



## Mogućnosti terapije kod pacijenata sa Covid19 infekcijom



*Prof. dr Srđan Pešić  
klinički farmakolog*

Pandemija izazvana novim SARS-CoV-2 virusom pogodila je preko tri miliona ljudi širom sveta i odnela na stotine hiljada ljudskih života. I dok se svet borio sa epidemiološkim problemima i merama, dok su se lekari po bolnicima borili sa teškim slučajevima COVID19 infekcije, grupe i pojedinci u svetu nauke i struke pokušavali su da nađu odgovore na brojna pitanja vezana za etiopatogenezu ove bolesti i za terapijske mogućnosti. Nikada u istoriji nauke nije bilo perioda kada je pojavljivanje novih i preispitivanje starih naučnih činjenica imalo ovakvu dinamiku kao u poslednja 3 ili 4 meseca. I dalje ne znamo mnogo, tapkamo u mraku, pokušavamo i dalje, nemamo lek ili vakcinu, ali ću zato pokušati da vam na sažet način izložim ono što smo do sada saznali.

Čini mi se da je veliki korak ka boljem lečenju i manjem mortalitetu učinjen kada smo shvatili da COVID19 infekcija nije samo plućno, već multisistemsko oboljenje celog tela. Moglo bi se reći da je to pre svega hematološko i kardiovaskularno oboljenje. Izgleda da promene koje se javljaju na plućima i koje daju karakterističnu sliku na snimku nisu posledica prave pneumonije, nego pre mikro plućne tromboze prevashodno venskih krvnih sudova. Mikrotromboza se izgleda desava i u drugim delovima tela te imamo tri vodeća simptoma: glavobolju kao posledicu koagulacije u mozgu, anosmiju, mikrotrombotsko oštećenje senzornih mirisnih nerava i pucanje kapilara u konjuktivama sa posledičnim "pink eyes" simptomom.

Sa druge strane virus se svojim "spike" proteinima kači za ACE2 receptore u plućnom epitelu ali i drugim delovima tela i ulazi u ćelije. Osim pluća virus na ovakav način ulazi i u druge ćelije, ali se naročito važnim smatra način na koji on napada eritrocite. Zahvaljujući specifičnim proteinima napada beta lanac hemoglobina i iz njega istiskuje gvožđe. Posledica toga je visok nivo Fe u krvi koji svojim snažnim oksidativnim kapacitetom dovodi do sistemskog oksidativnog stresa i oštećenja skoro svih organa. Sa druge strane hemoglobin nema Fe koje bi prenosilo kiseonik, pa nastaje tiha hronična hipoksija sa posledičnim hipoksičnim oštećenjima celog organizma. Kao špolsledica infekcije dolazi di hiperimunog odgovora i citokinske oluje koja izaziva destrukciju plućnog tkiva, nagomilavanje imunih ćelija, dodatno oslobađanje inflamatornih medijatora i oštećenje krvnih sudova. Ovo se dešava u najtežim kliničkim slučajevima akutnog

respiatornog distres sindroma. U toku citokinske oluje naročito se hipersintetišu IL6, IL1b, TNfa i drugi citokini.

Teorijski gledan ovakav patogenetski mehanizam logično je da se pacijentu daju transfuzije sveže krvi koja bi mogla da prenosi kiseonik, visoke doze vitamina C intravenski kao antioksidansa, te antikoagulanse gde se prednost daje heparinu u odnosu na niskomolekularne heparine ili oralne antikoagulanse zbog izraženijeg antiinflamatornog dejstva. Anosmija se tretira kapima vitamina A u nos i alfalipoinskom kiselinom, a imunološki deficit visokim dozama vitamina D.

Kod pacijenta u biohemijskim analizama dominira visoko serumsko Fe, feritin, transaminase, LDH, monociti, limfopenija, trombocitopenija i povišeni nivo D dimera.

