

# 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 lipoiniska kiselina** tbl. 1x200mg, **alfakalcidol** tbl. (Alpha D3) 1x2 mcg

**Hidroksihlorokin** tbl. 2x400 mg p.o. prvi dan (2x600mg ukoliko pacijent ima nazogastričnu sondu), zatim 400 mg p.o. još 5-9 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

1.

III

**Hlorokin fosfat** tbl. 2x500mg p.o. 5-10 dana, u zavisnosti od kliničke slike  
*\*Kod TM<50kg,* doza 2x500mg p.o. prva dva dana lečenja, zatim 1x500mg p.o. Do 8 dana

+

Svi bolesnici dobijaju kombinaciju **1+3**, dok se kod bolesnika sa komorbiditetima 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.

III

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

III

**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)

Bolesnici sa teškim oblikom infekcije koja zahteva lečenje u JIN

**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 800mg po dozi)

### **Napomene:**

- \* Kriterijumi za započinjanje terapije po shemi: potvrđeno prisustvo Covid-19 PCR testom i hospitalizacija
- \* Kontraindikacije za primenu hidroksihlorokina: dekompenzovana srčana bolest, miokarditis, aritmija, produženi QT interval (>500)
- \* 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
- \* Hidroksihlorokin je sigurnija opcija od hlorokina, sa manje neželjenih dejstava
- \* Kod pacijenata na terapiji hidroksihlorokinom/hlorokinom potrebno je pratiti serumski nivo Ca<sup>2+</sup> i EKG
- \* Uz navedenu terapiju savetuje se i **antibiotska terapija** zbog česte bakterijske superinfekcije virusne pneumonije (bazirano na iskustvu; ne postoje zvanične smernice za antibiotsku th u lečenju Covid-19). Može se koristiti monoterapija azitromicinom u dozi 500mg 5-7 dana u zavisnosti od kliničke slike zbog imunomodulirajućeg dejstva, ili kao kombinovana terapija makrolidom i hinolonom, ili makrolidom ili cefalosporinom.
- \* Iskustvo drugih centara je pokazalo da je terapiju neophodno započeti u ranoj fazi bolesti; započinjanje terapije u kasnim fazama bolesti nije imalo pozitivan ishod
- \* U toku je više kliničkih studija koje ispituju efikasnost Favipiravira kao potentne antivirusne terapije za Covid-19
- \* Pre započinjanja terapije potrebno je proveriti potencijalne interakcije između lekova za lečenje Covid-19 i pacijentove lične terapije (<http://covid19-druginteractions.org/>)
- \* 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 $\alpha$ (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, Aleksandra Barać