

Primjena i učinak remdesivira u bolesnika s infekcijom SARS-CoV-2 virusa

Penić, Gabriijela

Master's thesis / Diplomski rad

2021

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Split, School of Medicine / Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:171:175113>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-29**



Repository / Repozitorij:

[MEFST Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET**

GABRIJELA PENIĆ

**PRIMJENA I UČINAK REMDESIVIRA U BOLESNIKA S
INFEKCIJOM SARS-CoV-2 VIRUSA**

DIPLOMSKI RAD

Akadska godina:

2020./2021.

Mentor:

doc. dr .sc. Dragan Ledina

Split, srpanj 2021.

SADRŽAJ

1. UVOD	1
1.1. Koronavirusna bolest 2019 (COVID 19)	2
1.2. SARS-CoV-2	2
1.3. Epidemiologija	3
1.4. Klinička slika	4
1.5. Dijagnoza	6
1.6. Liječenje	8
2. CILJ ISTRAŽIVANJA	11
3. MATERIJALI I METODE	13
3.1. Vrsta istraživanja	14
3.2. Ispitanici i opis istraživanja	14
3.3. Statistička analiza	14
4. REZULTATI	16
4.1. Usporedba bolesnika koji su primali lijek i kontrolne skupine	19
5. RASPRAVA	25
6. ZAKLJUČCI	30
7. POPIS CITIRANE LITERATURE	32
8. SAŽETAK	36
9. SUMMARY	39
10. ŽIVOTOPIS	42

Zahvaljujem svom mentoru, doc. dr. sc. Draganu Ledini, na svojoj pomoći, izdvojenom vremenu i ukazanom povjerenju pri izradi ovog diplomskog rada.

Od srca zahvaljujem svojoj obitelji i prijateljima na neizmjerne podršci, ljubavi, vjeri u mene i strpljenju tijekom mog studiranja.

1. UVOD

1.1. Koronavirusna bolest 2019 (COVID-19)

U prosincu 2019. godine, Svjetska zdravstvena organizacija (SZO) obaviještena je o epidemiji upale pluća nepoznate etiologije u Wuhanu, provincija Hubei, Kina. Također, 30. siječnja 2020. godine, SZO je proglasila da je teški akutni respiratorni sindrom koronavirus 2 (SARS-CoV-2) epidemijsko javno zdravstveno izvanredno stanje od međunarodnog interesa. Jedanaestog veljače 2020. godine, SZO službeno je imenovala trenutnu epidemiju koronavirusnom bolešću kao koronavirusna bolest 2019. (COVID-19) i Međunarodno vijeće za taksonomiju virusa ga je navelo kao SARS-CoV-2 (1). Međutim, prva epidemija koronavirusa kod ljudi zabilježena je 2002.-2003. godine kada je teški akutni respiratorni koronavirus (SARS-CoV) prešao sa životinja na ljude (2). Bolest se klinički najčešće očituje kao blaga respiratorna bolest, ali je moguć i razvoj teške, pa i kritične bolesti sa zatajenjem disanja, šokom i multiorganskom disfunkcijom kod oko 5% bolesnika. SARS-CoV, MERS-CoV i SARS-CoV-2 mogu uzrokovati tešku pneumoniju, dok drugi humani koronavirusi, uključujući 229E, OC43, HKU1 i NL63 uzrokuju samo uobičajnu prehladu (3). Nacionalni krizni stožer i Krizni stožer Ministarstva zdravstva RH je 25. veljače 2020. objavio kako je u Hrvatskoj, u Zagrebu dijagnosticiran prvi slučaj bolesti uzrokovane infekcijom SARS-CoV-2 (4).

1.2 SARS-CoV-2

Bioinformatičke analize pokazale su da SARS-CoV-2 ima karakteristike tipične za obitelj koronavirusa, pripada betakoronavirusima. Koronavirusi su ovijeni virusi veličine 120-160 nm koji sadržavaju nesegmentirani genom u obliku pozitivne jednolančane RNA (27-32 kb) što predstavlja najveći genom među RNA virusima. Nukleokapsidni protein (N) oblikovao je kapsidu izvan genoma, a genom je nadalje omotan omotačem koji je povezan s tri strukturna proteina: membranski protein (M), površinski trnasti glikoprotein (S) i protein ovojnice (E). Ulazak koronavirusa u stanicu domaćina posredovan je S glikoproteinom (1, 5). S glikoprotein je presudan za ulazak koronavirusa pa je atraktivna antivirusna meta. Sastoji se od dvije funkcionalne podjedinice, S1 i S2. Funkcija S1 podjedinice je vezanje na receptor na stanici domaćina, a funkcija S2 podjedinice je spajanje membrane virusa i stanice domaćina. Različite vrste koronavirusa koriste posebne domene u S1 podjedinici za prepoznavanje različitih ulaznih receptora. U slučaju SARS-CoV i SARS-CoV-2, kako bi ušli u stanice

domaćina, oni prepoznaju receptor za angiotenzin konvertirajući enzim 2 (ACE-2) na stanicama domaćina. Početkom epidemije upale pluća u Wuhanu, znanstvenici su prikupili cjelovite genomske sekvence od pet bolesnika zaraženih sa SARS-CoV-2. Te genomske sekvence dijele 79,5% identiteta sekvenci sa SARS-CoV što ukazuje da se SARS-CoV-2 razlikuje od SARS-CoV-a. Nadalje, znanstvenici su poredali sekvencu genoma pune duljine SARS-CoV-2 i drugih dostupnih betakoronavirusa. Rezultati ukazuju na najbližu povezanost SARS-CoV-2 sa šišmiš SARS sličnim sojem koronavirusa, BatCov RaTG13, sa istovjetnošću od 96%. Ova istraživanja ukazuju da bi SARS-CoV-2 mogao biti porijeklom od šišmiša, i da se mogao prirodno razviti od šišmišjeg koronavirusa RaTG13 (5, 6).

1.2. Epidemiologija

SARS-CoV-2 prenosi se putem kapljica tijekom bliskog nezaštićenog kontakta zaražene s nezaraženom osobom. Simptomatski i asimptomatski bolesnici glavni su izvor zaraze. Virus se također može širiti posrednim kontaktnim prijenosom. Kapljice koje sadrže virus kontaminiraju ruke, a ljudi zatim dodiruju sluznicu usta, nosa i očiju uzrokujući infekciju. Neke su studije pokazale aerosolni prijenos SARS-CoV-2 (1). Poznato je da se respiratorni sekreti aerosoliziraju kroz dnevne aktivnosti (npr. izdah, razgovor, kašljanje i kihanje) i medicinske postupke (npr. intubacija dušnika, neinvazivna ventilacija, bronhoskopija i traheotomija). Budući da se disanje i govor javljaju češće od kašlja i kihanja, oni imaju presudnu ulogu u virusnom prijenosu, posebno kod asimptomatskih slučajeva (7). Genetski materijal SARS-CoV-2 i/ili održivi virus često je otkriven u brisevima grla, analnim brisevima, brisevima spojnice, krvi, sputumu, fecesu i urinu zaraženih osoba (7). Neka su istraživanja uspjela dokazati transplacentarni prijenos SARS-CoV-2 kod novorođenčeta čija je majka zaražena u posljednjem tromjesečju. Međutim, zaražena novorođenčad su uglavnom asimptomatska ili se prezentiraju blažom kliničkom slikom. U većini slučajeva brisevi amnionske tekućine, vaginalnog sekreta, pupkovine, majčinog mlijeka i brisevi grla novorođenčadi su negativni na SARS-CoV-2 (8).

