

# Медикаментозно лекување на COVID-19: актуелни сознанија и важечки препораки

Миле Босилковски, Марија Димзова,  
Костадин Попоски, Ане Петрушевска,  
Маја Марковска Илиевска, Александар Дервишов

Универзитетска Клиника за инфективни болести и фебрилни состојби. Медицински факултет Скопје

## Апстракт

Појавата на ковид-19 во пандемиски размери, следена со висок морбидитет и леталитет, насушно ја наметнува потреба за нејзино ефикасно лекување. За кратко време се спроведени бројни студии во кои се проценува ефикасноста на многу лекови кои досега наоѓале индикации во лекувањето на други болести. Доброто запознавање со патогенезата на оваа болест покажа дека, во моментов, главен тренд во лекувањето на ковид-19, покрај соодветниот кислороден надоместок се состои во примена на медикаменти кои треба да бидат адекватно применети според стадиумот, тежината на болеста, како и проценетиот ризик за нејзино прогресирање: антикоагуланси, антиинфламаторни и антивирусни агенси. Сите тие, до изнаоѓање на ефикасни Сарс-КоВ-2 антивирусни лекови и применети заедно со други процедури, претставуваат главна потпора во лекувањето на пациентите со тежок или прогресирачки облик на ковид-19. Во трудот се изнесени современите разбирања за актуелните терапевтски агенси кај пациентите со ковид-19, базирани на ставовите на респектабилните светски здравствени организации, институции и некои водечки универзитети.

## Клучни зборови:

ковид-19, дексаметазон, ремдесивир, тоцилизумаб, антибиотици.

## Вовед

Во своето едноиполгодишно постоење ковид-19 успеа целосно да го промени севкупното живеење на земјината топка и да предизвика тешки нарушувања во сите сфери на животот и општеството. Нарушувањето на здравјето и одземањето на голем број животи, глобално, се најзначајните трауми кои оваа болест ги предизвика и сè уште ги предизвикува. Кај 20% од пациентите болеста причинета од Сарс-КоВ-2 вирусот (ковид-19) изискува хоспитално лекување, а кај дел од нив е потребно лекување во единиците за интензивна нега<sup>[1,2]</sup>. Тоа, како и постоечката смртност, се најголем мотив за ефикасно справување со пандемијата, меѓу другото и преку изнаоѓање на ефикасни терапевтски интервенции кои би го намалиле морталитетот и би ги превенирале компликациите кај заболените<sup>[2,3]</sup>.

Од самиот почеток на пандемија човештвото вложува огромни напори и средства за изнаоѓање на ефективни терапевтски интервенции. Многу потенцијални терапевтски кандидати беа вклучени во стотици клинички студии. До денес, со мали исклучоци, не се најдени посакувани ефикасни лекови или медицински постапки во борбата со болеста. Од таа причина, актуелно-

то лекување на ковид-19 се заснова на стандардната симптоматска и супституциона терапија, честопати надополнета со различни биолошки и хемиски агенси коишто поседуваат недоказана терапевтска ефикасност. Голем дел од ваквите лекови и во моментов поминуваат низ бројни рандомизирани контролирани студии (РКС) што се поддржувани и будно следени од соодветни респектабилни здравствени институции и организации. Врз база на актуелните сознанија, овие здравствени организации и институции прокламираат соодветни водичи за лекување на пациентите со ковид-19, кои се подложни на живи промени, откако резултатите на најновите студии и мета анализи ќе поминат низ строга критична и компетентна рецензија<sup>[4]</sup>.

Познавањето на патогенезата на ковид-19<sup>[5,6]</sup> јасно укажува дека лековите што се користат и би се користеле во иднина, не може да бидат универзални и секогаш апликативни кај секој болен и нивната примена би требало да биде детерминирана од стадиумот на болеста, нејзината тежина како и од проценетиот ризик за нејзино прогресирање<sup>[2]</sup>. Во спротивно, нивното користење може да предизвика поголема штета од корист. Овие лекови, главно се класифицирани во неколку категории: со потенцијално антивирусно дејство, имуномодулатори, антикоагуланси и други лекови. Хендикеп во примената на некои од лековите е што покажуваат делотворност, само доколку се применат многу рано во тек на болеста, а познато е дека оваа болест, барем во почетокот, не ја навестува својата тежина и потенцијална разорност. Понатаму, дел од овие лекови се со многу висока цена, а и нивната достапност во светот е нерамномерна со оглед на глобалната побарувачка.

