



Protokoli liječenja COVID-a starijih od 16 godina

COVID-19 je bolest uzrokovana novootkrivenim koronavirusom (SARS-CoV-2), prvi puta prepoznata u decembru 2019. godine u Kini. Bolest se tokom nekoliko mjeseciproširila na sve kontinente i predstavlja izazov za zdravstvene sistem gotovo svih zemalja svijeta.

Ovim dokumentom želimo medicinskoj javnosti u Crnoj Gori dati osnovna uputstva za etiološko liječenje bolesti COVID-19.

Bolest uzrokovana virusom SARS-CoV-2 kod većine bolesnika ima blagi ili srednje teški oblik, ali u 15- 20% slučajeva razvijaju se teški oblici, a kod oko 5% oboljelih zahtijeva mjere intenzivnog liječenja. Prema dostupnim podacima, letalitet u opštoj populaciji iznosi oko 0,5-4%, procenat je veći u u rizičnim grupama .

Liječenje se za sada zasniva 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 efikasnom antivirusnom liječenju utemeljena na randomiziranim kontrolisanim kliničkim studijama.

Asimptomatski pacijenti ne zahtjevaju terapiju.

Pacijenti sa lakšim respiratornim tegobama ne zahtjevaju antivirusnu terapiju. Ordinirati simptomatsku i vitaminsku terapiju: hidracija, antipiretici, Vitamin C 1g, sol 0,9% NaCl u obje nosnice.

Srednje teški pacijenti se mogu podijeliti u dvije grupe.

Grupa A koji se klinički prezentuju: tjelesnom temperaturom ($>37,5^{\circ}\text{C}$), kašaljem, bez dispneje, a podrazumjeva:

- 1) pacijente sa blagim i umjerenim respiratornim tegobama bez RTG znakova upale pluća, a koji su stari >70 godina i/ili sa prisustvom komorbiditeta
- 2) pacijente sa blagim i umjerenim respiratornim tegobama sa RTG znacima blage upale pluća ($\text{sO}_2 > 93\%$) , a koji su stari <70 godina i bez prisustva komorbiditeta

Od antivirusnih ljekova u ovom slučaju se ordinira Hlorokin fosfat 1x1000 mg (600 mg baze) do 7 dana ili Hidroksihlorokvin sulfat 2x400 mg prvi dan, potom 2x200 mg naredna 6 dana (ukupno 7).

Grupa B koja se klinički prezentuje: tjelesnom temperaturom ($>37,5^{\circ}\text{C}$), kašljem, sa umjereno teškim znacima dispneje, a podrazumjeva:

- 1) pacijente sa umjerenim respiratornim tegobama i nalazom umjerene i teške pneumonije na RTG pluća ($\text{sO}_2 < 93\%$)
- 2) pacijente sa umjerenim respiratornim tegobama sa RTG znacima blage upale pluća koji su stariji od 70 godina i/ili sa prisustvom komorbiditeta

Od antivirusnih lijekova u ovom slučaju se ordinira kombinacija:

- Lopinavir/ritonavir, 200/50mg, 2x2 dnevno (trajanje liječenja određuje se prema kliničkom toku bolesti)
- Hidroksihlorokvin sulfat 2x400 mg prvi dan, potom 2x200 mg naredna 6 dana (ukupno 7) Ili Hlorokin fosfat 1x1000 mg (600 mg baze) do 7 dana ili
- Favipiravir, 1600 mg p.o. prvi dan, zatim 2x600mg p.o. još 5 dana

Pacijenti sa teškim respiratornim tegobama se prezentuju ARDS-om i respiratorna insuficijencijom, adinamijom, multiorganskom disfunkcijom, opštom hemodinamskom insuficijencijom. Neophodno je razmotriti hitnu potrebu za reanimacijom i transport u jedinicu intenzivne njege.

Od antivirusnih lijekove u terapiji ovih pacijenata se koristi sledeća kombinacijakombinacija:

- Hidroksihlorokvin sulfat 2x400 mg prvi dan, potom 2x200 mg naredna 6 dana (ukupno 7) Ili Hlorokin fosfat 1500 mg (900 mg baze) tokom 7 dana,
- Lopinavir/ritonavir, 200/50mg, 2x2 dnevno (trajanje liječenja određuje se prema kliničkom toku bolesti) ili
- Favipiravir, 1600 mg p.o. prvi dan, zatim 2x600mg p.o. još 5 dana
- Remdesivir prvog dana 200 mg/dan u jednoj dozi, a zatim doza održavanja od 100 mg/dan do 14 dana liječenja

Kod ovih pacijenata se u slučaju potrebe može uključiti Tocilizumab 400mg za TT 50-60kg, 600mg za 60-85kg, 800mg za $>85\text{kg}$ iv. (20mg/ml), zbog modifikacije imunološkog toka upalnog procesa.

