

Preporuke Klinike za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ u Zagrebu i Hrvatskog društva za infektivne bolesti HLZ-a za etiološko/antivirusno liječenje oboljelih od COVID-19

COVID-19 je bolest uzrokovana novootkrivenim koronavirusom (SARS-CoV-2), po prvi puta prepoznata u prosincu 2019. godine u Kini. Ova bolest se tijekom nekoliko mjeseci proširila na sve kontinente i predstavlja izazov za zdravstvene sustave gotovo svih zemalja svijeta. Osobito veliki broj zaraženih, kao i teških oblika bolesti te smrtnih ishoda, bilježi se u susjednoj Italiji.

Ovim dokumentom želimo medicinskoj javnosti u Republici Hrvatskoj dati osnovne upute za etiološko liječenje bolesti COVID-19.

Bolest uzrokovana virusom SARS-CoV-2 u većine bolesnika ima blagi ili srednje teški oblik, no u 15-20% slučajeva razvijaju se teški oblici, a oko 5% oboljelih zahtijeva mjere intenzivnog liječenja. Prema dostupnim podacima, letalitet u općoj populaciji iznosi oko 0,5-4%, ali je u rizičnim skupinama i veći. Liječenje se za sada temelji na simptomatskim i suportivnim mjerama te mjerama intenzivnog liječenja za teško oboljele. Istraživanja o pokušajima etiološkog liječenja COVID-19 su malobrojna te za sada ne postoje dokazi o učinkovitom antivirusnom liječenju utemeljeni na randomiziranim kontroliranim kliničkim pokusima. No, prema prvim do sada objavljenim iskustvima, pokazalo se da u pojedinih skupina bolesnika neki lijekovi pokazuju određeno pozitivno djelovanje, iako za sada nisu odobreni za primjenu za COVID-19 te se radi o nelicenciranoj primjeni istih. Međutim, smatramo da je zbog mogućih teških oblika bolesti i smrtnog ishoda opravdano pokušati primijeniti jedan od antivirusnih oblika liječenja COVID-19 na temelju dosadašnjih saznanja i rezultata objavljenih istraživanja.

Ove preporuke će se po potrebi mijenjati i nadopunjavati prema dostupnosti novih informacija o učinkovitosti i sigurnosti pojedinih oblika liječenja.

Prema ovim preporukama, odluka o vrsti liječenja temelji se na procjeni kliničara o težini bolesti te trenutno dostupnim lijekovima u Republici Hrvatskoj, a uz suglasnost nadležnog bolničkog povjerenstva za lijekove.

1. Bolesnici bez čimbenika rizika¹ i/ili s blagim oblicima bolesti²:

- provoditi samo simptomatsko liječenje;

2. Bolesnici s čimbenicima rizika¹ i/ili teškim oblicima bolesti (ili se prema kliničkoj procjeni očekuje teška bolest)²:

- hidroklorokin 2x400mg prvi dan, potom 2x200mg kroz 4 dana (ukupno 5 dana), ili
- klorokin fosfat 1x1500 mg (900 mg baze) za kritično oboljele i 1000 mg (600 mg baze) za ostale kroz 5 dana, ili
- lopinavir/ritonavir 2x2 tablete (a 200/50 mg) (doza za djecu TM 7–15 kg: 12 mg/kg; TM 15–40 kg: 10 mg/kg; TM >40 kg: kao odrasli) kroz 10 dana, ili u slučaju dostupnosti
- remdesivir (1. dan 200 mg i.v. jednokratno, potom 100 mg i.v. dnevno) kroz 10 dana.

3. Teški oblici² koji zahtijevaju liječenje u JIL-u:

- uz gore navedene oblike liječenja primjenjivati sve dostupne mogućnosti intenzivnog liječenja, a po potrebi i dodatne mjere ukoliko se pokažu opravdanima (kombinirano liječenje, imunomodulacijska terapija i sl.).

Dosadašnji podaci pokazuju da djeca čine mali udio oboljelih od COVID-19 i da je u djece bolest u pravilu blažeg tijeka nego u odraslih. Posljedično su podaci o etiološkom liječenju COVID-19 u djece oskudni i bez zaključka o učinkovitosti terapije. Stoga smatramo da u djece oboljele od COVID-19 etiološka terapija dolazi u obzir samo u slučaju teške bolesti (teške pneumonije, ARDS-a).