Цел на трудот е да ги изнесе современите разбирања за актуелните терапевтски агенси кај пациентите со ковид-19, базирани на ставовите на респектабилните светски здравствени организации, институции и некои водечки универзитети и да ги направи достапни за практична апликација на лекарите кои работат со ковид-19 кај нас.

## Материјал

Во трудот се обработени актуелните препораки за медикаментозно лекување на пациентите со ковид-19 коишто може да се најдат во терапевтските водичи на: Светска здравствена организација (WHO)<sup>[7,8]</sup>, Националниот институт за здравје на САД (NIH)<sup>[9]</sup>, Американското здружение за инфективни болести (IDSA)<sup>[10]</sup>, Здружението за критична грижа и медицина (SCCM) и Европското здружение за интензивна медицина (ESICM)<sup>[11]</sup>, Европското респираторно здружение (ERS) [3], Emcrit Project<sup>[12]</sup>, Универзитетот на Калифорнија - Сан Франциско (UCSF)<sup>[13]</sup>, Брајхам и женската болница на Универзитетот Харвард (BWH)<sup>[14]</sup>, Универзитетот на Мичиген<sup>[15]</sup>, Главната болница на Масачусетс (MGH)<sup>[16]</sup>, Министерството за здравје на Република Хрватска<sup>[17]</sup>, Сите институти за медицински науки на Индија (AIIMS)<sup>[18]</sup> и UpToDate<sup>[19]</sup>. Во трудот е споменат и дел на потенцијални лекови кои во мали студии покажале надежни или контроверзни резултати, но во отсуство на доволно убедливи докази (по однос на бројот на испитаници, нивната рандомизација,

## Стручни и научни трудови

дефинирање на цели, следење, анализирање итн.), наведените институции и организации или сугерираат да не се користат за лекување на ковид-19 (освен во клинички студии) или имаат воздржани ставови за нивната употреба.

### 1. Антиромботични лекови

Кај нехоспитализираните пациенти со ковид-19 не треба рутински да се испитуваат маркерите на коагулопатија, вклучително и Д-димерите. Кај ваквите пациенти не е индицирана тромбоза профилакса за превенирање на венски тромбоемболизам или на артериска тромбоза [7, 9, 19]. Доколку нехоспитализираните пациенти поради некаква причина примал антикоагулантна терапија од претходно, препорака е истата да биде продолжена [17]. Исто така, тромбоза профилакса се зема предвид кај селектирана категорија на нехоспитализирани пациенти кои имаат ризични фактори за тромбоза како што се претходен тромбоемболизам, неодамнешни хируршки зафати, траума или имобилизација [9, 10, 19].

Кај хоспитализираните пациенти со ковид-19 се препорачува иследување на коагулационите параметри, но нема убедливи препораки дека тие треба да се користат во носење на терапевтски одлуки [9]. Кај сите хоспитализирани пациенти со ковид-19 кои немаат друга индикација за повисоки антикоагулантни дози (суспектна или евидентна тромбоемболија и сл.) и во отсуство на контраиндикации, во превенција на тромбоемболизам се препорачуваат стандардни, а не терапевтски или интермедиерни антикоагулациони дози на хепарин или нискомолекуларен хепарин [7, 9, 17-19].

Во единиците за интензивна нега се препорачува стандардна профилакса [7, 13], со оглед дека барем засега нема податоци кои би покажале супериорност на интермедиерните наспроти стандардните профилактички дози [11], иако некои се залагаат за интермедиерни или дури и терапевтски антикоагулациони дози [14, 18, 19, 20, 21].

Пациентите со ковид-19 и потврдена или високо суспектна тромбоемболија е потребно да се лекуваат со терапевтски антикоагулантни дози [9, 17].

