

LOKALNI VODIČ ZA PRIMENU LEKOVA KOD PACIJENATA OBOLELIH OD COVID-19

Slobodan M. Janković^{1,2}, Katarina P. Pavlović³, Vladimir P. Vukićević³, Jagoda R. Gavrilović^{1,4}, Marko M. Folić^{1,2}, Predrag Čanović^{1,4}, Ružica Marjanović⁴, Slavica Mojsilović⁵, Nebojša Stevanović⁶, Nikola Rosić²

¹Univerzitet u Kragujevcu, Fakultet medicinskih nauka, Kragujevac

²Univerzitetski klinički centar Kragujevac, Služba za kliničku farmakologiju, Kragujevac

³Univerzitetski klinički centar Kragujevac, C2 intenzivna nega, Kragujevac

⁴Univerzitetski klinički centar Kragujevac, Klinika za infektivne bolesti, Kragujevac

⁵Univerzitetski klinički centar Kragujevac, Klinika za pulmologiju, Kragujevac

⁶Univerzitetski klinički centar Kragujevac, Centar za anesteziju i reanimaciju, Kragujevac

LOCAL GUIDELINES FOR DRUG TREATMENT OF PATIENTS WITH COVID-19

Slobodan M. Janković^{1,2}, Katarina P. Pavlović³, Vladimir P. Vukicević³, Jagoda R. Gavrilović^{1,4}, Marko M. Folić^{1,2}, Predrag Čanović^{1,4}, Ružica Marjanović⁴, Slavica Mojsilović⁵, Nebojša Stevanović⁶, Nikola Rosić²

¹University of Kragujevac, Faculty of Medical Sciences, Kragujevac, Serbia

²University Clinical Centre Kragujevac, Clinical Pharmacology Department, Kragujevac, Serbia

³University Clinical Centre Kragujevac, C2 Intensive Care, Kragujevac, Serbia

⁴University Clinical Centre Kragujevac, Clinic for Infectious Diseases, Kragujevac, Serbia

⁵University Clinical Centre Kragujevac, Pulmonology Clinic, Kragujevac, Serbia

⁶University Clinical Centre Kragujevac, Anesthesiology and Reanimation Center, Kragujevac, Serbia

SAŽETAK

Cilj. U Republici Srbiji do danas nije bilo vodiča za primenu lekova kod pacijenata obolelih od COVID 19, autorizovanih i publikovanih u stručnoj ili naučnoj literaturi ili dostupnih na zvaničnim internet stranicama Ministarstva zdravlja odnosno ustanova zdravstvenog karaktera. Cilj ovog rada je da prikaže lokalni vodič za primenu lekova kod pacijenata sa COVID 19, kao i postupak njegove izrade i usvajanja.

Metode. Predlog vodiča je izradila radna grupa na osnovu rezultata sistematskog pretraživanja medicinske literature i provere kvaliteta pronađenih publikacija iz kategorije vodiči kliničke prakse. Predlog radne grupe je razmatran i usvojen na sednicama Komisije za lekove i Komisije za kvalitet Univerzitetskog kliničkog centra Kragujevac.

Rezultati. Preporuke vodiča su gradirane prema tipu pacijenata i sve su zasnovane na istom stepenu i kvalitetu dokaza. Tipovi pacijenata su formirani prema težini oboljenja i potrebi za respiratornom potporom, kao i prema riziku od razvoja sekundarne bakterijske infekcije.

Zaključak. Lokalni vodič za primenu lekova kod pacijenata obolelih od COVID 19 izrađen je i usvojen u kratkom vremenskom roku, primarno zbog potrebe da se hitno primeni. Revizija ovog vodiča je planirana nakon šest meseci od datuma njegovog usvajanja.

Ključne reči: COVID 19; vodič prakse kao tema; terapija.

ABSTRACT

Objective. Until now, there have been no guidelines for the use of drugs in patients with COVID 19 in the Republic of Serbia that have been authorized and published in the professional or scientific literature, or on the official websites of the Ministry of Health or healthcare institutions. The aim of this paper is to present a local guideline for the use of drugs in patients with COVID 19 and the process of its development and adoption.