Kako se donekle rasvetljavala etiopatogeneza tako se i nametala moguća terapija. U početku nije bilo nikakve terapije koja bi se mogla smatrati specifičnom. Bilo je pokušaja sa preparatima interferona u obliku nebulizatora ili spreja kod dece sa relativno slabim terapijskim uspehom. Prva antivirusna terapija koja se koristila bio je antiinfluenca lek oseltamivir, koji skoro da nije dao nikakve rezultate, kao ni anti HIV lek ribavirin. Neki početni uspesi su se javili posle primene fiksne anti HIV kombinacije lopinavir/ritonavir. Ubrzo se posle početka primene pojavila studija u NEJM koja je pokazala da ovaj lek nema željeni terapijski uspeh te je napušten, osim kod trufnica gde se drugi antivirusni lekovi ne mogu davati.

Prvi lek koji nam je dao nadu u stvari je stari antimalarik hlorokin i njegov mlađi sintetski srodnik hidroksihlorokin. Ovi lekovi su dugo u upotrebi ali kao antiinflamatorni lekovi kod pacijenta sa sistemskim lupusom ili reumatoidnim artritisom. Od prvih pokušaja u Vuhanu, do nesmotrene izjave američkog predsednika Trampa da se radi o, takoreći, čudotvornom leku, studije marsejskih virusologa sa skoro 100% uspehom u kombinaciji sa azitromicinom, do otrežnjenja vezanog za njegovu neželjena dejstva i predloga francuskog ministra zdravlja, od pre neki dan, da se više ne daje ovaj lek je bio predmet kontraverzi. Ono što nam nedostaje

su dobro planirane randomizirane kliničke studije koje bi pokazale njegovu i delotvornost i sigurnost. Ovaj stari lek ima mnogobrojne mehanizme dejstva, on sprečava da virus napadne eritrocite i istisne gvožđe iz hemoglobina, sprečava ulazak virusa u ćelije domaćina, njihovu replikaciju i izlazak iz ćelija, smanjuje sintezu proinflamatornih citokina važnih u citokinskoj oluji, pre svih interleukina IL6 i TNFalfa i deluje proimunski. Osim toga postoji velika mogućnost da izazove srčane aritmije, naročito kod predisponiranih pacijenata sa komorbiditetima, pa se od početne euforije došlo do velikog otrežnjenja da se lek mora davati samo uz velike mere predostrožnosti i posebnu pažnju. Uprkos svemu ovome za sada je ostao u mnogim predloženim nacionalnim privremenim vodičima za lečenje infekcije Covid 19. Uglavnom u kombinaciji sa azitromicinom koji deluje antiinflamatorno i cinkom koji sprečava replikaciju virusa.

Osim neuspelih antivirusnih lekova bilo je pokušaja sa kamostat mesilatom i umifenoviom, ruskim antivirusnim lekom, koji su u početku dosta obećavali. Rezultat je i ovde bio polovičan. Ovi lekovi deluju tako što se zakače za „Spike“ proteine virusa i spreče njihov kontakt sa ACE2 receptorima i ulaz u ćeliju. Danas se intezivno klinički ispituju 2 antivirusna leka. Oba su bila inovirana u prethodnim SARS-CoV, MERS i ebola infekcijama, ali njihova klinička istraživanja nisu bila privedena kraju. Favipriavir je u mnogim zemljama u III fazi kliničkih ispitivanja, a FDA je već dala zeleno svetlo za ubranu registraciju remdesivira, za kojeg se očekuje da će biti specifični antivirusni lek kod odraslih ali i kod dece.

Od primene interferona bilo je pokušaja da se ova bolest leči imunološkim preparatima. Najviše dobrih rezultata je bilo sa tocilizumabom, monoklonalnim antitelima protiv IL6 receptora koja se koriste u reumatološkim inflamatornim oboljenjima, kao i sa njegovim srodnikom siltuksimabom. Ovi lekovi ostaju terapijska opcija naročito u teškim oblicima bolesti.

Plazma pacijenta koji su preležali bolest je nešto što dosta obećava, pitanje je međutim u kojoj meri je ona bogata specifičnim antitelima koja mogu pomoći obolelima od Covid19.