Нискомолекуларниот хепарин е попрепорачлив избор во однос на нефракционираните хепарин [10]. Сугерирани дози на стандардна тромбоза профилакса со еноксапарин се 40 мг на ден и 40 мг на секои 12 часа или 0.5 мг/кг на ден доколку пациентот тежи повеќе од 120 кг (максимална дневна доза 100 мг). Кај пациентите полесни од 50 кг, профилактичката доза на еноксапарин изнесува 30 мг на ден [7, 13, 14]. Вредностите на интермедиерните дози еноксапарин се 0.5 мг/кг на секои 12 часа, додека терапевтските дози изнесуваат 1 мг/кг на секои 12 часа [12].

Стандардната тромбоза профилакса треба да се применува до испуштање од болница [7, 9, 17, 19]. Исклучок се високоризични пациенти кои следните 31 до 39 денови треба да примаат ривароксабан, 10 мг дневно [7, 9, 19]. Исто така, доколку е потребна тромбоза профилакса кај нехоспитализирани пациенти, се препорачува ривароксабан 10 мг на ден во тек на 31 до 39 дена [19]. Контраиндикации за медикаментозна тромбоза профилакса се крварење и тромбозопенија пониска од 25 000/мм<sup>3</sup> [12].

Улогата на антиагрегационите лекови кај пациентите со ковид-19 сè уште се испитува, но опсервациони студии упатуваат дека примената на аспирин би можела да биде асоцирана со помал морталитет [19].

### 2. Антивирусни лекови

#### 2.1. Ремдесивир

Ремдесивирот е нуклеотиден аналог со докажана *in vitro* активност кон Сарс-КоВ-2 вирусот [19] и е одобрен од Агенцијата за храна и лекови на Америка за користење кај ковид-19 [9].

Речиси сите релевантни институции [9, 10, 11, 13, 14, 18], со исклучок на СЗО [8], ја препорачуваат употреба на ремдесивир кај ковид-19.

Ремдесивирот се препорачува кај хоспитализирани пациенти поставени на суплементарен кислород, високопроточна назална оксигенација (ХФНО) или на неинвазивна вентилација (НИВ), но не треба рутински да се применува кај пациенти на механичка вентилација (МВ), екстракорпорална мембранска оксигенација (ЕКМО) или кај пациенти кои немаат хипооксија [9, 11, 14, 15]. Некои институции ремдесивирот дополнително го препорачуваат и кај пациентите на МВ или ЕКМО [10, 13, 16]. Кај нехипоксичните пациенти со ковид-19 препораката е ремдесивир да не се администрира рутински [10, 15], но може да се земе предвид кај пациентите кои имаат висок ризик за клиничко влошување [9, 13, 16]. Идеално би било лекувањето со ремдесивир да отпочне до 72 часа од почетокот на симптомите [11], но не покасно од 10 [18] или 14 дена [15, 17].

Кај адулти, ремдесивирот се започнува со интравенска доза од 200 мг првиот ден, следено со 100 мг секој ден наредните 4-9 денови. Обично, се администрира во тек на пет дена, но доколку нема клиничко подобрување, како и кај пациентите на МВ и на ЕКМО, може да биде ординан и 10 дена [10, 12-16, 19].

Ремдесивирот може да предизвика гастроинтестинални симптоми, покачени трансминази, зголемено протромбинско време како и хиперсензитивност [9]. Тој треба да се прекине доколку вредностите на АЛТ станат 10 пати повисоки од нормалната горна граница [9, 13, 19], а не е препорачан и кај пациенти кои имаат гломеруларна филтрација помала од 30 мл/мин на 1,73 м<sup>2</sup> [19].

#### 2.2. Фавипиравир

Фавипиравир претставува инхибитор на РНА полимеразата кој се користи во лекување на грип, но е евалуиран и во неколку студии за лекување ковид-19. Овие студии се мали и методолошки ограничени и со резерва упатуваат кон некаков бенефит кај пациенти кои немаат критична болест [10, 19]. Релевантните институции практично немаат никаква препорака околу примена на фавипиравир за лекување на ковид-19.

