstvena organizacija (24).

Remdesivir (GS-5734)

Klasifikacija lijeka: analog nukleozida, inhibitor RNA-ovisne RNA polimeraze. Za sada nije službeno odobren ni u

jednom dijelu svijeta ni za jednu indikaciju (25). Smatra se eksperimentalnim lijekom.

Mehanizam djelovanja: Taj antivirusni lijek širokog spektra prekursor je aktivne tvari remdesivir-trifosfata, analoga adenzina koji inhibira RNA-ovisnu RNA polimerazu te pokazuje *in vitro* aktivnost protiv koronavirusa tako što se kompetitivno s adenozin trifosfatom ugrađuje u virusni RNA lanac i zatim prekida sintezu RNA, a istovremeno izbjegava djelovanje virusne egzoribonukleaze.

Dokazi i iskustva: U istraživanjima *in vitro* i na animalnim modelima *rhesus macaque* majmuna, remdesivir je pokazao značajnu profilaktičku i terapijsku učinkovitost protiv koronavirusa (SARS-CoV, MERS-CoV i SARS-CoV-2) (10, 26 – 28). Prvo randomizirano, dvostruko slijepo, placebo kontrolirano kliničko istraživanje remdesivira u bolesnika s COVID-19 nije dokazalo statistički značajan učinak remdesivira u brzini kliničkog oporavka (29). Preliminarni nalazi drugoga, multicentričnog, randomiziranog, slijepog, placebo kontroliranog istraživanja pokazuju 31 % brži klinički oporavak uz remdesivir primijenjen tijekom 10 dana u usporedbi s placeboom te manju stopu smrtnosti, pogotovo ako je liječenje započeto rano, prije pogoršanja i potrebe za oksigenoterapijom (30). Istraživanje koje su proveli Goldman i sur. pokazalo je da nema razlike u učinkovitosti remdesivira primijenjenog tijekom pet ili deset dana, ali da bi desetodnevna terapija mogla koristiti bolesnicima koji su progredirali do mehaničke ventilacije (31). To je istraživanje ohrabrujuće jer ukazuje da bi se skraćanjem davanja remdesivir mogao učiniti dostupnijim s obzirom na nedovoljne količine proizvedene supstancije.

Zaključak: Prema gore navedenim malobrojnim, ali kvalitetnim istraživanjima, remdesivir se čini učinkovitim sredstvom za etiološko liječenje COVID-19. Još nije službeno odobren za ovu indikaciju (25). Američki FDA je izdao dopuštenje za hitnu upotrebu (*emergency use authorization*) od 1. svibnja 2020. (32).

Lopinavir/ritonavir

Klasifikacija lijeka: inhibitor proteaze.

Mehanizam djelovanja: *in vitro* aktivnost protiv drugih koronavirusa (SARS-CoV, MERS-CoV), moguće zbog vezivanja lijeka na M^{pro}, enzim ključan za replikaciju koronavirusa.

Dokazi i iskustva: Pretklinička istraživanja ukazuju na djelotvornost protiv drugih koronavirusa (33). Iako su zabilježeni neki optimistični rezultati smanjenja izlučivanja virusa (34) te uspješnog oporavka uz lopinavir/ritonavir (35), rezultati ovih istraživanja umanjani su manjkavim dizajnom. Retrospektivno kohortno istraživanje koje su proveli Zhou i sur. nije dokazalo učinak lopinavir/ritonavira na skraćenje vironošta (8). Otvoreno, randomizirano, placebo kontrolirano istraživanje autora Cao i sur. nije pokazalo značajan utjecaj lopinavir/ritonavira na vrijeme do kliničkog