Methods. The guideline proposal was prepared by a working group based on the results of a systematic research of the medical literature, and quality control of found publications from the category "clinical practice guidelines". The proposal of the working group was considered and adopted at the sessions of the Drug / Therapeutics Committee and the Quality Assurance Committee of the University Clinical Centre Kragujevac.

Results. The guideline's recommendations are based on the type of patient, and all have the same degree of recommendation and the same quality of evidence on which they are based. Patient types are formed according to the severity of the disease and the need for respiratory support, as well as according to the risk of secondary bacterial infection.

Conclusion. The local guideline to the use of drugs in patients with COVID 19 was developed and adopted in a short period of time, primarily due to the need for its urgent use. A revision of this guide is planned after 6 months from the moment of adoption.

Key words: COVID 19; practice guidelines as topic; therapeutics.

UVOD

Tekuća pandemija infekcije koronavirusom SARS-CoV2 (COVID 19) postala je ogroman teret na zdravstvene službe u svim zemljama sveta, koje se na različite načine bore da obezbede uslove za lečenje obolelih (1). S obzirom na to da na početku pandemije nije bilo antivirusnih ni imunomodulatornih lekova, koji se, osim za odobrene indikacije, primenjuju i za COVID 19, širom sveta su otpočele manje-više kontrolisane kliničke studije primene različitih lekova, koji bi mogli da imaju terapijski potencijal (2). Međutim, zbog velikog broja obolelih, otpočela je i masovna primena lekova (uključujući antibiotike) van odobrenih indikacija kod pacijenata sa COVID 19, i to u okviru rutinske kliničke prakse, zasnovane na prikazima slučajeva ili opisima serija slučajeva iz zemalja koje su imale najviše obolelih na početku pandemije. Takva primena je u slučaju mnogih lekova rezultirala izostankom efikasnosti, ali i pojavom različitih neželjenih dejstava, koja su ponekad bila i ozbiljna (3,4). Nekoliko renomiranih međunarodnih stručnih udruženja reagovalo je na ovakvu situaciju izdavanjem vodiča za terapiju COVID 19, zasnovanih na kritičkoj evaluaciji publikovanih studija, prema principima medicine zasnovane na dokazima (5-8). Takvi vodiči su imali ogroman značaj za racionalnu primenu lekova kod pacijenata obolelih od COVID 19, ali se nisu dosledno primenjivali u svim zemljama i sredinama upravo zbog velikog broja publikacija zasnovanih na nekritičkoj analizi rezultata prethodnih studija ili na neadekvatnom dizajnu istraživanja, iz čega su se izvodili potencijalno sumnjivi zaključci (9).

U Republici Srbiji do sada nije bilo autorizovanih, ni u stručnoj ili naučnoj literaturi publikovanih vodiča za primenu lekova kod pacijenata obolelih COVID 19, dostupnih na zvaničnim internet stranicama Ministarstva zdravlja ili ustanova zdravstvenog karaktera (10). Takva situacija je bila zbunjujuća za lekare sa „prve linije“ lečenja pacijenata sa COVID 19, što je rezultiralo velikom raznolikošću u primeni antivirusnih, antibakterijskih i imunomodulatornih lekova od ustanove do ustanove, pa čak i od odeljenja do odeljenja iste zdravstvene ustanove, kao i u pojedinim zemljama (11). Budući da je dužnost lekara da primenjuju lekove racionalno, sa najboljim odnosom efikasnosti i bezbednosti, a prema individualnim karakteristikama svakog pacijenta, pojavila se potreba za izradom zvaničnog vodiča za primenu lekova kod pacijenata obolelih od COVID 19 na lokalnom, regionalnom ili nacionalnom nivou.

Cilj ovog rada je da prikaže lokalni vodič za primenu lekova kod pacijenata obolelih od COVID 19, kao i postupak njegove izrade i usvajanja (regionalnog značaja) u Univerzitetskom kliničkom centru Kragujevac.