Фавипиравир се дозира, главно, двапати по 1600 мг првиот ден и потоа двапати на ден по 600 мг следните 6 до 13 дена. Контраиндикации се хиперсензитивност, тешка бубрежна или хепатална лезија, бременост и доене [19].

#### 2.3. Конвалесцентна плазма

Конвалесцентната плазма (КП) применета како пасивна имунотерапија во лекување на ковид-19 теоретски би можела да обезбеди пасивен имунитет преку трансфер на SARS-CoV-2 специфични антитела [10, 11].

Генерално, КП е препорачана само во контекст на клинички истражувања и не би требало да се администрира за лекување или профилакса кај пациентите со ковид-19 [9, 12, 14]. Сепак, се верува дека КП би можела да покаже клинички бенефит кај индивидуи кои имаат дефицит во продукцијата на антитела [13, 19].

Исто така, се верува дека доколку воопшто постои бенефит од КП, тој би бил најизразен кај пациенти кои немаат тешка болест, но кај кои постои висок ризик за нејзино прогресирање [15, 19] доколку плазмата се даде 72 часа од започнување на симптомите и доколку содржи висок титар на неутрализирачки антитела [10, 13, 15]. Во најновата препорака на АИИМС, КП веќе не се препорачува кај ниту еден пациент со ковид-19, особено ако се поминати повеќе од седум дена [18]. Нема сознанија кои јасно би ја поддржале улогата на КП кај пациентите со тешка болест [19].

Доколку се користи, оптималното терапевтско дозирање на КП е еднократно давање на 200-500 mL [14]. Трансфузиите на КП генерално се сигурни и добро се толерираат од повеќето паци-



енти <sup>[19]</sup>. Потенцијални несакани дејства се покачена температура, алергиски реакции, акутно белодробно оштетување асоцирано со трансфузија, волуменско преоптеретување, како и потенцијалан ризик за пренесување на друга инфективна болест <sup>[12, 14]</sup>.

#### 2.4. Неутрализирачки моноклонални антитела

Комбинациите на специфични неутрализирачки хумани моноклонални Сарс-КоВ-2 антитела како бамланивимаб-етесевимаб или касиривимаб-имдевимаб со успех се користат во лекување на нехоспитализирани пациенти со лесна до средно тешка клиничка слика кај кои постои голем ризик за клиничка прогресија во тешка болест <sup>[9, 10, 13, 14]</sup>. Третманот треба да започне колку што е можно поскоро, по дијагностицирањето и најдоцна до 10 дена од почетокот на симптомите <sup>[9, 10, 15, 19]</sup>. Овие антитела не се даваат кај пациенти кои примиле КП <sup>[15]</sup>.

Лабораториските студии покажале дека комбинацијата бамланивимаб-етесевимаб е активна кон варијантата Б.1.1.7 на Сарс-КоВ-2 вирусот, но има видно намалена активност против варијантата Б.1.351 <sup>[9]</sup>. Лекувањето со комбинацијата бамланивимаб-етесевимаб е повеќе посакувано во споредба со лекувањето со касиривимаб-имдевимаб, со оглед дека постојат повеќе податоци во прилог на првата <sup>[10]</sup>.

Моноклоналните антитела се администрираат во инфузија во комбинација од 700 мг бамланивимаб и 1400 мг етесевимаб или комбинација од 1200 мг касиривимаб и 1200 мг имдевимаб <sup>[9, 10, 13, 15]</sup>. Најчести несакани дејства од оваа терапија се гадење, повраќање, пролив, вртоглавица, главоболка и чешање <sup>[14]</sup>.

Вакцинацијата против ковид-19 треба да се одложи најмалку за 90 дена по примањето на моноклонални антитела <sup>[9]</sup>.

### 3. Имуномодулаторни агенси

#### 3.1. Кортикостероиди

Иако кортикостероидите претставуваат база за лекување на хиперреактивната фаза на болеста <sup>[12]</sup>, изборот на кортикостероиден агенс, неговата оптимална доза и должина на лекување сè уште не се најдобро дефинирани <sup>[4, 22, 23]</sup>. Неколку релевантни институции како приоритет го споменуваат дексаметазонот <sup>[9-11, 16, 19]</sup>, други зборуваат генерално за кортикостероиди <sup>[3, 7, 8, 13, 14]</sup>.