TABLICA 2. Najčešće primjenjivano doziranje lijekova za COVID-19

| Lijek | Doza | Bubrežno zatajenje | Zatajenje jetre | Primjena u trudnoći |
|---------------------|--|---|---|---------------------|
| klorokin fosfat | 2 × 500 mg p.o. (2 × 300 mg baze) 1. dan, potom 4 dana 1 × 500 mg p.o. (1 × 300 mg baze), ukupno 5 dana | | | |
| hidroksiklorokin | 2 × 400 mg p.o. prvi dan, potom 2 × 200 mg ili 1 × 400 p.o. [JHMI] tijekom 4 dana (ukupno 5 dana) | nije potrebna promjena doze | nije potrebna promjena doze | B klasa |
| lopinavir/ritonavir | 2 × 2 tablete (200/50 mg p.o.) tijekom 10 dana | nije potrebna promjena doze | nije potrebna promjena doze | dopuštena |
| remdesivir | 1. dan 200 mg i.v., potom 100 mg i.v. dnevno narednih 9 dana, tijekom ukupno 10 dana [JHMI] | izbjegavati primjenu ako eGFR < 30 mL/min | ne preporučuje se primjena ako ALT > 5x povišen | |
| tocilizumab | 8 mg/kg i.v. jednokratno (maksimalna doza 800 mg) [JHMI] | nije potrebna promjena doze | | |
| kortikosteroidi | Opcije: – metilprednizolon 1mg/kg intravenski 3 dana, potom 0,5 mg/kg iv. 2 – 4 dana – metilprednizolon 250 mg iv./3 dana, potom postupno smanjenje u 7 dana – deksametazon 20 mg iv./5 dana, potom 8 mg iv./3 dana, 4 mg iv. 2 dana – deksametazon 6 mg/10 dana | | | |

oporavka, mortalitet, niti na pojavu negativnog obriska na SARS-CoV-2 (36). Prospektivno multicentrično otvoreno randomizirano istraživanje faze II. pokazalo je da rano davanje trostruke kombinacije lopinavir/ritonavira, ribavirina i interferona beta-1b sigurno i ima bolji učinak od samog lopinavir/ritonavira u pogledu smanjenja simptoma, skraćivanja trajanja virusnog izlučivanja i skraćivanja hospitalizacije u bolesnika s blagim i umjerenim COVID-19 (37).

Oprez: rizik srčanih aritmija zbog produljenja QT-intervalu. Potreban je oprez u primjeni kod bolesnika s bolestima jetre. Postoje značajne interakcije s drugim lijekovima.

Zaključak: Još uvijek nema čvrstih dokaza za pozitivan učinak lopinavir/ritonavira u liječenju COVID-19 bolesnika. Moguće je da će kombinacije tog lijeka s drugim antivirusnim lijekovima imati bolji učinak od monoterapije.

Drugi antivirusni lijekovi

Favipiravir je peroralni lijek odobren za liječenje influence u Japanu. On selektivno inhibira RNA polimerazu, nužnu za replikaciju virusa. Više zemalja trenutno provodi klinička istraživanja 2. i 3. faze na pacijentima s COVID-19.

Arbidol je širokospektralni antivirusni lijek koji kod virusa influence inhibira hemaglutinin, dok kod drugih virusa ima druga ciljna mjesta, a pokazao se *in vitro* učinkovitim protiv SARS-CoV-2 (38). Prospektivno, randomizirano, multicentrično istraživanje koje su proveli Chen i sur. pokazalo je da favipiravir u usporedbi s arbidolom ne pokazuje razliku u kliničkom oporavku sedmog dana liječenja, ali ipak smanju-

je trajanje febriliteta i kašlja (39). Iako se pokušavalo i s drugim, duže poznatim lijekovima za virus influence, inhibitori neuraminidaze (oseltamivir i zanamivir) nemaju učinka na SARS-CoV-2 *in vitro* (38). Sukladno tome, ovi lijekovi nemaju mjesto u liječenju COVID-19, osim ako se ne radi o visoko suspektnoj ili dokazanoj koinfekciji s influenza virusom.

Azitromicin

Kombiniranje aminokinolina i azitromicina izazvalo je pažnju javnosti nakon objavljivanja prethodno citirane male serije COVID-19 bolesnika koji su uspješno liječeni kombinacijom tih lijekova (13). Međutim, nema jasnih dokaza da azitromicin poboljšava ishod u COVID-19 bolesnika. Njegovo mjesto je možebitno u liječenju koinfekcija, uz svijest o promociji rezistencije i osobit oprez u kombiniranju s drugim lijekovima zbog mogućeg aritmogenog učinka.

Imunomodulatorno liječenje COVID-19

Tocilizumab

Klasifikacija lijeka: monoklonsko protutijelo koje inhibira receptor za IL-6.