POSTUPAK IZRADE I USVAJANJA VODIČA. PRIKAZ VODIČA

Inicijativu za izradu i usvajanje vodiča za primenu lekova kod pacijenata sa COVID 19 pokrenuli su lekari iz „korona centara“ u okviru Univerzitetskog kliničkog centra Kragujevac (UKCK), koji su od početka pandemije učestvovali u neposrednom lečenju najtežih pacijenata, s primenom mehaničke ventilacije ili bez nje. Povod za ovakve aktivnosti bilo je njihovo opažanje da je ishod lečenja bio gori ako su pacijenti na početku infekcije nepotrebno primali antibiotike, ili ako su primenjivani imunomodulatorni lekovi van preporuka nekoliko već pomenutih međunarodnih vodiča, zasnovanih na dokazima iz medicinske literature. Uz saglasnost i tehničku podršku uprave UKCK, organizovan je sastanak radne grupe za izradu vodiča, sastavljene od predstavnika korona centara, centralne jedinice intenzivne nege, Klinike za infektivne bolesti, Klinike za pulmologiju i Službe za kliničku farmakologiju. Na ovom inicijalnom sastanku odlučeno je da predlog vodiča sastavi načelnik Službe za kliničku farmakologiju, kao i da on potom bude predstavljen i detaljno razmotren na narednom sastanku radne grupe.

Predlagač vodiča je najpre sistematski pretražio literaturu preko MEDLINE baze podataka, koristeći sledeću strategiju, uz filter „guidelines“: („treat guideline med lett“[Journal] OR („treatment“[All Fields] AND „guidelines“[All Fields]) OR „reatment guidelines“[All Fields]) AND („severe acute respiratory syndrome coronavirus 2“[Supplementary Concept] OR „severe acute respiratory syndrome coronavirus 2“[All Fields] OR „ncov“[All Fields] OR „2019 ncov“[All Fields] OR „covid 19“[All Fields] OR „sars cov 2“[All Fields] OR („coronavirus“[All Fields] OR „cov“[All Fields]) AND 2019/11/01:3000/12/31[Date - Publication])). Od pronađenih 28 vodiča za lečenje COVID 19, svega je jedan ispunio uslov da je izrađen po validnoj metodologiji za izradu vodiča dobre kliničke prakse (12). Još tri vodiča sa validnom metodologijom izrade pronađena su pomoću Google Scholar pretraživača. Na osnovu pronađenih vodiča, predlagač je sastavio kratak lokalni vodič u kome je tip pacijenta sa COVID 19 predstavljao ključni element za izbor terapije.

Na narednom sastanku radne grupe predlog vodiča je, uz manje korekcije, usvojen, a potom i upućen na razmatranje i usvajanje Komisiji za lekove i Komisiji za kvalitet UKCK. Obe komisije su usvojile predloženi vodič, nakon čega je tekst uveden u zvaničnu dokumentaciju Sistema kvaliteta kao protokol za primenu lekova kod pacijenata obolelih od COVID 19 i distribuiran organizacionim jedinicama UKCK, čime je otpočela njegova primena.

Tabela 1. Vodič za primenu lekova kod pacijenata obolelih od COVID 19 u Univerzitetском kliničkom centru Kragujevac (UKCK).