Едногласна е препораката за употреба на системските кортикостероиди кај сите хоспитализирани пациенти на кои им е потребен суплементарен кислород и кислород во повисоки дози, со оглед дека кај овие категории на пациенти системските кортикостероиди покажаа бенефит во однос на морталитетот <sup>[24]</sup>.

Притоа, нивниот бенефит е поизразен кај пациентите на МВ, отколку кај оние на суплементарен кислород <sup>[16, 24]</sup>. Кај пациентите кои не се хипоксемични системските кортикостероиди не се препорачани. Кај оваа категорија на пациенти кортикостероидите дури се асоцирани со повисок морталитет <sup>[3, 8-13, 19, 24]</sup>.

Кортикостероидите покажуваат најдобар бенефит кога се применуваат после седум дена од појавата на првите симптоми <sup>[2, 16, 17, 24]</sup>. Се препорачува користење на дексаметазон венски или перорално во доза од 6 мг еднаш на ден во тек на 10 дена <sup>[9-11, 13, 14, 19]</sup> без потреба за постапно намалување на дозата <sup>[17]</sup>. Лекот може да биде прекинат и порано од 10 дена, доколку покаже брзо подобрување или доколку пројави сериозни несакани ефекти <sup>[15]</sup>.

Нема податоци дали вреди продолжување на третманот после 10 дена кај пациентите кои дотогаш немаат подобрување <sup>[16]</sup>.

Доколку дексаметазонот не е на располагање, препорачливо е да се користат други кортикостероиди во еквивалентни дози, како метилпреднизолон во дневна доза од 32 мг или преднизон 40 мг на ден <sup>[9-11, 19]</sup>.

Кај болните со потреба за високи дози на кислород (пациенти на НИВ или на МВ) или кај кои започнува експесивен инфлама-

торен одговор со прогресивно влошување на оксигенацијата, пораст на инфламаторните маркери и брзо влошување на радиолошките наоди, некои препорачуваат повисоки дози на кортикостероиди, како на пример метилпреднизолон 1-2 мг/кг интравенски или други кортикостероиди во еквивалентни дози <sup>[4, 12, 17, 18]</sup>.

Пациентите кои примаат кортикостероиди треба да бидат следени за евентуална појава на несакани дејства како хипергликемија, гастрични потешкотии, хипертензија, психотични реакции, зголемен ризик за појава на инфекции, периферни отоци и слично <sup>[15, 19]</sup>.

#### 3.2. Тоцилизумаб

Тоцилизумабот претставува блокирачко моноклонално анти-тело на рецепторот на интерлеукин 6 и се користи како терапевтски агенс кај ковид-19 <sup>[9, 10]</sup>.

Денешен став е тоцилизумаб да се користи кај пациенти кои штотуку се хоспитализирани, поставени на ХФНО, НИВ или на МВ <sup>[9, 10, 13, 14, 18, 19]</sup>. Тој би можел да се додаде и кај селектирани пациенти кај кои се јавува прогресија на хипоксемијата и зголемување на потребата за суплементарен кислород и покрај администрирањето на кортикостероиди, следено со сигнификантен пораст на маркерите на системската инфламација <sup>[3, 10, 12, 13, 17-19]</sup>. Во недостиг на лекот, приоритет би имале пациентите неодамна поставени на ХФНО, НИВ или на МВ <sup>[13, 19]</sup>. Не е препорачлива неговата употреба кај пациенти кои се на механичка вентилација подолго од 48 часа, кај пациенти на суплементарен кислород кај кои нема прогресија на хипоксијата, пациенти каде има драстично подобрување после администрирање на кислород и кортикостероиди, како и кај пациенти со мала веројатност за преживување <sup>[9, 15]</sup>. Овај лек задолжително се администрира заедно со кортикостероиди <sup>[9, 15]</sup>.

Тоцилизумабот се администрира еднакратно во доза од 4-6 мг/кг (АИИМС) или 8 мг/кг телесна тежина, до најмногу 800 мг во спора интравенска инфузија <sup>[9, 10, 12, 19]</sup>. Дозата би можела да се повтори 12 часа подоцна, доколку одговорот на првата доза е инадекватен <sup>[14]</sup>.