Težina bolesti	Klinička prezentacija tegoba	Respiratorna podrška	Antivirusna terapija
Odsustvo tegoba (asimptomatska bolest)		Nije potrebna	Nije potrebna
Lakše respiratorne tegobe	Temperatura (>37,5°C), kašalj, bez dispneje	Nije potrebna	Nije potrebna, ordinirati simptomatsku terapiju (hidracija, antipiretici, Vitamin C 1g, sol 0,9% NaCl u obje nosnice)
Blage i umjerene respiratorne tegobe bez RTG znakova upale pluća za pacijente >70 godina i/ili sa prisustvom komorbiditeta Blage i umjerene respiratorne tegobe sa RTG znacima blage upale pluća (sO₂>93%) za pacijente <70 godina i bez prisustva komorbiditeta (PROCJENA ORDINARIJUSA)	Temperatura (>37,5°C), kašalj, bez dispneje	Simptomatska terapija (th sa O ₂)	Hlorokin fosfat 1x1000 mg (600 mg baze) do 7 dana ili Hidroksihlorokvin sulfat 2x400 mg prvi dan, potom 2x200 mg naredna 6 dana (ukupno 7)
Umjerene respiratorne tegobe i nalaz umjerene i teške pneumonije na RTG pluća (sO₂<93%) Umjerene respiratorne tegobe sa RTG znacima blage upale pluća za pacijente > 70 godina i sa prisustvom komorbiditeta (PROCJENA ORDINARIJUSA)	Temperatura (>37,5°C), kašalj, sa umjereno teškim znacima dispneje	Simptomatska terapija (th sa O ₂)	Lopinavir/ritonavir , 200/50mg, 2x2 dnevno (trajanje liječenja određuje se prema kliničkom toku bolesti) + Hidroksihlorokvin sulfat 2x400 mg prvi dan, potom 2x200 mg naredna 6 dana (ukupno 7) Ili Hlorokin fosfat 1x1000 mg (600 mg baze) do 7 dana Ili Remdesivir prvog dana 200 mg/dan u jednoj dozi, a zatim doza održavanja od 100 mg/dan do 14 dana liječenja* Ili Favipiravir , 1600 mg p.o. prvi dan, zatim 2x600mg p.o. još 5 dana
Pacijent sa teškim respiratornim tegobama	ARDS i respiratorna insuficijencija, adinamija, multiorganska disfunkcija, opšta hemodinamska insuficijencija	Neophodno je razmotriti hitnu potrebu za reanimacijom i transport u jedinicu intenzivne njege	Hidroksihlorokvin sulfat 2x400 mg prvi dan, potom 2x200 mg naredna 6 dana (ukupno 7) Ili Hlorokin fosfat 1500 mg (900 mg baze) tokom 7 dana Ili Remdesivir prvog dana 200 mg/dan u jednoj dozi, a zatim doza održavanja od 100 mg/dan do 14 dana liječenja* Ili Favipiravir , 2x1600 mg p.o. prvi dan, zatim 2x600mg p.o. još 5 dana + Lopinavir/ritonavir , 200/50mg, 2x2 dnevno (trajanje liječenja određuje se prema kliničkom toku bolesti) + Tocilizumab 400mg za TT 50-60kg, 600mg za 60-85kg, 800mg za >85kg iv. (20mg/ml)**

*Lijek Remdesivir će biti dostupan u KCCG od 01.07.2020.

** Obzirom na postojanje interakcija između remdesivira i hlorokina, odluka o uključivanju ovih lijekova kod ovih pacijenata zavisi od procjene kliničara.