Tip pacijenta	Preporučena terapija
Pacijent dolazi od kuće, pozitivan je na SARS-CoV2, nema simptome/znake COVID 19.	Nije potrebna nikakva antivirusna, antibakterijska ili imunomodulatorna terapija.
Pacijent dolazi od kuće, pozitivan je na SARS-CoV2, ima prisutne simptome/znake COVID 19, rendgenski snimak pluća pokazuje normalan nalaz, broj leukocita nije povišen. Nivoi CRP ili prokalcitonina nisu pouzdani pokazatelji bakterijske infekcije kod pacijenata sa COVID 19.	Nije potrebna nikakva antivirusna, antibakterijska ili imunomodulatorna terapija.
Pacijent dolazi od kuće, pozitivan je na SARS-CoV2, ima prisutne simptome/znake COVID 19, ne zahteva primenu kiseonika, rendgenski snimak pluća pokazuje samo tipične promene tipa „mlečnog stakla“, bez znakova lokalizovane konsolidacije plućnog parenhima, broj leukocita nije povišen. Nivoi CRP ili prokalcitonina nisu pouzdani pokazatelji bakterijske infekcije kod pacijenata sa COVID 19.	Nije potrebna nikakva antivirusna, antibakterijska ili imunomodulatorna terapija.
Pacijent dolazi od kuće, pozitivan je na SARS-CoV2, ima prisutne simptome/znake COVID 19, zahteva primenu kiseonika samo preko maske ili nazalnog katetera, rendgenski snimak pluća pokazuje samo tipične promene tipa „mlečnog stakla“, bez znakova lokalizovane konsolidacije plućnog parenhima, broj leukocita nije povišen. Nivoi CRP ili prokalcitonina nisu pouzdani pokazatelji bakterijske infekcije kod pacijenata sa COVID-om 19.	Nije potrebna antibiotska terapija. Primeniti od antivirusne terapije REMDESIVIR, samo ukoliko od početka infekcije nije prošlo više od 7 dana, 200 mg prvog dana u jednoj i. v. infuziji, a zatim 100 mg jednom dnevno, 5 dana. Primeniti DEKSAMETAZON, 6 mg oralno ili i. v. jednom dnevno, 10 dana
Pacijent dolazi od kuće, pozitivan je na SARS-CoV2, ima prisutne simptome/znake COVID 19, zahteva primenu kiseonika samo preko maske ili nazalnog katetera, rendgenski snimak pluća pokazuje znake konsolidacije plućnog parenhima za koje se ne može sa sigurnošću smatrati da potiču samo od COVID 19, broj leukocita je normalan ili povišen, prisutni su klinički znaci koji ukazuju na bakterijsku infekciju (gnojav ispljuvak). Nivoi CRP ili prokalcitonina nisu pouzdani pokazatelji bakterijske infekcije kod pacijenata sa COVID 19.	Primeniti od antivirusne terapije REMDESIVIR, samo ukoliko od početka infekcije nije prošlo više od 7 dana, 200 mg prvog dana u jednoj i. v. infuziji, a zatim 100 mg jednom dnevno, 5 dana. Primeniti DEKSAMETAZON, 6 mg oralno ili i. v. jednom dnevno, 10 dana Primeniti DOKSICIKLIN oralno, ili KLARITROMICIN oralno ili LEVOFLOKSACIN oralno ili parenteralno.
Pacijent dolazi od kuće, pozitivan je na SARS-CoV2, ima prisutne simptome/znake COVID 19, zahteva invazivnu ili neinvazivnu mehaničku ventilaciju, rendgenski snimak pluća pokazuje znake konsolidacije plućnog parenhima za koje se ne može sa sigurnošću smatrati da potiču samo od COVID 19, broj leukocita je normalan ili povišen.	Primeniti od antivirusne terapije REMDESIVIR, samo ukoliko od početka infekcije nije prošlo više od 7 dana, 200 mg prvog dana u jednoj i. v. infuziji, a zatim 100 mg jednom dnevno, 5 dana. Primeniti DEKSAMETAZON, 6 mg oralno ili i. v. jednom dnevno, 10 dana Primeniti LEVOFLOKSACIN oralno ili parenteralno, PLUS CEFTAZIDIM ili CEFEPIM.
Pacijent je pozitivan na SARS-CoV2, postoji kliničko pogoršanje, nastalo nakon najmanje tri dana provedena u bolnici (postoji mogućnost bolničke pneumonije), zahteva primenu kiseonika samo preko maske ili nazalnog katetera, rendgenski snimak pluća pokazuje znake konsolidacije plućnog parenhima za koje se ne može sa sigurnošću smatrati da potiču samo od COVID 19, broj leukocita je normalan ili povišen.	Primeniti od antivirusne terapije REMDESIVIR, samo ukoliko od početka infekcije nije prošlo više od 7 dana, 200 mg prvog dana u jednoj i. v. infuziji, a zatim 100 mg jednom dnevno, 5 dana. Primeniti DEKSAMETAZON, 6 mg oralno ili i. v. jednom dnevno, 10 dana Primeniti PIPERACILIN SA TAZOBAKTAMOM, ili MEROPENEM ili IMPENEM u prvoj liniji; ukoliko klinički odgovor izostane nakon 48 časova, dodati VANKOMICIN.