Тоцилизумаб треба да се избегнува при хиперсензитивност, сигнификантна имunosупресија, неконтролирани инфекции независно од ковид-19, апсолутна вредност на неутрофилите помала од 500/мм<sup>3</sup>, тромбоцитни вредности пониски од 50 000/мм<sup>3</sup>, вредности на аланин аминотрансфераза петпати повисоки од горната нормална граница, како и при покачен ризик за гастроинтестинална перфорација <sup>[9, 13, 14, 19]</sup>.

#### 3.3. Барицитиниб

Барицитиниб е Јанус киназа инхибитор кој би можел да ја намали инфламацијата кај ковид-19. Теоретски тој поседува и директна антивирусна активност <sup>[9, 10]</sup>. Препораките за рутинско користење на барицитиниб кај хоспитализираните пациенти со ковид-19 се контрадикторни, сепак поновите сознанија влеваат надеж. Условите за примена на барицитиниб зависат од достапноста на кортикостероидите, достапноста на ремдесивир и дали пациентот има потреба за суплементарен кислород.

Барицитиниб треба да се користи задолжително во комбинација со ремдесивир кај ретките пациенти кои не се на механичка вентилација, но кои имаат потреба за суплементарен кислород, ХФНО, НИВ и кај кои од некоја причина не можат да се администрираат кортикостероиди <sup>[9, 10, 19]</sup>.

Барицитиниб се администрира во доза од 4 мг еднаш на ден, орално во тек на 14 дена <sup>[10, 12, 15, 19]</sup>. Контраиндикации за негова примена не ковид-19 инфекција, значајна имуна дисфункција, апсолутен број на неутрофилите помал од 500/мм<sup>3</sup>, и бременост <sup>[12, 13]</sup>.





## Стручни и научни трудови

### 4. Други лекови

#### 4.1. Антибиотици

Со оглед дека бактериските суперинфекции не се честа карактеристика кај ковид-19<sup>[13, 19]</sup>, освен доколку пациентите не се на МВ<sup>[12]</sup>, одлуката за емпирирска примена на антибиотици треба да биде базирана на клиничка проценка за веројатност за постојане на бактериска инфекција, тежината на болеста, податоци за антимикробна осетливост, националните упатства за лекување, како и на локалната епидемиолошка ситуација<sup>[7, 25]</sup>.

Бидејќи клиничките карактеристики на ковид-19 може да наликуваат на карактеристиките кај бактериска пневмонија, емпирискиот третман за пневмонија стекната во заедницата би бил разумен доколку дијагнозата за ковид-19 сè уште е нејасна<sup>[19]</sup>. Исто така, емпириски третман за бактериска пневмонија би бил прифатлив кај пациенти со документиран ковид-19 кај кои постои клиничко сомнение за бактериска пневмонија<sup>[19]</sup>.

Кај пациентите кои немаат тешка и критична болест, повеќето ставови се против емпирирска примена на антибиотици доколку нема сомнение за бактериска инфекција<sup>[7, 12-14, 19, 25]</sup>. Кај тешко и критично болните пациенти, некои од институциите препорачуваат започнување со антибиотици и брза деескалација на терапијата, доколку не се евидентира клиничка и микробиолошка потврда на бактериска инфекција<sup>[7, 9, 11, 14, 16]</sup>. Доколку се започне со ваква терапија, би требало да се направат микробиолошки иследувања како боене по грам и култура на спутум, хемокултури, уринарен антиген како и прокалцитонин<sup>[9, 12, 19]</sup>. Траењето на емпирискиот антимикробен третман треба да биде колку е можно пократко, главно 5 - 7 дена.

Доколку треба емпириски да се користат антибиотици, се препорачува комбинација на цефтриаксон 1-2 г еднаш на ден со доксициклин 2x100 мг на ден или со азитромицин 500 мг еднаш дневно во тек на три дена или првиот ден 500 мг и следните 4 дена по 250 мг еднаш дневно<sup>[16]</sup>.

