

PROTOKOL ZA LEČENJE PACIJENATA SA COVID-19



Bolesnici bez komorbiditeta i sa blagim oblikom infekcije (hospitalizovani pacijenti sa $pO_2 > 94\%$ i bez radioloških znakova pneumonije)



Simptomatska terapija, izolacija
Th anosmije: **vitamin A** kapi za nos 2x2 kapi, **alfa lipoinna kiselina** tbl. 1x200mg, **alfakalcidol** tbl. (Alpha D3) 1x2 mcg (MOŽE I NE MORA)

U uslovima trenutne dostupnosti lekova kod svih bolesnika koji imaju i najmanje znake oštećenja pluća započeti lečenje 1+3, kada antivirusni lekovi budu dostupni uključiti i opciju 2 po donjoj preporuci.

1.

Hidroksihlorokin tbl. 2x400 mg p.o. prvi dan (2x600mg ukoliko pacijent ima nazogastričnu sondu), zatim 400 mg p.o. još 7 dana, u zavisnosti od kliničke slike.
**Pedijatrijske doze:* početna doza 2x 6.5 mg/kg (max 400 mg) prvi dan, zatim 2x3.5 mg/kg na dan (max. 200 mg) 4 dana

ILI

Hlorokin fosfat tbl. 2x500mg p.o. 7 dana, u zavisnosti od kliničke slike
**Kod TM<50kg, doza 2x500mg p.o. prva dva dana lečenja, zatim 1x500mg p.o. Do 7 dana*

ILI

Svi bolesnici dobijaju kombinaciju **1+3**, dok se kod bolesnika sa komorbiditetima i/ili starijim od 60 godina i/ili teškim oblikom infekcije koja podrazumeva obimniju pneumoniju (ili se prema kliničkoj slici procenjuje/očekuje teška forma bolesti) dobijaju kombinovanu terapiju **1+2+3**



2.

Lopinavir/ritonavir tbl. 2x 400/100 mg p.o. 10 dana
U USLOVIMA NEDOVOLJNE KOLIČINE LEKA NA SVETSKOM TRŽIŠTU DAVATI SAMO TRUDNICAMA (OBZIROM DA JE OD NJIH HLOROKIN/HIDROKSIHLOROKIN KONTRAINDIKOVAN)

ILI

Remdesevir tbl. 200 mg i.v. prvi dan, zatim 100 mg i.v./dan još 9 dana

ILI

Favipiravir tbl. 1600 mg p.o. prvi dan, zatim 2x600mg p.o. još 5 dana

+

3.

Alfakalcidol tbl. (Alpha D3) 1x2 mcg p.o. uz 2 gr Vitamina C i.v. (ako nema bubrežnih smetnji)

U bolesnika sa teškim oblikom infekcije koja zahteva lečenje u JIN moguće je primeniti sve dostupne mere intenzivnog lečenja (kombinovano lečenje, imunomodulatore i sl.).



ARDS: razmotriti uvođenje kortikosteroida kod pacijenata koji imaju ARDS srednje i teške kategorije (PaO_2/FiO_2 manji od 200) i kod pacijenata koji imaju ARDS i šok. Metilprednizolon 60 mg jedanput dnevno sa kasnijim teperingom (smanjivanjem doze) za 20 mg na drugi dan. Ukupno davanje kortikosteroida ne treba biti duže od 7 dana. (uz saglasnost intenziviste)
**Citokinska oluja* (pogoršanje opšteg stanja, visok nivo IL-6, skok vrednost fibrinogena, D-dimera i CRP-a: razmotriti th Tocilizumab-om 8 mg/kg i.v. podeljeno u dve doze (maks. do 800 mg po dozi)

Napomene:

*** Ni jedna od navedenih terapijskih opcija nema valjanu potvrdu efikasnosti u randomiziranim kliničkim studijama, niti ima prednosti u odnosu jedna na drugu, a ni u odnosu na suportativno lečenje. Pri izboru terapije neophodno je uzeti u obzir moguće kontraindikacije, neželjena dejstva i interakcije, kao i eventualnu potrebu za korekcijom doze leka zavisno od stadijuma oštećenja bubrega i jetre.**

* Iskustvo drugih centara je pokazalo da je terapiju neophodno započeti u ranoj fazi bolesti; započinjanje terapije u kasnim fazama bolesti nije imalo pozitivan ishod.

* Kriterijumi za započinjanje terapije po shemi: potvrđeno prisustvo Covid-19 PCR testom i hospitalizacija.

* Pacijenti sa povišenim rizikom su stariji od 60 godina, kao i pacijenti sa komorbiditetima: dijabetes, kardiovaskularna oboljenja, arterijska hipertenzija, hronična bolest plućna, maligniteti i imunodeficijencija.

Pre započinjanja terapije potrebno je proveriti potencijalne interakcije između lekova za lečenje Covid-19 i propisane terapije (<http://covid19-druginteractions.org/>).

* Hidroksihlorokin je bezbednija opcija od hlorokina, sa manje neželjenih dejstava.