***Ordiniranje lijeka Tocilizumab mora biti stav stručnog kolegijuma u zavisnosti od razvoja kliničke slike

Razmotriti odgovarajuću kratkotrajnu upotrebu kortikosteroida u sledećim indikacijama:

- 1) Kod pacijenata u teškoj ili kritičnoj fazi bolesti
- 2) Kod pacijenata sa upornom visokom temperaturom
- 3) Kod pacijenata sa rapidnom progresijom Rtg nalaza na plućima
- 4) Za pacijente kod kojih je nivo IL-6 preko 5 ULN.

Inicijalne rutinske doze metilprednizolona(0,75 – 1,5 mg/kg, jednom ili dva puta dnevno) treba prepолоviti svakih 3-5 dana ukoliko se zdravstveno stanje pacijenata poboljšava, temperatura smanjuje ili se lezije na Rtg pluća značajno povlače. Po protokolima WHO se mogu koristiti i drugi kortikopreparati (deksametazon).

Razmotriti primjenu antibiotske terapije kod:

- 1) Učestalog iskašljavanja
- 2) Podizanje tjelesne temperature koje nije uzrokovano pogoršanjem primarne bolesti
- 3) Zabilježen porast leukocita i/ili neutrofila
- 4) Prokalcitonin > 5
- 5) Cirkulatornim poremećajem koji nije izazvan virusnom infekcijom, kao i druga stanja sa sumnjivo bakterijskom etiologijom.

Razmotriti primjenu antivirusne terapije u slučaju potvrđene koinfekcije virusima Influenza A i B.

Razmotriti primjenu antigljivične terapije kod:

- 1) Pacijentima na GK terapiji dužoj od 7 dana
- 2) Pacijentima sa agranulocitozom
- 3) Pacijentima koji imaju HOBP
- 4) Pacijentima sa povećanim rezultatima GM testa

Pri odluci o izboru najbolje terapijske opcijeneophodno je uzeti u obzir moguće kontraindikacije u primjeni, nuspojave navedenih lijekova i interakcije koje oni mogu imati s drugim primjenjenim lijekovima, kao i ev. potrebu korekcije doze lijeka zavisno o zatajenju pojedinih organa i organskih sistema.

Prema prvim do sada objavljenim iskustvima, pokazalo se da u pojedinim grupama 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 efikasnosti i sigurnosti pojedinih oblika liječenja. Prema ovim preporukama, odluka o vrsti liječenja temelji se na procjeni kliničara o težini bolesti, te trenutno dostupnim lijekovima.

Reference:

1. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>.
2. Huang, C. L. et al. *The Lancet* [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5) (2020).
3. Li H, Wang YM, Xu JY, Cao B. Potential antiviral therapeutics for 2019 Novel Coronavirus. *Chin J Tuberc Respir Dis.* 2020;43(0):E002.
4. Agostini ML, Andres EL, Sims AC, Graham RL, Sheahan TP, Lu X, et al. Coronavirus susceptibility to the antiviral remdesivir (gs-5734) is mediated by the viral polymerase and the proofreading exoribonuclease. *mBio.* 2018;9(2):e00221–18. <https://doi.org/10.1128/mBio.00221-18>.
5. Aguiar ACC, Murce E, Cortopassi WA, Pimentel AS, Almeida M, Barros DCS, et al. Chloroquine analogs as antimalarial candidates with potent in vitro and in vivo activity. *Int J Parasitol Drugs Drug Resist.* 2018;8(3):459–64.
6. 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 Res.* 2020. <https://doi.org/10.1038/s41422-020-0282-0> [Epub ahead of print].
7. Lim J, Jeon S, Shin HY, Kim MJ, Seong YM, Lee WJ, et al. Case of the index patient who caused tertiary transmission of COVID-19 infection in Korea: the application of lopinavir/ritonavir for the treatment of COVID-19 infected pneumonia monitored by quantitative RT-PCR. *J Korean Med Sci.* 2020;35(6):e79.
8. Chu CM, Cheng VCC, Hung IFN, et al. Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: Initial virological and clinical findings. *Thorax* 2004;59(3):252–256
9. Jin, Y., Cai,L., Cheng, Z. et al. A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia (standard version). *Military Med Res* 7, 4 (2020). <https://doi.org/10.1186/s40779-020-0233-6>
10. Tian-Tian Yao, Jian-Dan Qian, Wen-Yan Zhu , Yan Wang , Gui-Qiang Wang A systematic review of lopinavir therapy for SARS coronavirus and MERS coronavirus—A possible reference for coronavirus disease-19 treatment option <https://doi.org/10.1002/jmv.25729>