Mehanizam djelovanja: Tocilizumab inhibira signalni put upale kompetitivnim vezanjem za receptore za IL-6, proupalni citokin koji sudjeluje u aktivaciji T limfocita, indukciji proizvodnje protutijela, početku sinteze proteina akutne faze upale u jetri, te proliferaciji i diferencijaciji prekursor-skih hematopoetskih stanica. Smatra se da je citokinska oluja jedna od komponenti teškog oblika COVID-19.

Dokazi i iskustva: Retrospektivno istraživanje 21 bolesnika s COVID-19 liječenih tocilizumabom opisuje iznimno poboljšanje u pogledu potrebe za oksigenoterapijom unutar 24 sata nakon primjene tocilizumaba (40), a obećavajući rezultati opisani su i u prikazima slučajeva bolesnika liječenih tocilizumabom (41). Ipak, ovakvi su rezultati nesigurni te je potrebno kvalitetnije, randomizirano istraživanje.

Oprez: rizik gastrointestinalne perforacije i hepatotoksičnosti. Potreban je oprez u primjeni kod bolesnika s trombocitopenijom i neutropenijom. Opisane su reakcije vezane uz intravensku primjenu lijeka. Prije primjene monoklonskih protutijela preporučuje se probir za tuberkulozu (no čekanje rezultata ne odgađa primjenu lijeka).

Zaključak: Primjena tocilizumaba zahtijeva suglasnost konzilija i bolničkog povjerenstva za lijekove. Preporučljivo je primjenjivati ga u sklopu kliničkih istraživanja. Iako monoklonska protutijela imaju obećavajuću ulogu u liječenju COVID-19, potrebne su sve mjere opreza koje se inače primjenjuju kod tih lijekova.

Humana monoklonska protutijela

Trenutno je identificirano više monoklonskih protutijela koja inhibiraju SARS-CoV-2 koja bi mogla imati značajan učinak u liječenju i prevenciji COVID-19 (42) od kojih su neka u kliničkim ispitivanjima.

COVID-19 konvalescentna plazma i intravenski imunoglobulini (IVIG)

Klasifikacija lijeka: plazma prikupljena od osoba koje su preboljele COVID-19.

Mehanizam djelovanja: Humana rekonvalescentna protutijela trebala bi djelovati zaštitno i specifično protiv SARS-CoV-2, a IVIG modulira imunološki odgovor interakcijom s protutijelima i komplementom te blokiranjem receptora na imunskim stanicama.

Dokazi i iskustva: Nekoliko istraživanja skromne razine dokaza prikazala su optimistične rezultate u bolesnika s teškim oblikom COVID-19 koji su primali rekonvalescentnu plazmu (43–45), a opisan je i prikaz tri bolesnika s naglom progresijom bolesti koji su se oporavili nakon primjene IVIG-a (46).

Oprez: Pri primjeni konvalescentne plazme moguć je prijenos patogena, alergijske transfuzijske reakcije, opterećenje cirkulacije i akutna ozljeda pluća vezana uz transfuziju.

Kortikosteroidi

Kortikosteroidi trenutno nisu preporučeni u liječenju virusnih pneumonija, ali moguće je da imaju ulogu u liječenju bolesnika s refrakternim šokom i akutnim respiratornim distres sindromom. U prethodnim opservacijskim istraživanjima bolesnika sa SARS-om i MERS-om kortikosteroidi nisu doveli do poboljšanja, a u nekim slučajevima pogoršali su bolest zbog produljenoga klirensa virusa kosti nuspojava

poput dijabetesa, psihoze i avaskularne nekroze (47). Jedno kohortno istraživanje COVID-19 bolesnika s ARDS-om pokazalo je da primjena metilprednizolona smanjuje smrtnost (1). Rezultati RECOVERY studije sredinom lipnja 2020. pokazali su da niske doze deksametazona (6mg dnevno, kroz 10 dana) smanjuju 28-dnevnu smrtnost u COVID-19 bolesnika za 17 %, najznačajnije u bolesnika na mehaničkoj ventilaciji, dok se isto nije pokazalo u blago bolesnih koji nisu zahtijevali oksigenoterapiju (48).