<p>Pacijent je pozitivan na SARS-CoV2, postoji kliničko pogoršanje koje je nastalo nakon najmanje tri dana provedena u bolnici (postoji mogućnost bolničke pneumonije ili pneumonije povezane sa veštačkom ventilacijom), zahteva neinvazivnu ili invazivnu mehaničku ventilaciju, rendgenski snimak pluća pokazuje znake konsolidacije plućnog parenhima za koje se ne može sa sigurnošću smatrati da potiču samo od COVID 19, broj leukocita je normalan ili povišen.</p>	<p>Primeniti od antivirusne terapije REMDESIVIR, samo ukoliko od početka infekcije nije prošlo više od 7 dana, 200 mg prvog dana u jednoj i. v. infuziji, a zatim 100 mg jednom dnevno, 5 dana. Primeniti DEKSAMETAZON, 6 mg oralno ili i. v. jednom dnevno, 10 dana Primeniti PIPERACILIN SA TAZOBAKTAMOM, ili MEROPENEM ili IMIPENEM, PLUS VANKOMICIN; ukoliko klinički odgovor izostane nakon 48 časova, dodati KOLISTIN i. v. infuzija ili CEFTOLOZAN SA TAZOBAKTAMOM, ili CEFTAZIDIM SA AVIBAKTAMOM.</p>
<p>Svi tipovi pacijenata obolelih od COVID 19</p>	<p>Profilaksa i terapija duboke venske tromboze ne razlikuje se kod pacijenata sa COVID 19 i ostalih bolničkih pacijenata. Vitamini C i D, alfa lipoična kiselina nemaju efekta na COVID 19 i ne treba ih davati van odobrenih indikacija. Nesteroidne antiinflamatorne lekove koristiti kod pacijenata sa COVID 19 kao i kod ostalih pacijenata. Hroničnu terapiju ACE inhibitorima ili statinima nastaviti kod pacijenata sa COVID 19. Sve antivirusne i imunomodulatorne lekove koji nisu navedeni u ovom vodiču, a za koje postoje pojedinačne studije koje sugerišu postojanje izvesnog efekta na COVID 19, NE primenjivati kod pacijenata sa COVID 19 u UKCK van okvira odobrenih kliničkih studija.</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Vodiči korišćeni za izradu lokalnog vodiča UKCK za primenu lekova kod pacijenata obolelih od COVID 19 1. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. Dostupno na https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/. Poslednji put posećeno: 20. 11. 2020. godine. 2. Bhimraj A, Morgan RL, Shumaker AH, Lavergne V, Baden L, Chi-Chung Cheng V, et al. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19. Publikovano od strane IDSA, 11. 4. 2020. godine. Poslednji put ažurirano 18. 11. 2020. godine. Dostupno na: https://www.idsociety.org/COVID19guidelines. Poslednji put posećeno: 20. 11. 2020. godine 3. COVID-19 rapid guideline: antibiotics for pneumonia in adults in hospital. NICE guideline [NG173]. Datum publikovanja: 1. 5. 2020. godine. Poslednji put ažurirano: 9. 10. 2020. godine. Dostupno na: https://www.nice.org.uk/guidance/ng173/resources/covid19-rapid-guideline-antibiotics-for-pneumonia-in-adults-in-hospital-pdf-66141959536069 4. Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, Muscedere J, Sweeney DA, Palmer LB, et al. Management of adults with hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: 2016 clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. <i>Clinical Infectious Diseases</i>. 2016;63(5): e61–111. 5. Sucher A, Knutsen S, Falor C, Mahin T. Updated Clinical Practice Guidelines for Community-Acquired Pneumonia. <i>US Pharm</i>. 2020; 45(4): 16–20. 	