Organi koji izražavaju visoki nivo ACE-2 receptora potencijalni su ciljevi SARS-CoV-2 infekcije. Stoga, raspodjela i brojnost ACE-2 receptora u organima mogu biti usko povezane s kliničkim simptomima COVID-19 bolesti. Poznato je da srce, bubrezi i testisi obiluju ACE-2 receptorima, a također su široko rasprostranjeni u plućima, jetri, crijevima i mozgu. Pluća su primarni ciljni organ SARS-CoV-2 infekcije. SARS-CoV-2 može napadati epitelne stanice respiratornog sustava nakon vezanja s ACE-2 receptorima. Rektalni brisevi,

stolica, urin i slina uzorkovani od nekih bolesnika s COVID-19 bili su pozitivni na virus SARS-CoV-2 (9). Premda nije pronađena razlika u aktivnosti ACE-2 kod muškaraca i žena, ipak je razina ekspresije ACE-2 receptora u plućima nešto viša kod muškaraca čime se barem djelomično može objasniti viša incidencija novog koronavirusa kod muškog spola. Neki od spolnih hormona utječu na homeostazu renin angiotenzin sustava (RAS-a). Što se tiče ekspresije ACE-2 receptora tijekom starenja, pokazalo se da nema razlike u ekspresiji ACE-2 receptora između mlađih i starijih muškaraca, ali postoji značajna razlika u ekspresiji između mlađih i starijih žena (9).

Pretpostavka je da virus koristi ACE-2 receptor za izravnu infekciju endotela i privlačenje imunoloških stanica. Nastaje upala endotela ili „endotelitis“ i dovodi do mikrovaskularne disfunkcije, vazokonstrikcije, ishemije organa i hiperkoagulabilnog stanja (10).

1.4. Klinička slika

Smatra se da period inkubacije traje od jedan pa do četrnaest dana (većina osoba razvije kliničke simptome unutar pet dana). Glavne kliničke manifestacije COVID-19 bolesnika su vrućica, suhi kašalj, umor i u težim slučajevima dispneja. Drugi klinički simptomi uključuju zimicu, suho grlo, glavobolju, artralgiiju, mijalgiju i pleuralnu bol u prsima. Rjeđe se javljaju mučnina, proljev, povraćanje, palpitacije, nazalna opstrukcija i stezanje u prsima. Dispneja i upala pluća razvijaju se unutar osam dana od početka bolesti (6, 11, 12). U 64% do 80% bolesnika zabilježene su njušne i/ili okusne disfunkcije. Anosmija ili ageuzija mogu biti jedini simptom kod približno 3% bolesnika (13). Veliki broj infekcija, posebice kod djece i mlađih odraslih, su asimptomatske ili se očituju blažim oblikom bolesti. Progresija u teži oblik i potreba za mehaničkom ventilacijom u jedinicama intenzivnog liječenja zabilježena je kod starijih bolesnika i bolesnika oboljelih od kardiovaskularnih bolesti, hipertenzije, šećerne bolesti, kroničnih respiratornih i malignih bolesti, te kod pretilih bolesnika. Osobe starije od 68 godina imaju veći rizik od respiratornog zatajenja, akutne srčane ozljede i srčanog zatajenja koji dovode do smrti, bez obzira jesu li prethodno bolovali od kardiovaskularne bolesti. Kod pogoršanja kliničke slike dolazi do razvoja akutnog respiratornog distress sindroma (ARDS), septičkog šoka i multiorganske disfunkcije ili zatajenja (11). Akutna cerebrovaskularna bolest i encefalitis opažaju se kod teškog oblika bolesti (13).

COVID-19 povezan je s ishemijskom i neishemijskom ozljedom miokarda koja može biti klinička ili subklinička u akutnoj, subakutnoj i kroničnoj fazi infekcije SARS-CoV-2 (14). Akutna ozljeda miokarda, dokazana povišenim srčanim biomarkerima (srčani troponini, EKG promjene ili ehokardiografske abnormalnosti), najčešća je kardiovaskularna komplikacija infekcije COVID-19. Značajno je da su postojeći čimbenici kardiovaskularnog rizika i/ili razvoj akutne srčane ozljede dosljedno povezani sa znatno lošijom prognozom. Osim toga, zabilježena je značajno povećana prevalencija postojećih kardiovaskularnih bolesti ili čimbenika srčanog rizika kod bolesnika s COVID-19 s dokazima o ozljedi miokarda (11). Bolesnici zaraženi s COVID-19 mogu doživjeti hipoksiju, hipotenziju i distributivni šok s posljedicom ozljede miokarda dijagnosticiranom serijskim testovima srčanog troponina s kvantitativnim vrijednostima iznad 99. percentile gornje referentne vrijednosti određene u normalnoj referentnoj populaciji. Dodatno, koagulopatija i hiperinflamacijski sindrom povezani s COVID-19 infekcijom mogu uzrokovati ozljedu miokarda neishemijske etiologije. Nadalje, upala, ozljeda i disfunkcija malih krvnih žila pridonose oštećenju miocita, kao i ozljeda pericita te oštećena perfuzija miokarda (14).

Miokarditis se javlja kod širokog raspona akutnih virusnih infekcija pa s obzirom na trajanje virusnog otpuštanja kod infekcije SARS-CoV-2 i relativno visoku gustoću ACE-2 receptora, izraženih na kardiomiocitima, mogli bismo očekivati slučajeve miokarditisa i mioperikarditisa. Dugoročni učinci miokarditisa povezani sa SARS-CoV-2 nisu poznati, ali mogli bi uključivati zatajenje srca, oslabljenu toleranciju na vježbanje, atrijske tahiaritmije, ventrikularne tahiaritmije, bradiaritmije i iznenadnu srčanu smrt. Subklinički miokarditis može nagovijestiti posebno visok rizik od iznenadne smrti tijekom tjelesne aktivnosti umjerenog do visokog intenziteta (14). Periciti s visokom ekspresijom ACE-2 receptora ciljane su stanice COVID-19 što rezultira s disfunkcijom endotelnih stanica i mikrovaskularnim sustavom. Slično tome, nedavne studije su pokazale koronavirusni tropizam za bubreg, kako je ACE-2 izrazito izražen na podocitima i tubularnim epitelnim stanicama bubrega (12).

Čini se da je interakcija između ozljede endotela, aktivacije komplementa, stanja hiperkoagulabilnosti i stvaranja trombina zajednička za kliničke značajke COVID-19 infekcije poput duboke venske tromboze, plućne embolije, mikrovaskularne tromboze i srčane bolesti (11). Venska tromboembolija koja se očituje kao duboka venska tromboza ili plućna embolija često se susreće kod bolesnika s teškom kliničkom slikom unatoč profilaktičkom antikoagulantnom liječenju. Obdukcijske studije su pokazale generaliziranu trombotsku mikroangiopatiju i endotelnu disfunkciju zajedno s plućnom embolijom i dubokom venskom trombozom u bolesnika s COVID-19 infekcijom. U provedenim studijama priopćeno je da su

oboljeli bolesnici imali visok indeks tjelesne mase i visoku prevalenciju kardiovaskularnih bolesti, hipertenzije i dijabetesa u povijesti bolesti (11).