#### 4.2. Ивермектин

Податоците за користење на ивермектинот како антивирусен агенс во лекување на пациентите со ковид-19 се инадекватни. Во моментот, доминира став против користење на ивермектинот за профилакса и лекување на ковид-19, освен при клинички студии<sup>[8, 10, 14, 19]</sup>. Националниот институт за здравје, ивермектинот ниту го препорачува, ниту го оспорува за лекување на ковид-19<sup>[9]</sup>, додека AIMS, иако со малку факти, смета дека ивермектинот би можел да се користи кај пациенти со лесен ковид-19<sup>[18]</sup>.

#### 4.3. Други потенцијални лекови

Иако постојат ограничен број на главно ретроспективни опсервациони студии на малку пациенти кои укажуваат на извесни бенефити по однос на исходот кај пациентите со ковид-19 при примена на статини<sup>[16, 19]</sup>, фамотидин, колхицин<sup>[2]</sup>, флувоксамин<sup>[19]</sup>, разни витамини и минерали<sup>[9]</sup> и други препарати, генерален став е до добивање на поиздржани резултати тие да не се користат рутински во лекувањето на ковид-19, освен во клинички студии.

#### Заклучок

И покрај досегашните опсежни иследувања, малку се меди-каментите кои во моментот со доверба се користат во лекување на пациентите со ковид-19. За постигнување на добар ефект неопходно е тие да бидат адекватно администрирани во зависност од стадиумот, тежината на болеста како и од проценетиот ризик за нејзино прогресирање.