Postoji još jedna procedura, koja predstavlja hemodijalizu kojom se iz tela odstranjuju citokini u toku citokinske oluje. Metoda se zove Cytosorb, ali je nažalost skupa i nije pogodna za masovnu upotrebu.

Nikada u svetu farmakoloških istraživanja nije bilo ovakve dinamike u naćnim i stručnim pokušajima i ovoliko mnogo istraživanja. Informacija stiže informaciju i trenutno se u svetu istražuje najmanje 70 starih ili novih lekova sa mogućnošću primene kod Covid19 infekcije. Najmanje je 400 kliničkih studija u toku. I dalje smo terapijski u potpunom mraku, sa malim, ali nedovoljnim pomacima, ali očekujem da ubrzo i to pre pojave vakcine imamo specifićnu antivirusnu terapiju. Pravo je ćudo koji se sve lekovi ispituju: antihelmintik ivermektin,

koji utiće na replikaciju virusa, antireumatski preparat zlata auranofin, koji deluje antiinflamatorno, antiaritmik amjodaron, koji izgleda sprečava vezivanje virusa za ćelije domaćina, angiotenzinski blokator losartan koji radi nešto slično, prazosin, alfa blokator, koji smanjuje adrenergiću pomoć da se citokinska oluja razbukta, famotidin, blokator histaminskih receptora itd. Pokušaji zasnovani da male doze nikotina smanjuju i ekspresiju ACE2 receptora i smnjuju ulaz u ćelije deluju skoro anekdotalno.

Dobro je poznato da su pacijenti sa gojaznošću, HOBP, srćanom insuficijencijom, dijabetesom i drugim komorbiditetima skloniji da razviju tešku klinićku sliku bolesti. Razlog verovatno leži u različitoj ekspresiji i afinitetu ACE2 receptora i promenama u uroćenom imunskom sistemu.

Kod dece se infekcija i oboljevanje javlja mnogo reće. Oko 1-2% ukupno obolelih jesu deca. Osim toga i kad se inficiraju deca budu asimptomatska ili imaju blage oblike bolesti. Dokazano je da ona imaju manje Ace2 receptora u epitelu gorjih respiratornih puteva i nezreli imunitet, pa se citokinska oluja izgleda teže razvija. Deca mogu biti problem u asimptomatskoj transmisiji ove bolesti. U poslednjih nekoliko nedelja je primećena veća incidenca systemske inflamacije kod dece pozitivne na SARS-CoV-2, takozvani Kawasaki ili Kawasaki-like sindrom, za koji sada ne možemo tvrditi da je povezana direktno sa ovom infekcijom, ali je sreća da se uspešno leći.

Mnogo je pitanja i kod Covid19 oboljevanja kod trudnica. Nije sigurno da trudnice predstavljaju rizićnu grupu za lakše inficiranje i za razvoj teжих slućajeva. Transmisija infekcije sa majke na fetus i preko majćinog mleka je zabeleženaa ali se ne zna da li ovo ima bilo kakav poseban znaćaj. Smatra se da za sada trudnice treba i u preventivnom i terapijskom smislu tretirati kao i ostale pacijenta, uz oprez o mogućem teratogenom dejstvu lekova.

Centar za prevenciju i kontrolu bolesti, CDC, je izdao i posebne preporuke za stomatologe u toku pandemije ovim virusom. One polaze od toga da se intervencije moraju ogranićiti pre svega na one koje su hitne i koje se moraju uraditi bez odlaganja, na posebne mere prevencije i sprećavanje inficiranja i širenja. Sve vezano za Covid19 i stomatologe nalazi se u sledeća 2 CDC dokumenta: Interim Infection Prevention and Control Recommendations for Patients with Suspected or Confirmed Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Healthcare Settings i Frame work for Healthcare Systems Providing Non-COVID-19 Clinical Care During the COVID-19 Pandemic. Poseban, detaljan plan prevencije i ponašanja stomatologa dala je i amerićka asocijacija stomatologa (*pogledaj the American Dental Association: What Constitutes a Dental Emergency*).

Prof. dr Srćan Pešić