1.5. Dijagnoza

Lančana reakcija polimerazom nakon obrnutog prepisivanja (RT-PCR) i serološka ispitivanja dva su uobičajena dijagnostička laboratorijska ispitivanja koja se mogu koristiti za zarazne bolesti kao što je COVID-19 infekcija. RT-PCR odobreni je dijagnostički test i klinički je dostupan za dijagnozu SARS-CoV-2. Nestručno uzorkovanje jedini je izazov za RT-PCR jer može biti uzrok visoke stope lažno negativnih rezultata (15). Dijagnoza COVID-19 obično se postavlja testiranjem SARS-CoV-2 RNA PCR testiranjem nazofaringealnog brisa ili drugih uzoraka, uključujući slinu. Antigenski testovi su obično manje osjetljivi od PCR testova, ali su jeftiniji i mogu se koristiti na mjestu skrbi s brzim rezultatima (16). Za valjanu dijagnozu infekcije potrebno je uzeti ispravan uzorak u pravo vrijeme od bolesnika kod kojeg sumnjamo na infekciju SARS CoV-2. Obično se uzimaju orofaringealni i nazofaringealni brisevi. Nazofaringealni brisevi su točniji za dijagnozu u odnosu na orofaringealne briseve, iako ponekad propuste otkrivanje rane infekcije. Osim orofaringealnog i nazofaringealnog brisa, najosjetljivija detekcija virusa ovisi o postupanju s uzorkom prikupljenim iz gornjeg i donjeg dišnog puta. To su uzorci u obliku bronhoalveolarne tekućine i sputuma. Prema studijama virus je prvotno identificiran u gornjim dišnim putevima sedam do deset dana nakon pojave simptoma koji su se zatim znatno smanjili, a kasnije je dosegnuo vrhunac u donjim dišnim putevima tijekom drugog i trećeg tjedna nakon početka bolesti (17). Ostali uzorci koji se trenutno koriste za otkrivanje SARS-CoV-2 su uzorci sline, seruma i rektuma. Serološka testiranja su obuhvaćala enzimski povezani imunosorbentni test (ELISA) oblikovan za otkrivanje imunoglobulina M (IgM) i imunoglobulina G (IgG) antitijela protiv N proteina SARS-CoV-2. Serijski pregled COVID-19 bolesnika rezultirao je IgM seroreaktivnošću do četvrtog dana nakon pojave simptoma, koja je dosegla vrhunac deveti dan. Nasuprot tome IgG se naglo povećao dvanaesti dan nakon pojave simptoma; svi PCR pozitivni bolesnici imali su pozitivna IgG protutijela trideset dana nakon pojave simptoma. Kod bolesnika sa sumnjom na COVID-19 infekciju koji su imali negativan PCR test IgM protutijela su otkrivena u 87,5% i IgG protutijela su bila prisutna u 70,8% bolesnika (18).

Bolesnici koji su razvili teži oblik bolesti često pokazuju abnormalne laboratorijske markere koji odražavaju sistemsku upalnu reakciju. Neki od upalnih biomarkera povezani su s nepovoljnim kliničkim ishodima i pojavljuju se kao pouzdani prognostički parametri. Porast C-reaktivnog proteina (CRP) viđen je u do 40% bolesnika i povezan je s ARDS-om, srčanom ozljedom i smrtnošću. Povišena razina LDH i serumskog feritina također su povezane s većim rizikom od ARDS-a i smrti. Krvna slika, kao i parametri koagulacije jednako tako su neregulirani kod bolesnika s težim oblikom bolesti. Kod težeg oblika bolesti često nastaje limfopenija, trombocitopenija i koagulopatija, koja često napreduje do diseminirane intravaskularne koagulacije (DIK). Oštećenje endotela izazvano sistemnim upalnim odgovorom i mehaničkom ventilacijom dovodi do hiperaktivacije trombocita i tromboze uzrokujući potrošnju trombocita. S druge strane, anemija uglavnom nije bila prisutna te su vrijednosti hemoglobina bile unutar normalnih do blago sniženih vrijednosti. Hematološke abnormalnosti bile su izraženije kod bolesnika s težim oblikom bolesti u usporedbi s blažim slučajevima (10). Početna koagulopatija COVID-19 karakterizirana je porastom D-dimera i produktima razgradnje fibrinogena ili fibrina, ali također i abnormalnostima protrombinskog vremena (PV), akutnog parcijalnog tromboplastinskog vremena (APTV) i broja trombocita. Nadalje, teška COVID-19 infekcija može dovesti do citokinske oluje slične citokinskom profilu prisutnom u sekundarnoj hemofagocitnoj limfohistiocitozi, uključujući povećanu razinu feritina, IL-1, IL-2, IL-6, IL-7, stimulirajućeg faktora rasta kolonije granulocita, proteina 10 induciranog interferonom gamma, monocitnog kemoatraktantnog proteina 1, upalnog makrofagnog proteina 1- α , faktora nekroze tumora 1- α . Međutim, kod bolesnika s kritičnom infekcijom COVID-19 i citokinskom olujom uočeno je ekstremno stanje hiperkoagulabilnosti koje se rijetko viđa u redovnom DIK-u (19). Nadalje, dokazano je da povišeni PV, APTV i D-dimeri prate porast troponina-T, naglašavajući povezanost između sistemnog upalnog odgovora, poremećaja zgrušavanja i srčane ozljede. Dodatno, zbog složenosti i raznolikosti kliničkih manifestacija COVID-19, tijekom faze inkubacije SARS-CoV-2 virusa, pogođeni bolesnici ne moraju imati specifične simptome i laboratorijske abnormalnosti, a ipak ostaju vrlo zarazni (10). Teže laboratorijske abnormalnosti povezane su s ozbiljnijom infekcijom. D-dimeri i, u manjoj mjeri, limfopenija imaju najveće prognostičke vrijednosti (13).

Povišenje jetrenih proba identificirano je kao jedan od nepulmonalnih manifestacija opisanih u COVID-19, što se potencijalno može pripisati hepatičkoj ekspresiji ACE-2, primarnog receptora za ulazak virusa. Na temelju velikog sustavnog pregleda i metaanalize, procjenjuje se da se abnormalnosti jetrenih proba javljaju u otprilike 15% bolesnika. Ozljeda

jetre kod zaraženih bolesnika može se pripisati nizu sekundarnih učinaka sistemskog upalnog odgovora i citokinske oluje povezane sa COVID-19 infekcijom, kao i alternativne etiologije poput ozljede jetre izazvane lijekovima, ishemije / šoka jetre i alkoholnog hepatitisa (20). S obzirom na komplikacije COVID-19 povezane s jetrom, u pogođenih bolesnika opisan je različit stupanj abnormalnosti jetrenih testova. AST i ALT bili su blago povišeni u većine bolesnika. Poremećaji funkcije jetre češće se uočavaju kod bolesnika s težim oblikom bolesti nakon prezentacije (21).

Radiografija prsnog koša (RTG) i računalna tomografija (CT) obično se koriste za procjenu plućne infekcije. Radiografski nalazi plućne infekcije SARS-CoV-2 mogu uključivati konsolidaciju, zasjenjenja mliječnog stakla ili mješoviti radiografski izgled, pneumotoraks ili pleuralni izljev su manje učestali. Najčešći nalazi bili su normalni, obostrani infiltrati, zasjenjenja mliječnog stakla ili jednostrani infiltrat. Prisutnost bilateralnih infiltrata bila je povezana s lošijim ishodima, uključujući veću stopu intubacije, veći broj dana hospitalizacije i veću smrtnost. Može se razviti ARDS koji se manifestira kao difuzno maglovito zamućenje preko plućnog polja na RTG-u. Radiografski nalazi mogu prethoditi pozitivnosti testa na SARS-CoV-2 (22). Prethodne studije pokazale su veću osjetljivost CT-a u usporedbi s RTG-om kod upale pluća. CT prsnog koša pokazao je da otkriva nalaze povezane s upalom pluća čak i u uvjetima normalnog RTG-a (22). Višestruka zasjenjenja mliječnog stakla s konsolidacijama na periferiji pluća bila su primarna CT karakteristika koronavirusne bolesti 2019. Zasjenjenja mliječnog stakla najčešći su nalaz i u ranoj i u progresivnoj fazi COVID 19, karakterizirale su ga lezije različitih veličina. Uz to, također je zabilježena prisutnost torakalne limfadenopatije i pleuralni izljev ili zadebljanje. Što se tiče raspodjele plućnih parenhimskih abnormalnosti, lezije su uglavnom bile distribuirane i u središnjoj i u perifernoj plućnoj regiji (23). Obostrani infiltrati na radiogramu, kao i obostrana zasjenjenja mliječnog stakla na CT-u dominiraju u donjim plućnim režnjevima (13). CT procjena može se koristiti za procjenu težine bolesti (23).

