

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

Preporuke sastavili (abecednim redom):

Balenović Krpan A., Begovac J., Čivljak R., Dušek D., Kosanović M., Kutleša M., Lukas D., Markotić A., Puljiz I., Roglić S., Santini M., Tešović G., Vince A., Vukelić D., Zember S.

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 pojedinim 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:

- hidroksiklorokin 2x400 mg p.o. prvi dan, potom 2x200 mg p.o. kroz 4 dana (ukupno 5 dana), ili
- klorokin fosfat 1x1500 mg p.o. (900 mg baze) za kritično oboljele i 1000 mg p.o. (600 mg baze) za ostale kroz 5 dana, ili
- lopinavir/ritonavir 2x2 tablete (a 200/50 mg p.o.) (doza za djecu TM 7–15 kg: 12/3 mg/kg; TM 15–40 kg: 10/2,5 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) kada se može primijeniti lopinavir/ritonavir.

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.