Niti jedna od gore navedenih terapijskih opcija nije jasno dokazano učinkovita niti ima prednosti pred drugima ili u odnosu na potporno liječenje u smislu djelotvornosti.

Pri odluci o odabiru najbolje terapijske opcije nužno je uzeti u obzir moguće kontraindikacije u primjeni, nuspojave navedenih lijekova i interakcije koje oni mogu imati s drugim primjenjenim lijekovima, kao iev. potrebu korekcije doze lijeka ovisno o zatajenju pojedinih organa i organskih sustava.

U slučaju kliničke sumnje ili dokazane koinfekcije (influenca, bakterijska infekcija) ovom obliku liječenja dodaju se i drugi antivirusni/antibakterijski lijekovi. Primjena oseltamivira indicirana je samo u slučaju istovremeno dokazane infekcije virusom influence.

Za sada nema dokaza niti indikacije za istovremenu primjenu dva i više lijekova (kombinacije) za liječenje COVID-19.

¹Čimbenici rizika za teški oblik COVID-19 smatraju se:

- životna dob > 60 godina,
- komorbiditeti (dijabetes, kardiovaskularna bolest, arterijska hipertenzija, kronična plućna bolest, maligna bolest, imunodeficijencija).

²Procjena težine bolesti (modificirano prema ref. 1):

Klinički oblik bolesti	Definicija
Blagi oblik bolesti (bez komplikacija)	Bolesnici sa simptomima nekomplikirane infekcije gornjeg dišnog sustava, sa simptomima vrućice, opće slabosti, glavobolje, mialgija, grlobolje, hunjavice, kašlja. Starije osobe i imunokompromitirani mogu imati atipičnu kliničku sliku. Ovi bolesnici nemaju znakove dehidracije, sepse i/ili otežanog disanja (nedostatka zraka).
Blaga pneumonija	Bolesnici s težim oblicima bolesti, uključujući pneumoniju, ali bez kriterija za tešku pneumoniju (vidi dolje). Djeca: kašalj ili dispneja + tahipneja, bez kriterija za tešku pneumoniju.
Teška pneumonija	Adolescenti i odrasli: vrućica ili sumnja na infekciju dišnog sustava, uz prisutan jedan od znakova: frekvencija disanja >30 udisaja/min, respiratorna insuficijencija, ili SpO ₂ <90% na sobnom zraku. Djeca: kašalj ili dispneja, uz prisutan jedan od znakova: centralna cijanoza ili SpO ₂ <90%; izražena dispneja; znakovi teže poremećenog općega stanja (neadekvatni peroralni unos, kvantitativni poremećaj svijesti, konvulzije).

Literatura:

1. WHO [Internet]. Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (nCoV) infection is suspected – Interim guidance. [cited 2020 Jan 28]. Available from: [https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected](https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected)
2. Lu H. Drug treatment options for the 2019-new coronavirus (2019-nCoV). Biosci Trends. 2020. Epub ahead of print. doi: 10.5582/bst.2020.01020 [cited 2020 Feb 20]. Available from: https://www.jstage.jst.go.jp/article/bst/advpub/0/advpub_2020.01020/pdf/-char/en
3. Zhang L, Liu Y. Potential interventions for novel coronavirus in China: a systematic review. J Med Virol. 2020. Epub ahead of print. doi: 10.1002/jmv.25707 [cited 2020 Feb 18]. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/jmv.25707>
4. Gao J, Tian Z, Yang X. Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. BioSci Trends. 2020; <https://doi.org/10.5582/bst.2020.01047>
5. Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. Cell Research. 2020 Feb 4; <https://doi.org/10.1038/s41422-020-0282-0>
6. Yao X, Ye F, Zhang M, et al. 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). Clinical Infectious Diseases, ciaa237, <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa237> Available from: <https://academic.oup.com/cid/advance-article/doi/10.1093/cid/ciaa237/5801998?rss=1>
7. Chen ZM, Fu JF, Shu Q, et al. Diagnosis and treatment recommendations for pediatric respiratory infection caused by the 2019 novel coronavirus. World J Pediatr. 2020 Feb 5. doi: 10.1007/s12519-020-00345-5.