1.6. Liječenje

Za osobe s blagom ili asimptomatskom infekcijom preporučuju se stroge mjere prevencije širenja infekcije (izolacija ili samoizolacija u vlastitom domu ili u drugom odgovarajućem prostoru) te kliničko praćenje kako bi se rano identificirali znakovi pogoršanja. Srednje teška stabilna i teška nestabilna COVID-19 bolest zahtijevaju

hospitalizaciju, dok je kod teške kritične bolesti nužna hospitalizacija i skrb u jedinici intenzivnog liječenja (JIL) (24).

Prema studijama više od 75% bolesnika hospitaliziranih s COVID-19 zahtijeva dodatnu terapiju kisikom. Bolesnicima koji ne reagiraju na uobičajenu terapiju kisikom, može se primjeniti zagrijani kisik putem visokoprotlačnog nosnog katetera. Za bolesnike kojima je potrebna invazivna mehanička ventilacija, preporučuje se plućna zaštitna ventilacija s niskim respiracijskim volumenima (4-8 mL/kg) i tlak manji od 30 mm Hg. Iako neki bolesnici s respiratornim zatajenjem povezanim s COVID-19 imaju visoku plućnu rastezljivost, i dalje će vjerojatno imati koristi od plućno-zaštitne ventilacije. Prag za intubaciju kod respiratornog zatajenja povezanog s COVID-19 je sporan jer mnogi bolesnici imaju normalno disanje, no tešku hipoksemiju. "Ranija" intubacija omogućuje vrijeme za kontroliraniji postupak intubacije, što je važno s obzirom na izazove premještanja bolesnika u zračnu izolacijsku sobu i nošenja osobne zaštitne opreme prije intubacije. Međutim, hipoksemija se u nedostatku respiratornog distresa dobro podnosi, a bolesnici mogu dobro proći i bez mehaničke ventilacije. Raniji pragovi intubacije mogu rezultirati nepotrebnim liječenjem nekih bolesnika s mehaničkom ventilacijom i izlaganjem dodatnim komplikacijama. Nadalje, prema studijama približno 8% hospitaliziranih bolesnika s COVID-19 ima bakterijsku ili gljivičnu koinfekciju, ali do 72% liječi se antibioticima širokog spektra. Sljedeće grupe lijekova se procjenjuju ili razvijaju za liječenje COVID-19: antivirusni lijekovi (npr. remdesivir, favipiravir), protutijela (npr. rekonvalescentna plazma, hiperimuni imunoglobulini), protuupalne tvari (deksametazon, statini), ciljana imunomodulatorna terapija (npr. tocilizumab, sarilumab, anakinra, ruxolitinib), antikoagulansi (npr. heparin) i antifibrotici (npr. inhibitori tirozin kinaze). Vjerojatno je da različiti načini liječenja mogu imati različitu učinkovitost u različitim fazama bolesti i u različitim manifestacijama bolesti. Očekuje se da će virusna inhibicija biti najučinkovitija u ranoj fazi infekcije, dok kod hospitaliziranih bolesnika imunomodulatorni agensi mogu biti korisni za sprečavanje napredovanja bolesti, a antikoagulansi za sprečavanje tromboembolije. Tromboembolijska profilaksa niskomolekularnim heparinom primjenjenim subkutano preporučuje se svim hospitaliziranim bolesnicima s COVID-19 bolešću. Među RNA ovisnim inhibitorima RNA polimeraze, koji zaustavljaju replikaciju SARS-CoV-2, koji se procjenjuju, uključujući ribavirin, favipiravir i remdesivir, čini se da potonji najviše obećava (13). Nedavna ispitivanja pokazuju da deksametazon smanjuje smrtnost (analiza podskupine navodi da je korist ograničena na bolesnike kojima je potreban dodatni kisik i koji imaju simptome dulje od sedam dana), a remdesivir poboljšava vrijeme oporavka (analiza

podskupine navodi da je korist ograničena na bolesnike koji nisu na mehaničkoj ventilaciji) (13).

Remdesivir je novi istraživački antivirusni nukleotidni predlijek i trenutno je odobren za liječenje hospitaliziranih odraslih i pedijatrijskih COVID-19 bolesnika starijih od 12 godina s minimalnom tjelesnom težinom od 40 kg u trajanju od pet dana (25, 26). Njegova se primjena trenutno preporuča za bolesnike s težom pneumonijom ($SpO_2 < 93\%$ na sobnom zraku) koji imaju urednu bubrežnu funkciju. Preporuča se što ranije započeti s primjenom ukoliko su ostvareni svi preduvjeti. Primjena remdesivira nakon petnaestog dana bolesti nije opravdana, osim kod imunokompromitiranih bolesnika (26). Ukoliko je riječ o težim slučajevima, kod bolesnika koji su na mehaničkoj ventilaciji ili na adjuvantnoj steroidnoj terapiji, preporuča se provesti liječenje remdesivirom ukupno deset dana. Lijek se primjenjuje u polusatnoj intravenskoj infuziji (26). Remdesivir ima inhibitorni učinak na virusnu RNA ovisnu RNA polimerazu i svoj antivirusni učinak obavlja prekidajući virusnu replikaciju unutar stanice domaćina. Na temelju kemijske strukture predlijeka, aktivni metabolit remdesivira značajno bi se akumulirao u jetri, bubrezima i gastrointestinalnom sustavu. Ovo pitanje isključuje primjenu remdesivira u većim dozama od 200 mg/dan radi postizanja terapijske koncentracije u plućnim stanicama zbog štetnih učinaka povezanih s neciljanim organima i toksičnosti povezane s dozom. Međutim, većina studija je preporučila da se izbjegava njegova primjena u trudnoći, dojenju, kod bolesnika s razinama alanin aminotransferaze i/ili aspartat aminotransferaze pet puta iznad gornje referentne vrijednosti i kod bolesnika s bubrežnim oštećenjem čija je procijenjena brzina glomerularne filtracije ispod 30 mL/min ili kod slučajeva koji zahtjevaju hemodijalizu. Multiorgansko zatajenje i/ili stanje šoka također je kontraindikacija za primjenu lijeka (25, 26). Nadalje, učinak remdesivira u kombinaciji s drugim lijekovima još uvijek nije jasan. Njegova primjena uz imunomodulacijsku terapiju kortikosteroidima ili IL-6 antagonistima je dopuštena. Ipak, istodobna primjena hidroksiklorokina ili klorokina s remdesivirom se ne preporučuje zbog antagonističkih učinaka tih sredstava na unutarstaničnu metaboličku aktivaciju i antivirusno djelovanje remdesivira (25, 26). Tijekom terapije potrebno je svakodnevno pratiti bubrežnu i jetrenu funkciju te u slučaju bubrežne disfunkcije treba prekinuti liječenje (26).

2. CILJ ISTRAŽIVANJA

1. Istražiti koji su najvažniji pokazatelji u kliničkoj slici za odluku liječenja remdesivirom u bolesnika s COVID-om 19.
2. Ispitati koliko je terapija remdesivirom doprinjela da dođe do poboljšanja kliničkog stanja prateći snižavanje temperature.
3. Istražiti koji laboratorijski parametri doprinose u odluci da COVID-19 oboljelom uključimo remdesivir.
4. Istražiti koliko terapija remdesivirom smanjuje smrtnost u oboljelih s virusom SARS CoV-2 i je li opravdana.
5. Ispitati koliko remdesivir doprinosi manjoj potrebi uključivanja bolesnika na stroj za umjetnu ventilaciju.