Zaključak: Iako kortikosteroidi nisu specifično indicirani za liječenje COVID-19 bolesnika te nemaju jasnu ulogu protiv SARS-CoV-2 virusa, njihovo mjesto ostaje u intenzivnom liječenju septičkog šoka i relativne adrenalne insuficijencije te akutnoga respiratornog distres sindroma (ARDS). Ne preporučuje se davanje kortikosteroida u prvoj fazi bolesti koja nije karakterizirana hiperinflamatornim sindromom.

Nesteroidni protuupalni lijekovi

Rasprava o potencijalno negativnom učinku primjene nesteroidnih protuupalnih lijekova u COVID-19 bolesnika pokrenuta je zbog moguće povećane ekspresije ACE2 receptora povezane s primjenom tih lijekova. U nedostatku dokaza u kliničkoj praksi preporučuje se prvenstveno koristiti paracetamol za snižavanje temperature, no Svjetska zdravstvena organizacija niti Europska agencija za lijekove ne zabranjuju upotrebu NSAR-ova kada za njih postoji indikacija.

Zaključak

Liječenje COVID-19 predstavlja još uvijek veliku nepoznanicu. Novi rezultati istraživanja bivaju objavljeni gotovo svakodnevno. Brojna istraživanja prethodno poznatih lijekova te novih lijekova su u tijeku te je vrlo moguće da će podatci navedeni u ovome tekstu već za nekoliko mjeseci biti značajno drugačiji.

LITERATURA

1. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* 2020;323:1239–42. DOI:10.1001/jama.2020.2648.
2. Wang X, Ma Z, Ning Y i sur. Estimating the case fatality ratio of the COVID-19 epidemic in China. *medRxiv* 2020;2020.02.17.20023630. DOI: 10.1101/2020.02.17.20023630.
3. (Released by National Health Commission & National Administration of Traditional Chinese Medicine). Diagnosis and Treatment Protocol for Novel Coronavirus Pneumonia (Trial Version 7). *Chin Med J (Engl)*. 2020;133:1087–95. DOI: 10.1097/CM9.0000000000000819 PROVJERA AUTORA
4. COVID-19 Studies from the World Health Organization Database - ClinicalTrials.gov. Dostupno na: https://clinicaltrials.gov/ct2/who_table. Datum pristupa: 28. 7. 2020.
5. Svjetska zdravstvena organizacija (SZO). Guidance for Managing Ethical Issues in Infectious Disease Outbreaks. Zenodo; 2016. Dostupno na: https://zenodo.org/record/3715302#.Xuc_xkUzZPY. Datum pristupa: 28. 7. 2020.
6. Modified Early Warning Score (MEWS) for Clinical Deterioration. MDCalc. Dostupno na: <https://www.mdcalc.com/modified-early-warning-score-mews-clinical-deterioration>. Datum pristupa: 28. 7. 2020.
7. Nicastrì E, Petrosillo N, Bartoli TA i sur. National Institute for the Infectious Diseases “L. Spallanzani”, IRCCS. Recommendations for COVID-19 clinical management. *Infect Dis Rep* 2020;12:8543. DOI: 10.4081/idr.2020.8543.
8. Zhou F, Yu T, Du R i sur. Clinical course and risk factors for mortality of adult in patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet* 2020;395:1054–62. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
9. Vincent MJ, Bergeron E, Benjannet S i sur. Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread. *Virology* 2005;2:69. DOI: 10.1186/1743-422X-2-69.
10. Wang M, Cao R, Zhang L i sur. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res* 2020;30:269–71. DOI: 10.1038/s41422-020-0282-0.
11. Liu J, Cao R, Xu M i sur. Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro. *Cell Discov* 2020;6:16. DOI: 10.1038/s41422-020-0282-0.