Tekst vodiča za primenu lekova kod pacijenata sa COVID 19 u UKCK prikazan je u Tabeli 1. Čitaoci treba da imaju na umu da ovaj vodič, kao ni ostali vodiči kliničke prakse, nije apsolutno obavezujući dokument. Lekari imaju pravo da u terapiji odstupe od vodiča ukoliko za to postoji opravdan razlog, ali su u obavezi da odstupanje obrazlože i podupru validnim dokazima iz kliničkih ispitivanja.

ZAKLJUČAK

Lokalni vodič za primenu lekova kod pacijenata obolelih od COVID 19 izrađen je i usvojen u kratkom

vremenskom roku, primarno zbog potrebe da se hitno primeni. Kratak rok izrade vodiča zahtevao je pretragu i analizu samo najvišeg stepena sinteze dokaza iz medicinske literature, odnosno prethodnih vodiča izrađenih po standardnoj metodologiji, koja garantuje validnost preporuka. S obzirom na veliki broj kliničkih studija sa antivirusnim, antibakterijskim i imunomodulatornim lekovima kod pacijenata sa COVID 19 koje su u toku, revizija ovog vodiča je planirana u relativno kratkom roku, nakon šest meseci od datuma usvajanja.

LITERATURA

1. Smith AA, Akerson J, Danahey J, Dinh TNM, Porter PS Jr. COVID-19 drive-through testing survey: measuring the burden on healthcare workers. *J Am Coll Emerg Physicians Open* 2020; Oct 15:10.1002/emp2.12286. (doi: 10.1002/emp2.12286.2).
2. Wang B, Lai J, Yan X, Jin F, Yi B, An C, et al. COVID-19 Clinical trials registered worldwide for drug intervention: an overview and characteristic analysis. *Drug Des Devel Ther* 2020; 14: 5097108.
3. Varshneya M, Irurzun-Arana I, Campana C, Dariolli R, Gutierrez A, Pullinger TK, et al. Investigational treatments for COVID-19 may increase ventricular arrhythmia risk through drug interactions. *CPT Pharmacomet Syst Pharmac* 2020; Nov 17. (doi: 10.1002/psp4.125734).
4. Takla M, Jeevaratnam K. Chloroquine, hydroxychloroquine, and COVID-19: systematic review and narrative synthesis of efficacy and safety. *Saudi Pharm J* 2020; Nov 13. (doi: 10.1016/j.jsps.2020.11.003).
5. Bhimraj A, Morgan RL, Shumaker AH, Lavergne V, Baden L, Cheng VC-C, et al. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the treatment and management of patients with COVID-19. *Clin Infect Dis* 2020; Apr 27: ciaa478. (doi: 10.1093/cid/ciaa478).
6. COVID-19 rapid guideline: antibiotics for pneumonia in adults in hospital. NICE guideline [NG173]. London: National Institute for Health and Care Excellence, 2020. (<https://www.nice.org.uk/guidance/ng173/resources/covid19-rapid-guideline-antibiotics-for-pneumonia-in-adults-in-hospital-pdf-66141959536069>).
7. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) treatment guidelines. Bethesda: National Institutes of Health, 2020. (<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>).
8. Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, et al. Management of adults with hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: 2016 clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clin Inf Dis* 2016; 63: e61-111.
9. Janković SM. Antiviral therapy of COVID-19. *Scr Med* 2020; 51: 131-3.
10. Korona virus COVID-19. Beograd: Ministarstvo zdravlja Republike Srbije, Institut za javno zdravlje Srbije „Dr Milan Jovanović Batut“, 2020. (<https://covid19.rs/>).
11. Vaughn VM, Gandhi T, Petty LA, et al. Empiric antibacterial therapy and community-onset bacterial co-infection in patients hospitalized with COVID-19: a multi-hospital cohort study. *Clin Infect Dis* 2020; Aug 21: ciaa1239. (doi: 10.1093/cid/ciaa1239).
12. American Academy of Family Physicians. Clinical practice guideline manual. Leawood: American Academy of Family Physicians, 2020. (<https://www.aafp.org/family-physician/patient-care/clinical-recommendations/cpg-manual.html>).