3. MATERIJALI I METODE

3.1. Vrsta istraživanja

Provedeno je retrospektivno istraživanje u koje je uključeno 60 bolesnika oboljelih od koronavirusne bolesti izazvane infekcijom SARS-CoV-2 virusom kod kojih se razvio srednje teški i teški oblik bolesti.

3.2. Ispitanici i opis istraživanja

Podatci su prikupljeni iz povijesti bolesti liječenih u Klinici za infektivne bolesti KBC-a Split. U istraživanju je promatrano razdoblje od 1. svibnja 2020. godine do 31. prosinca 2020. godine. Bolesnici su podijeljeni u dvije skupine od kojih je svaka brojala po 30 bolesnika. Prva skupina bolesnika liječena je remdesivirom, dok je druga, kontrolna, skupina primala deksametazon i amoksicilin ili klorokinfosfat. Prikupljeni su sljedeći podatci: dob, spol, trajanje temperature prije i nakon primjene lijeka, leukociti, trombociti, AST, ALT, GGT, LDH, kreatin kinaza, D dimeri, CRP, ureja, kreatinin, ABS, SpO₂, RTG pluća, stanje svijesti bolesnika te krvni tlak i srčana frekvencija. Također, prikupljeni su i epidemiološki i demografski podatci o mjestu stanovanja, ukupnom broju ukućana kao i broju zaraženih ukućana. Svi laboratorijski parametri zabilježeni su pri prvom pregledu bolesnika na hitnom infektološkom prijemu.

Za provedbu istraživanja pacijenti nisu morali dati informirani pristanak. Tijekom i nakon istraživanja štite se prava i osobni podaci ispitanika u skladu sa Zakonom o zaštiti prava bolesnika (NN 169/04, 37/08) i Zakonom o zaštiti osobnih podataka (NN 103/03-106/12), a istraživanje je usklađeno s odredbama Kodeksa liječničke etike i deontologije (NN 55/08, 139/15) te pravilima Helsinške deklaracije (1964.- 2013.). Također, za istraživanje je zatraženo i odobrenje Etičkog povjerenstva Kliničkog bolničkog centra u Splitu pod brojem 2181-147/01/06/M.S.-21-02.

3.3. Statistička analiza

U obradi dobivenih podataka rezultati su prikazani kao frekvencije s pripadajućim postotcima (kategorijske varijable) ili kao medijani sa 95% rasponima pouzdanosti (numeričke varijable), zbog nesimetričnosti raspodjele koja je testirana Shapiro-Wilk testom. Razlike između kategorijskih varijabli su testirane hi kvadrat testom, a razlike između numeričkih varijabli su testirane Mann Whitney neparametrijskim testom za usporedbu

nezavisnih uzoraka. Zbog velikog broja usporedbi između dvije skupine, a s ciljem izbjegavanja pogreške tipa I u zaključivanju, korištena je Bonferonijeva korekcija.

P vrijednost od 0.05 je podijeljena s brojem usporedbi na kojima je napravljen Mann Whitney test ($n=23$) te je nova granica značajnosti iznosila 0.002. Za sve izračune je korišten program Medcalc (MedCalc Statistical Software version 19.2.6 (MedCalc Software bv, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2020)).

4. REZULTATI

U istraživanju je sudjelovalo ukupno 60 bolesnika, od kojih je 48 bilo muških (80%). U prosjeku je temperatura trajala 8 dana prije dobivanja lijeka (Tablica 1). Ukupno je 60 bolesnika (60% bilo iz grada, dok su ostali bili sa manjih naselja i sela). Osim njih samih, kod 48 bolesnika nitko drugi nije bio bolestan od ukućana, kod 10 bolesnika je samo još jedan ukućanin bio bolestan, a kod 2 bolesnika su svi ukućani bili bolesni. Nakon dobivanja lijeka, temperatura se nije snizila ili se čak povisila kod ukupno 6 bolesnika te su oni premješteni u JIL. Ukupno je bilo pet smrtnih ishoda.

Tablica 1. Prikaz prikupljenih parametara za sve sudionike u istraživanju.

Varijabla	Medijan (95% CI) N=60
Dob u godinama	64 (59-70)
Trajanje temperature prije primjene lijeka	8 (7-10)
Nakon koliko dana se temperatura snizila	2 (1-3)
Ukupan broj ukućana	1 (1-2)

Prema prikupljenim laboratorijskim parametrima, srednje vrijednosti leukocita i trombocita su bile unutar normalnih referentnih vrijednosti za sve sudionike u istraživanju. Srednje vrijednosti jetrenih transaminaza, AST-a i GGT-a, su blago povišene, dok su vrijednosti alanin-aminotransferaze unutar referentnog intervala. Nadalje, srednje vrijednosti laktat dehidrogenaze, D dimera, kao i CRP-a su prema prikupljenim parametrima kod svih bolesnika povišeni. Medijan vrijednosti za kreatin kinazu je niži od gornje granične vrijednosti. Srednje vrijednosti ureje i kreatinina za sve sudionike u istraživanju su unutar normalnih referentnih vrijednosti (Tablica 2).

Tablica 2. Prikaz prikupljenih laboratorijskih parametara za sve sudionike u istraživanju.

Varijabla	Medijan (95% CI) N=60
Leukociti (10 ⁹ /L)	7,8 (6,5-8,7)
Trombociti (10 ⁹ /L)	215 (182-273)
AST (U/L) ^a	50 (43-56)
ALT (U/L) ^b	41 (29-48)
GGT (U/L) ^c	58 (44-72)
LDH (U/L) ^d	368 (333-392)
CK (U/L) ^e	122 (87-162)
D dimeri (mg/L)	0,82 (0,68-1,16)
CRP (mg/L) ^f	133,1 (106,4-178,0)
Urea (mmol/L)	6,7 (5,7-7,5)
Kreatinin (μmol/L)	85,5 (81,0-98,0)

^a Aspartat-aminotransferaza

^b Alanin-aminotransferaza

^c Gama-glutamilttransferaza

^d Laktat dehidrogenaza

^e Kreatin kinaza

^f C-reaktivni protein

Prema prikupljenim podacima za sve bolesnike koji su sudjelovali u istraživanju, radilo se o hemodinamski stabilnim bolesnicima s normalnim srednjim vrijednostima srčane frekvencije, kao i vrijednostima sistoličkog i dijastoličkog tlaka (Tablica 3).

Tablica 3. Prikaz vrijednosti srčane frekvencije i tlakova za sve sudionike u istraživanju.

Varijabla	Medijan (95% CI) N = 60
Srčana frekvencija	90 (85-98)
Sistolički tlak (mmHg)	130 (125-132)
Dijastolički tlak (mmHg)	80 (75-82)

Prema dobivenim srednjim vrijednostima acidobaznog statusa za sve sudionike u istraživanju, bolesnici su bili u blagoj respiracijskoj alkalozii s nižim vrijednostima pO_2 kao i blago sniženim pCO_2 . Također, prema prikupljenim parametrima bolesnici su imali niži postotak zasićenja arterijske krvi kisikom ($SpO_2 = 91\%$) (Tablica 4).

Tablica 4. Prikaz vrijednosti acidobaznog statusa i zasićenja arterijske krvi kisikom za sve sudionike u istraživanju.