* Kontraindikacije za primenu hidroksihlorokina: dekompenzovana srčana bolest, miokarditis, aritmija, produženi QT interval (> 500 msec)

* Kontraindikacije za primenu remdesevira: multi-organska disfunkcija, povišen nivo ALT-a više od 5x od gornje granice ref. vrednosti, klirens kreatinina <30 mL/min, dijaliza, korišćenje druge antivirusne terapije

* Kod pacijenata na terapiji hidroksihlorokinom/hlorokinom potrebno je pratiti serumski nivo Ca²⁺ i EKG

* U slučaju kliničke sumnje ili dokazane bakterijske superinfekcije ovom protokolu lečenja dodaju se i antibakterijski lekovi, po principu racionalne primene. Zbog rizika za nastanak produženja QTc intervala, ne treba da se primenjuje azitromicin u kombinaciji sa hidroksihlorokinom ili hlorokinom, a potreban je oprez i kod primene fluorohinolona, tj. neophodan je EKG monitoring.

* U toku je više kliničkih studija koje ispituju efikasnost Favipiravira kao potentne antivirusne terapije za Covid-19

* Oralni inhibitor neuraminidaze oseltamivir (75 mg na 12 h), koji se koristi u lečenju infekcije uzrokovane virusom Influenze nije pokazao terapijsku efikasnost kada je u pitanju Covid-19, međutim, zbog česte koinfekcije virusa Covid-19 i H1N1, kao i zbog slične simptomatologije, savetuje se terapija sa oseltamivirom do pristizanja negativnog nalaza na H1N1

* Svetska zdravstvena organizacija (WHO) je zvanično odobrila korišćenje nesteroidnih antiinflamatornih lekove u toku infekcije sa Covid-19

* Pacijent se smatra izlečenim ukoliko su dobijena 2 uzastopno negativna nalaza PCR-a u roku od 24h

Literatura

1. Chen N et al. 'Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study.' *Lancet*; 395(10223):507-513.
2. De Wit, E et al. 'Prophylactic and therapeutic remdesivir (GS-5734) treatment in the rhesus macaque model of MERS-CoV infection.' *Proceeding of the National Academy of Sciences of the United States of America*. First published February 13, 2020 <https://doi.org/10.1073/pnas.1922083117>.
3. Lai C-C, et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): The epidemic and the challenges. *Int J Antimicrob Agents* 2020; In press. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105924>
4. Liverpool COVID-19 Interactions." *Drug Interactions database for COVID-19 Therapeutics*. Accessed March 16, 2020. <https://www.covid19-druginteractions.org/>.
5. Multicenter collaboration group of Department of Science and Technology of Guangdong Province and Health Commission of Guangdong Province for chloroquine in the treatment of novel coronavirus pneumonia. [Expert consensus on chloroquine phosphate for the treatment of novel coronavirus pneumonia]. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi* 2020; 43:E019.
6. Sheahan TP et al. 'Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV.' *Nature Communications* 11, 222 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41467-019-13940-6>.
7. Wang M, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Research* 2020;30:269-271.
8. WHO Clinical Management of Severe Acute Respiratory Infection when Novel Coronavirus (2019 – nCoV) Infection is suspected. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-guidance-management-patients.html>
9. 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*. Published February 24, 2020.
10. Xueting Y, 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). *Clin Infect Dis*. 2020. Doi: 10/1093/cid/ciaa237.
11. Young BE, Ong SWX, Kalimuddin S, et al. Epidemiologic Features and Clinical Course of Patients Infected with SARS-CoV-2 in Singapore. *JAMA*. Published online March 16, 2020. doi:10.1001/jama.2020.3204 (<https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2762688>).
12. WHO Clinical Management of Severe Acute Respiratory Infection when Novel Coronavirus (2019 – nCoV) Infection is suspected.
13. Multicenter collaboration group of uDepartment of Science and Technology of Guangdong Province and Health Commission of Guangdong Province for chloroquine in the treatment of novel coronavirus pneumonia. [Expert consensus on chloroquine phosphate for the treatment of novel coronavirus pneumonia]. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi* 2020; 43:E019.
14. Colson P, Rolan JM, Lagier JC, Brouqui, Raoult D. Chloroquine and hydroxychloroquine as available weapons to fight COVID-19. *Int J Antimicrob Agent* 2020 (epub ahead of print).
15. Andjelkovic Z, et al. Disease modifying and immunoregulatory effects of high or aldose 1 α (OH)D3 in rheumatoid arthritis patients. *Clin Exp Rheumatol* 1999, 17(4), 59-6.
16. Cutolo M, Pizzorni C, Sulli A. Vitamin D endocrine system involvement in autoimmune rheumatic diseases. *Autoimmun Rev*, 2011; 11, 84-7.

Tim koji je učestvovao u izradi: Goran Stevanović, Vesna Turkulov, Jovan Matijašević, Branko Milošević, Ivana Milošević, Olgica Gajović, Nebojša Lađević, Marina Đorđević, Branko Barać, Miloš Korać, Jovan Ranin, Mijomir Pelemiš, Ljiljana Bukarica, Gordana Dragović, Aleksandra Barać