### Литература

- Leentjens J, van Haaps TF, Wessels PF, Schutgens REG, Middeldorp S. COVID-19-associated coagulopathy and antithrombotic agents-lessons after 1 year. *Lancet Haematol*. 2021:S2352-3026(21)00105-8. doi: 10.1016/S2352-3026(21)00105-8.
- Welte T, Ambrose LJ, Sibbring GC, Sheikh S, Mullerova H, Sabir I. Current evidence for COVID-19 therapies: a systematic literature review. *Eur Respir Rev*. 2021;30(159):200384. doi: 10.1183/16000617.0384-2020.
- Chalmers JD, Crichton ML, Goeminne PC, Cao B, Humbert M, Shteinberg M, et al. Management of hospitalised adults with coronavirus disease 2019 (COVID-19): a European Respiratory Society living guideline. *Eur Respir J*. 2021;57(4):2100048. doi: 10.1183/13993003.00048-2021.
- Bosilkovski M. Some aspects of COVID-19 treatment – current recommendations and our observations. *Macedonian medical review*. 2021; 75(1) во печат.
- Dhama K, Patel SK, Pathak M, Yatoo MI, Tiwari R, Malik YS, et al. An update on SARS-CoV-2/COVID-19 with particular reference to its clinical pathology, pathogenesis, immunopathology and mitigation strategies. *Travel Med Infect Dis*. 2020;37:101755. doi: 10.1016/j.tmaid.2020.101755.
- Siddiqi HK, Mehra MR. COVID-19 Illness in Native and Immunosuppressed States: A Clinical-Therapeutic Staging Proposal. *J Heart Lung Transplant*. 2020; 39: 405-7. doi: 10.1016/j.healun.2020.03.012
- World Health Organization. COVID-19 Clinical management: living guidance, 25 January 2021 WHO/2019-nCoV/clinical/2021.1
- World Health Organization. Therapeutics and COVID-19: living guideline, 31 March 2021. World Health Organization. <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-therapeutics-2021.1>
- NIH COVID-19 Treatment Guidelines. <https://files.covid19treatmentguidelines.nih.gov/guidelines/covid19treatmentguidelines.pdf> (last updated April 21, 2021).
- Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19. IDSA COVID-19 Treatment Guidelines, <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management> (last updated April 11, 2021).
- Alhazzani W, Evans L, Alshamsi F, Moller M, Ostermann M, Prescott H et al. Surviving Sepsis Campaign Guidelines on the Management of Adults With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in the ICU. First Update. *Critical Care Medicine*: January 28, 2021 - Volume Online First - Issue - doi: 10.1097/CCM.0000000000000489
- EMCrit Project. COVID 19 Complete Chapter by Josh Farkas. <https://emcrit.org/squirt/c19complete>. (updated January 17, 2021).
- UCSF Adult COVID-19 Management Guidelines V.7 3.24.21 Owner: Care Delivery Committee [https://infectioncontrol.ucsfmedicalcenter.org/sites/g/files/tkssra4681/f/Executive\\_Summary\\_UCSF\\_Adult\\_COVID\\_Inpatient\\_Management\\_Guidelines.pdf](https://infectioncontrol.ucsfmedicalcenter.org/sites/g/files/tkssra4681/f/Executive_Summary_UCSF_Adult_COVID_Inpatient_Management_Guidelines.pdf) (last updated March 24, 2021).
- Brigham and Women's hospital. COVID-19 Protocols. Therapeutics. <https://bwh.covid-protocols.org/protocols/therapeutics/> (last updated April 03, 2021).
- Michigan medicine. University of Michigan. Guidance for treatment of COVID-19 in adults and children. [http://www.med.umich.edu/asp/pdf/adult\\_guidelines/COVID-19-treatment.pdf](http://www.med.umich.edu/asp/pdf/adult_guidelines/COVID-19-treatment.pdf). (last Revised: April/2021).
- Главната болница на Масачусетс (MGH), Massachusetts General Hospital (MGH) COVID-19 Treatment Guidance. <https://www.massgeneral.org/assets/MGHpdfnews/coronavirusmass-general-COVID-19-treatment-guidance.pdf> (Version 7.1 11.12.2020).
- Ministarstvo zdravstva Republike Hrvatske. Smjernice za liječenje oboljelih od koronavirusne bolesti 2019 (COVID-19). verzija 2 od 19. studenoga 2020. [https://www.koronavirus.hr/UserDocsImages/Dokumenti/Smjernice\\_COVID\\_19\\_27\\_11\\_2020.pdf](https://www.koronavirus.hr/UserDocsImages/Dokumenti/Smjernice_COVID_19_27_11_2020.pdf)
- AIMS/ ICMR-COVID-19 National Task Force/Joint Monitoring Group (Dte.GHS) Ministry of Health & Family Welfare, Government of India Clinical Guidance For Management Of Adult Covid-19 Patients. [https://www.icmr.gov.in/pdf/covid/techdoc/COVID19\\_Management\\_Algorithm\\_22042021\\_v1.pdf](https://www.icmr.gov.in/pdf/covid/techdoc/COVID19_Management_Algorithm_22042021_v1.pdf) (last updated May 17, 2021).
- Arthur Y Kim, MD, FIDSA, Rajesh T Gandhi, MD, FIDSA. COVID-19: Management in hospitalized adults. Available from UpToDate, Waltham, MA. <https://www.uptodate.com/contents/covid-19-management-in-hospitalized-adults?> (last updated May 10, 2021).
- Langer F, Kluge S, Klamroth R, Oldenburg J. Coagulopathy in COVID-19 and its implication for safe and efficacious thromboprophylaxis. *Hamostaseologie* 2020; 40: 264-9.
- National Institute for Health and Care Excellence. COVID-19 rapid guideline: managing COVID-19. 2021. March 23. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng191> (accessed March 26, 2021).
- Lamontagne F, Agoritsas T, Macdonald H, Leo YS, Diaz J, Agarwal A, et al. A living WHO guideline on drugs for covid-19. *BMJ*. 2020;370:m3379. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.m3379>.
- Hasan SS, Capstick T, Ahmed R, et al. Mortality in COVID-19 patients with acute respiratory distress syndrome and corticosteroids use: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Respir Med*. 2020;14:1149-63. doi: 10.1080/17476348.2020.1804365.
- RECOVERY Collaborative Group et al. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19 - preliminary report. *N Engl J Med*. 2021 Feb 25;384(8):693-704. doi: 10.1056/NEJMoa2021436.
- CDC. Clinical Questions about COVID-19: Questions and Answers. Drugs and Investigational Therapies. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/faq.html#Drugs-and-Investigational-Therapies>. (last updated March 04, 2021).