Varijabla	Medijan (95% CI) N=60
ABS ^a (pH)	7,48 (7,46-7,48)
ABS (pCO_2) (kPa)	4,44 (4,15-4,64)
ABS (pO_2) (kPa)	7,7 (7,1-8,2)
ABS (HCO_3) (mmol/L)	23,9 (23,3-25,2)
SpO_2 (%) ^b	91 (90-91)

^a Acidobazni status

^b Zasićenost arterijske krvi kisikom

4.1. Usporedba bolesnika koji su primali lijek i kontrolne skupine

U kontrolnoj skupini su bile 22 muške osobe (73,3%), dok je u skupini koja je primala remdesivir bilo 26 (86,7%) muškaraca. Hi kvadrat (χ^2) je iznosio 1.67 ($P=0.196$), te nije bilo značajne razlike između skupina prema spolu ni prema dobi (Tablica 5). U kontrolnoj skupini je 19 osoba (63,3%) dolazilo iz grada, dok je u skupini s remdesivirom 17 (56,7%) osoba dolazilo iz grada ($\chi^2=0.08$, $P=0.978$). U kontrolnoj skupini kod 23 bolesnika nitko od ukućana osim njih samih nije bio bolestan, kod 6 bolesnika je samo jedan član bio bolestan te je kod jednog bolesnika više ukućana bilo pozitivno. U skupini s remdesivirom, 25 bolesnika su naveli kako nitko osim njih nije bolestan od ukućana, kod 4 bolesnika je samo još jedan ukućanin bio bolestan i kod jednog bolesnika su svi ukućani bili pozitivni. U kontrolnoj skupini, 2 su bolesnika premještena u JIL, dok su 2 druga bolesnika imala smrtni ishod. U skupini s remdesivirom, samo je jedan bolesnik premješten u JIL, dok su ukupno bila tri smrtna ishoda.

Tablica 5. Usporedba skupina bolesnika koji su primali lijek i bolesnika koji su bili u kontrolnoj skupini.

Varijabla	Medijan (95% CI)		P*
	Bolesnici koji su primali lijek (N=30)	Kontrolna skupina (N=30)	
Dob u godinama	62 (58-69)	68 (62-76)	0,217
Broj ukućana	2 (1-3)	1 (1-2)	0,211
Trajanje temperature u danima prije lijeka	10 (9-11)	7 (5-9)	0,004
Nakon koliko dana se temperatura snizila	1 (1-2)	3 (2-4)	<0,001

*Mann Whitney neparametrijski test za nezavisne uzorke

U remdesivir skupini je temperatura trajala značajno dulje prije primjene lijeka (Tablica 5), te su bolesnici imali višu razinu leukocita, više vrijednosti LDH i pCO₂ u odnosu na kontrolnu skupinu (Tablica 6, Tablica 8). Posljedično, u skupini bolesnika s remdesivirom, temperatura je trajala značajno kraće u odnosu na kontrolnu skupinu (Tablica 5).

Vrijednosti jetrenih transaminaza (ALT i GGT) blago su povišene u remdesivir skupini u odnosu na kontrolnu skupinu. Srednje vrijednosti CRP-a i kreatin kinaze više su u remdesivir skupini u usporedbi s kontrolnom skupinom, kao i blago povišene vrijednosti D dimera. Vrijednosti uree i kreatinina nešto su više kod remdesivir skupine, ali su ipak kod obje skupine unutar referentnih vrijednosti (Tablica 6).

Tablica 6. Usporedba laboratorijskih vrijednosti u bolesnika koji su primali lijek i bolesnika koji su bili u kontrolnoj skupini.

Varijabla	Medijan (95% CI)		P*
	Bolesnici koji su primali lijek (N=30)	Kontrolna skupina (N=30)	
Leukociti (10 ⁹ /L)	8,5 (7,3-9,5)	6,4 (5,3-7,8)	0,027
Trombociti (10 ⁹ /L)	232 (189-290)	194 (164-238)	0,212
AST (U/L) ^a	56 (42-58)	47 (35-51)	0,363
ALT (U/L) ^b	36 (25-54)	45 (29-48)	0,976
GGT (U/L) ^c	60 (43-74)	50 (41-91)	0,982
LDH (U/L) ^d	381 (364-452)	324 (291-389)	0,006
CK (U/L) ^e	155 (93-282)	91 (69-151)	0,376
D dimeri (mg/L)	0,82 (0,49-1,48)	0,71 (0,64-1,25)	0,880
CRP (mg/L) ^f	166,4 (107,6-212,5)	115,4 (86,0-172,5)	0,119
Urea (mmol/L)	7,0 (5,8-8,6)	6,1 (4,9-7,7)	0,420
Kreatinin (μmol/L)	94 (82-112)	86 (81-98)	0,081

*Mann Whitney neparametrijski test za nezavisne uzorke

^a Aspartat-aminotransferaza

^b Alanin-aminotransferaza

^c Gama-glutamilttransferaza

^d Laktat dehidrogenaza

^e Kreatin kinaza

^f C-reaktivni protein

Ne postoji značajna razlika u vrijednostima sistoličkih i dijastoličkih tlakova između skupina, srčana frekvencija nešto je viša u kontrolnoj skupini, ali unutar normalnih vrijednosti (Tablica 7).

Tablica 7. Usporedba srčane frekvencije i tlakova u bolesnika koji su primali lijek i bolesnika koji su bili u kontrolnoj skupini.

Varijabla	Medijan (95% CI)		P*
	Bolesnici koji su primali lijek (N=30)	Kontrolna skupina (N=30)	
Srčana frekvencija	90 (84-95)	98 (85-110)	0,228
Sistolički tlak (mmHg)	130 (120-140)	130 (120-133)	0,630
Dijastolički tlak (mmHg)	80 (76-85)	78 (70-82)	0,232

*Mann Whitney neparametrijski test za nezavisne uzorke

Također, bolesnici koji su primali lijek su imali niži postotak zasićenja arterijske krvi kisikom ($SpO_2 = 88\%$). U obje skupine prema nalazima acidobaznog statusa bolesnici su u respiracijskoj alkalozii. Srednje vrijednosti pO_2 snižene su u obje skupine, dok su vrijednosti pCO_2 u remdesivir skupini snižene, a u kontrolnoj skupini na granici donje referentne vrijednosti (Tablica 8).

Tablica 8. Usporedba rezultata acidobaznog statusa i zasićenja arterijske krvi kisikom u bolesnika koji su primali lijek i bolesnika koji su bili u kontrolnoj skupini.

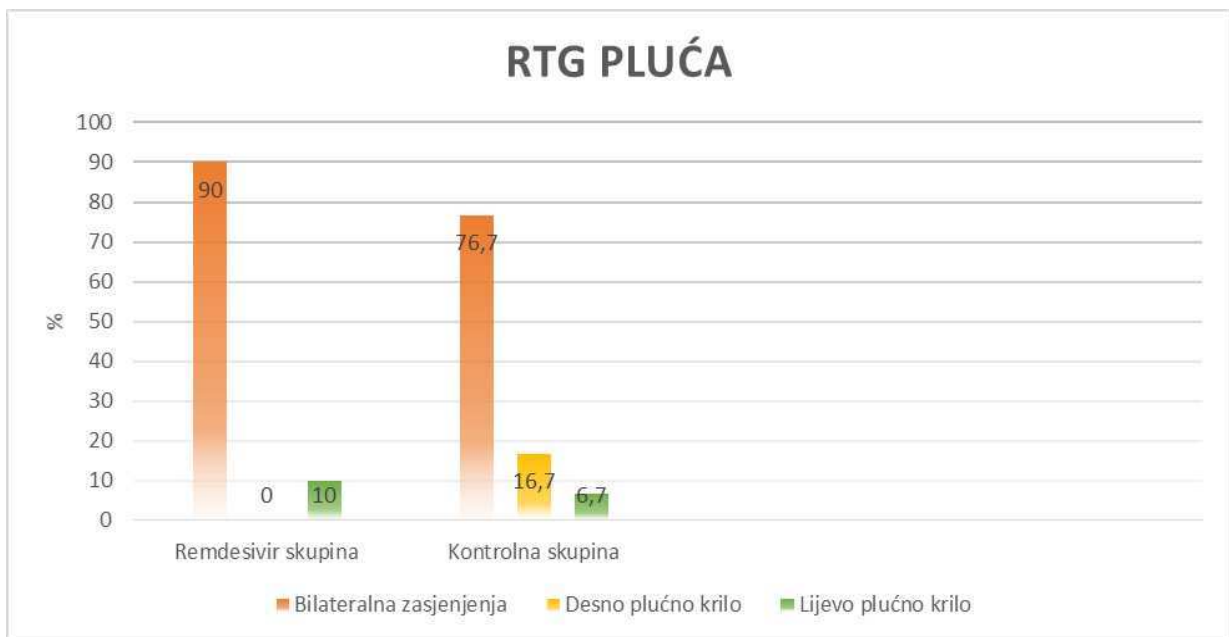
Varijabla	Medijan (95% CI)		P*
	Bolesnici koji su primali lijek (N=30)	Kontrolna skupina (N=30)	
ABS (pH) ^a	7,48 (7,45-7,51)	7,48 (7,45-7,49)	0,701
ABS (pCO_2) (kPa)	4,75 (4,15-5,12)	4,25 (3,97-4,49)	0,015
ABS (pO_2) (kPa)	7,38 (6,66-8,20)	7,75 (7,20-8,60)	0,240
ABS (HCO_3) (mmol/L)	24,2 (22,9-26,2)	23,6 (22,7-25,0)	0,110
SpO_2 (%) ^b	88 (86-92)	91 (91-92)	0,113