12. Yao X, Ye F, Zhang M i sur. In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clin Infect Dis* 2020;71:732–9. DOI: 10.1093/cid/ciaa237.
13. Gautret P, Lagier JC, Parola P i sur. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents* 2020;56:105949. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949.
14. Chen Z, Hu J, Zhang Z i sur. Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial. *medRxiv* 2020;2020.03.22.20040758. DOI: 10.1101/2020.03.22.20040758..
15. Tang W, Cao Z, Han M i sur. Hydroxychloroquine in patients with mainly mild to moderate coronavirus disease 2019: open label, randomised controlled trial. *BMJ* 2020;369:m1849. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.m1849>.
16. Mahevas M, Tran V-T, Roumier M i sur. No evidence of clinical efficacy of hydroxychloroquine in patients hospitalized for COVID-19 infection with oxygen requirement: results of a study using routinely collected data to emulate a target trial. *medRxiv* 2020;2020.04.10.20060699. DOI: 10.1101/2020.04.10.20060699.
17. Rosenberg ES, Dufort EM, Udo T i sur. Association of Treatment With Hydroxychloroquine or Azithromycin With In-Hospital Mortality in Patients With COVID-19 in New York State. *JAMA* 2020;323:2493–502. DOI:10.1001/jama.2020.8630.
18. Geleris J, Sun Y, Platt J i sur. Observational Study of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2020;382:2411–8. DOI: 10.1056/NEJMoa2012410.
19. Magagnoli J, Narendran S, Pereira F i sur. Outcomes of hydroxychloroquine usage in United States veterans hospitalized with Covid-19. *medRxiv* 2020;2020.04.16.20065920. DOI: 10.1101/2020.04.16.20065920.
20. Mehra MR, Desai SS, Ruschitzka F, Patel AN. RETRACTED: Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis. *The Lancet* 2020;0(0). DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31180-6.
21. Mehra MR, Ruschitzka F, Patel AN. Retraction—Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis. *The Lancet* 2020;395:1820. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31324-6..
22. No clinical benefit from use of hydroxychloroquine in hospitalised patients with COVID-19 — RECOVERY Trial. Dostupno na: <https://www.recoverytrial.net/news/statement-from-the-chief-investigators-of-the-randomised-evaluation-of-covid-19-therapy-recovery-trial-on-hydroxychloroquine-5-june-2020-no-clinical-benefit-from-use-of-hydroxychloroquine-in-hospitalised-patients-with-covid-19>. Datum pristupa: 13. 6. 2020.
23. FDA cautions against use of hydroxychloroquine or chloroquine for COVID-19 outside of the hospital setting or a clinical trial due to risk of heart rhythm problems. Dostupno na: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-cautions-against-use-hydroxychloroquine-or-chloroquine-covid-19-outside-hospital-setting-or>. Datum pristupa: 15. 6. 2020.
24. WHO discontinues hydroxychloroquine and lopinavir/ritonavir treatment arms for COVID-19 Dostupno na: <https://www.who.int/news-room/detail/04-07-2020-who-discontinues-hydroxychloroquine-and-lopinavir-ritonavir-treatment-arms-for-covid-19>. Datum pristupa: 28. 7. 2020.
25. About Remdesivir. Dostupno na: <https://www.gilead.com/purpose/advancing-global-health/covid-19/about-remdesivir>. Datum