*Mann Whitney neparametrijski test za nezavisne uzorke

^a Acidobazni status

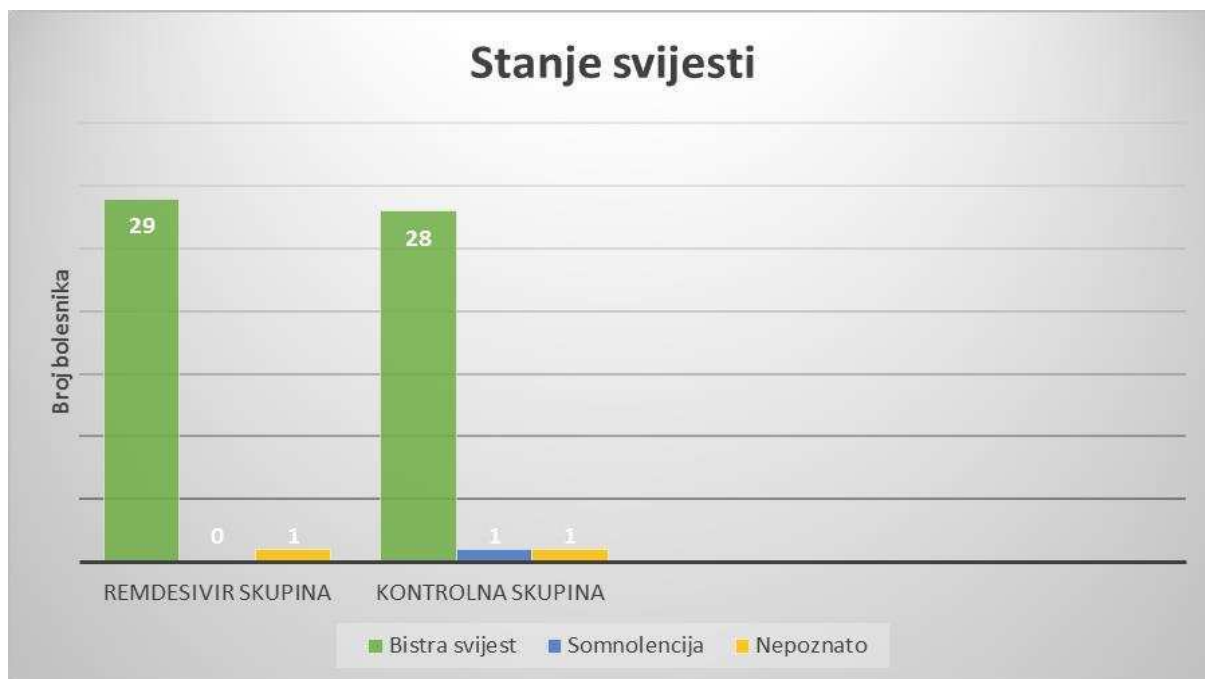
^b Zasićenost arterijske krvi kisikom

U kontrolnoj skupini kod 23 bolesnika (76,7%) na RTG-u pluća zabilježena su obostrana mrljasta zasjenjenja s promjenama izraženijim u srednjim i donjim plućnim poljima, dok su u remdesivir skupini kod 27 bolesnika (90%) zabilježena obostrano opsežna upalna zasjenjenja tipičnog izgleda za COVID 19 infekciju, također dominantno u srednjim i donjim plućnim poljima. U kontrolnoj skupini kod 5 bolesnika (16,7%) zahvaćeno je samo desno plućno krilo s bazalnim inhomogenim zasjenjenjima. U remdesivir skupini nisu zabilježene promjene koje su zahvaćale isključivo desno plućno krilo. U kontrolnoj skupini 2 bolesnika (6,7%) imala su promjene na lijevom plućnom krilu izraženije u donjem i srednjem plućnom polju uz lateralnu torakalnu stijenu u smislu inhomogenog zasjenjenja i smanjene prozračnosti. U remdesivir skupini kod 3 bolesnika (10%) zahvaćeno je samo lijevo plućno krilo s dominantnim promjenama u srednjem i donjem plućnom polju (Slika 1). Nadalje, u remdesivir skupini kod 2 osobe (6,7%) zabilježene su promjene koje odgovaraju subsegmentalnoj mikroemboliji, odnosno segmentalnoj tromboemboliji.



Slika 1. Prikaz raspodjele zahvaćenosti pluća upalnim infiltratima kod 60 bolesnika liječenih na Klinici za infektologiju KBC-a Split zbog infekcije SARS-CoV-2 virusom u razdoblju od 1.svibnja 2020. do 31.prosinca 2020.

Pri prvom pregledu na hitnom infektološkom prijemu, u remdesivir skupini 29 bolesnika je bilo bistre svijesti, za jednog bolesnika stanje svijesti nije poznato. U kontrolnoj skupini 28 bolesnika je bilo bistre svijesti, jedan je bolesnik bio somnolentan, a za jednog bolesnika stanje svijesti nije poznato (Slika 2).



Slika 2. Prikaz stanja svijesti na hitnom infektološkom prijemu u 60 bolesnika liječenih na Klinici za infektologiju KBC-a Split zbog infekcije SARS-CoV-2 virusom u razdoblju od 1. svibnja 2020. do 31. prosinca 2020.

5. RASPRAVA

Infekcija SARS-CoV-2 virusom treća je, ujedno i posljednja, epidemija koronavirusima koja se unutar nekoliko mjeseci nakon prvog slučaja u Kini u prosincu 2019. proširila na sve kontinente i predstavlja izazov za zdravstveni sustav u gotovo svim zemljama svijeta. U borbi protiv virusa čije nam značajke i posljedice zaraze još uvijek nisu u potpunosti poznate primjenjivani su različiti antivirusni i imunomodulacijski lijekovi za bolesnike s teškim i kritičnim oblikom bolesti koji su zahtjevali hospitalizaciju. Među antivirusnim lijekovima koji su se primjenjivali za liječenje hospitaliziranih COVID 19 bolesnika bio je i remdesivir čija je primjena i učinak glavni interes ovog istraživanja koje je provedeno na Klinici za infektologiju KBC-a Split u razdoblju od 1. svibnja 2020. godine do 31. prosinca 2020. godine.

Tijekom istraživanja uspjeli smo prikupiti podatke 60 bolesnika kojima je potvrđena infekcija SARS-CoV-2 virusom. Od ukupnog broja bolesnika 80% su bili muškarci, a 20% žene što nam govori o većoj pojavnosti SARS-CoV-2 infekcije kod muškog spola. Nalaz više incidencije nove koronavirusne bolesti kod muškaraca odgovara nalazima u drugim studijama u postojećoj literaturi (10).