- pristupa: 13. 6. 2020.
26. Sheahan TP, Sims AC, Leist SR i sur. Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV. *Nat Commun* 2020;11:222. DOI: 10.1038/s41467-019-13940-6.
 27. Agostini ML, Andres EL, Sims AC i sur. Coronavirus Susceptibility to the Antiviral Remdesivir (GS-5734) Is Mediated by the Viral Polymerase and the Proofreading Exoribonuclease. *mBio* 2018;9(2) e00221-18; DOI: 10.1128/mBio.00221-18.
 28. Williamson BN, Feldmann F, Schwarz B i sur. Clinical benefit of remdesivir in rhesus macaques infected with SARS-CoV-2. *Nature* 2020;1-7. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2423-5>.
 29. Wang Y, Zhang D, Du G i sur. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *The Lancet* 2020;395:1569-78. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31022-9.
 30. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE i sur. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 — Preliminary Report. *N Engl J Med* 2020;0(0):null. DOI: 10.1056/NEJMoa2007764
 31. Goldman JD, Lye DCB, Hui DS i sur. Remdesivir for 5 or 10 Days in Patients with Severe Covid-19. *N Engl J Med* 2020;NEJMoa2015301. DOI: 10.1056/NEJMoa2015301.
 32. Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Issues Emergency Use Authorization for Potential COVID-19 Treatment [Internet]. FDA2020. Datum pristupa: 13. 6. 2020. Dostupno na: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-issues-emergency-use-authorization-potential-covid-19-treatment>.
 33. Chu CM, Cheng VCC, Hung IFN i sur. Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings. *Thorax* 2004;59:252-6. DOI: 10.1136/thorax.2003.012658.
 34. Yan D, Liu X-Y, Zhu Y i sur. Factors associated with prolonged viral shedding and impact of Lopinavir/Ritonavir treatment in hospitalised non-critically ill patients with SARS-CoV-2 infection. *medRxiv* 2020;03.22.20040832. DOI: 10.1183/13993003.00799-2020.
 35. Ye XT, Luo YL, Xia SC. Clinical efficacy of lopinavir/ritonavir in the treatment of Coronavirus disease 2019 *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2020;24:3390-6. DOI: 10.26355/eurrev_202003_20706.
 36. Cao B, Wang Y, Wen D i sur. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N Engl J Med* 2020;382:1787-99. DOI: 10.1056/NEJMoa2001282.
 37. Hung IF-N, Lung K-C, Tso EY-K i sur. Triple combination of interferon beta-1b, lopinavir-ritonavir, and ribavirin in the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19: an open-label, randomised, phase 2 trial. *The Lancet* 2020;395:1695-704. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31042-4.
 38. Wang X, Cao R, Zhang H i sur. The anti-influenza virus drug, arbidol is an efficient inhibitor of SARS-CoV-2 in vitro. *Cell Discov* 2020;6:1-5. DOI: 10.1038/s41421-020-0169-8.
 39. Chen C, Zhang Y, Huang J i sur. Favipiravir versus Arbidol for COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *medRxiv* 2020;2020.03.17.20037432. DOI: 10.1101/2020.03.17.20037432.
 40. Xu X, Han M, Li T i sur. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2020 19;117:10970-5. DOI: 10.1073/pnas.2005615117.
 41. Luo P, Liu Y, Qiu L i sur. Tocilizumab treatment in COVID-19: A single center experience. *J Med Virol* 2020;92:814-8. DOI: 10.1002/jmv.25801.
 42. Jahanshahlu L, Rezaei N. Monoclonal Antibody as a Potential Anti-COVID-19. *Biomed Pharmacother* 2020;129:110337. DOI: 10.1016/j.biopha.2020.110337.
 43. Shen C, Wang Z, Zhao Fi sur. Treatment of 5 Critically Ill Patients With COVID-19 With Convalescent Plasma. *JAMA* 2020;323:1582-9. DOI: 10.1001/jama.2020.4783.
 44. Duan K, Liu B, Li C i sur. The feasibility of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients: a pilot study. *medRxiv* 2020;2020.03.16.20036145. DOI: DOI: 10.1101/2020.03.16.20036145.
 45. Zhang B, Liu S, Tan T. Treatment With Convalescent Plasma for Critically Ill Patients With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection. *Chest* 2020;158:e9-e13. DOI: 10.1016/j.chest.2020.03.039.
 46. Cao W, Liu X, Bai T i sur. High-Dose Intravenous Immunoglobulin as a Therapeutic Option for Deteriorating Patients With Coronavirus Disease 2019. *Open Forum Infect Dis* 2020;7(3):ofaa102. DOI: 10.1093/ofid/ofaa102.
 47. Russell B, Moss C, Rigg A, Van Hemelrijck M. COVID-19 and treatment with NSAIDs and corticosteroids: should we be limiting their use in the clinical setting? *Ecancermedalscience* 2020;14:1023. DOI: 10.3332/ecancer.2020.1023.
 48. Low-cost dexamethasone reduces death by up to one third in hospitalised patients with severe respiratory complications of COVID-19 — RECOVERY Trial. Dostupno na: <https://www.recoverytrial.net/news/low-cost-dexamethasone-reduces-death-by-up-to-one-third-in-hospitalised-patients-with-severe-respiratory-complications-of-covid-19>. Datum pristupa: 17. 6. 2020.



ADRESA ZA DOPISIVANJE:

doc. dr. sc. Marija Santini, infektolog, uži
specijalist intenzivne medicine
Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu
Klinika za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“
Mirogojska 8, 10 000 Zagreb
e-mail: marijasantini.ms@gmail.com

PRIMLJENO/RECEIVED:

17. lipnja 2020./June 17, 2020

PRIHVAĆENO/ACCEPTED:

28. srpnja 2020./July 28, 2020