Također smo istražili postoji li povezanost životne dobi i težine kliničke slike koronavirusne bolesti. Središnja dob odnosno medijan životne dobi iznosi 64 godine. Najmlađi bolesnik je bio u dobi od 59 godina, a najstariji u dobi od 70 godina. Prema dobivenim rezultatima, ipak je riječ o bolesnicima starije životne dobi kod kojih češće i dolazi do progresije u teži oblik bolesti u odnosu na djecu i mlađe odrasle kod kojih je infekcija uglavnom asimptomatska ili se očituje blažim oblikom bolesti što odgovara podacima iz literature (11).

Nadalje, prema sakupljenim epidemiološkim i demografskim podacima u istraživanju od ukupnog broja bolesnika, njih 60% je bilo iz grada, dok su ostali bili sa manjih naselja i sela što pokazuje je da je ipak malo veća incidencija bila u gradskom području. Osim njih samih, kod 48 bolesnika nitko drugi nije bio bolestan od ukućana, kod 10 bolesnika je samo još jedan ukućanin bio bolestan, a kod 2 bolesnika su svi ukućani bili bolesni. Dobiveni rezultati nam govore da su samo kod 3% od ukupnog broja bolesnika bili zaraženi svi članovi kućanstva, dok kod 80% ispitanika nitko od drugih ukućana nije imao simptomatsku infekciju.

Cilj ovog istraživanja je bio odrediti najvažnije pokazatelje u kliničkoj slici za odluku liječenja remdesivirom u bolesnika s COVID-om 19 i koji laboratorijski nalazi olakšavaju donošenje odluke za uvođenje antivirusne terapije budući da bolesnici koji su razvili teži oblik

bolesti često pokazuju izrazito poremećene laboratorijske markere koji odražavaju sistemsku upalnu reakciju (10).

Prema rezultatima istraživanja bolesnici u remdesivir skupini imali su više srednje vrijednosti LDH, CRP-a i kreatin kinaze u odnosu na kontrolnu skupinu što nam govori o težini kliničke slike i podudara se s rezultatima studija prema kojima je porast C-reaktivnog proteina viđen u do 40% bolesnika s težom kliničkom slikom i povezan je s ARDS-om, srčanom ozljedom i smrtnošću. Povišena razina LDH također je povezana s većim rizikom od ARDS-a i smrti (10).

Kod težeg oblika bolesti često nastaje limfopenija, trombocitopenija i koagulopatija, koja često napreduje do diseminirane intravaskularne koagulacije (10). U remdesivir skupini medijan vrijednosti leukocita bio je nešto viši u usporedbi s kontrolnom skupinom, ali ipak su vrijednosti u obje skupine bile unutar normalnog raspona vrijednosti. Vrijednosti trombocita u obje skupine su bile unutar referentnog intervala s nešto nižim vrijednostima bližim donjoj granici intervala u kontrolnoj skupini. Dakle, u istraživanim skupinama nije bilo značajnih odstupanja u vrijednostima leukocita i trombocita.

Srednje vrijednosti D dimera u obje skupine su bile blago povišene s tim da su u remdesivir skupini srednje vrijednosti ipak bile nešto više u odnosu na kontrolnu skupinu što ide u prilog opravdanoj primjeni remdesivira budući da je početna koagulopatija COVID-19 karakterizirana porastom D-dimera i produktima razgradnje fibrinogena ili fibrina (19). Nadalje, prema studijama teže laboratorijske abnormalnosti povezane su s ozbiljnijom infekcijom, a D-dimeri imaju najveće prognostičke vrijednosti (13).

Srednje vrijednosti jetrenih transaminaza (ALT i GGT) blago su povišene u remdesivir skupini u odnosu na kontrolnu skupinu. Na temelju velikog sustavnog pregleda i metaanalize, procjenjuje se da se abnormalnosti jetrenih proba javljaju u otprilike 15% bolesnika, a AST i ALT bili su blago povišeni u većine bolesnika. Poremećaji funkcije jetre češće se uočavaju kod bolesnika s težim oblikom bolesti nakon prezentacije (21).

Međutim, primjena remdesivira je kontraindicirana kod bolesnika s povišenim vrijednostima ALT-a i/ili AST-a do pet puta iznad gornje referentne vrijednosti (25, 26). S obzirom na dobivene vrijednosti možemo reći da se u remdesivir skupini doista radi o bolesnicima s težim oblikom bolesti i da je primjena remdesivira ipak bila opravdana budući da su vrijednosti transaminaza bile blago povišene.

Vrijednosti uree i kreatinina nešto su više kod remdesivir skupine, ali su ipak kod obje skupine unutar referentne vrijednosti što omogućuje primjenu remdesivira kod težeg oblika bolesti budući da je kontraindicirana kod bolesnika s bubrežnim oštećenjem čija je

procjenjena brzina glomerularne filtracije ispod 30 mL/min ili kod slučajeva koji zahtjevaju hemodijalizu (25, 26). Nadalje, nedavne studije su pokazale koronavirusni tropizam za bubrege, kako je ACE-2 izrazito izražen na podocitima i tubularnim epitelnim stanicama bubrega (11). Stoga, možemo zaključiti da je infekcija SARS-CoV-2 virusom mogući uzrok porasta vrijednosti uree i kreatinina.

Budući da nije postojala značajna razlika u vrijednostima sistoličkih i dijastoličkih tlakova između skupina, a srčana frekvencija je bila nešto viša u kontrolnoj skupini, ali ipak unutar normalnih vrijednosti, možemo reći da se radilo o hemodinamski stabilnim bolesnicima.

Prema nalazima acidobaznog statusa u obje skupine bolesnici su bili u respiracijskoj alkaloziji. Srednje vrijednosti pO_2 snižene su u obje skupine, dok su vrijednosti pCO_2 u remdesivir skupini snižene, a u kontrolnoj skupini na granici donje referentne vrijednosti. Nadalje, srednje vrijednosti zasićenja arterijske krvi kisikom su bile niže u skupini bolesnika koji su primali remdesivir (medijan $SpO_2 = 88\%$).

Prisutnost obostrano opsežnih upalnih zasjenjenja tipičnog izgleda za COVID 19 infekciju, dominantno u srednjim i donjim plućnim poljima, na RTG-u pluća u 90% bolesnika u remdesivir skupini potvrđuje težinu kliničke slike s obzirom na dosadašnje spoznaje u studijama prema kojima je prisutnost bilateralnih infiltrata bila povezana s lošijim ishodima, uključujući veću stopu intubacije, veći broj dana hospitalizacije i veću smrtnost (22). Nadalje, u remdesivir skupini kod 2 osobe (6,7%) zabilježene su promjene koje odgovaraju subsegmentalnoj mikroemboliji, odnosno segmentalnoj tromboemboliji što potvrđuje težinu kliničke slike s obzirom na istraživanja prema kojima venska tromboembolija koja se očituje kao plućna embolija često susreće kod bolesnika s teškom kliničkom slikom unatoč profilaktičkom antikoagulantnom liječenju (11).

Uzimajući u obzir nalaze RTG-a pluća te vrijednosti zasićenja arterijske krvi kisikom, kao i nalaze acidobaznog statusa možemo reći da je primjena remdesivira bila opravdana budući da je glavna indikacija za primjenu lijeka teška pneumonija kod bolesnika čiji je SpO_2 niži od 93% na sobnom zraku (26).

Osim glavnih kriterija za uvođenje antivirusne terapije zanimalo nas je koliko je terapija remdesivirom doprinijela da dođe do poboljšanja kliničkog stanja prateći snižavanje tjelesne temperature, kao i smanjuje li smrtnost i potrebu za mehaničkom ventilacijom kod oboljelih s virusom SARS CoV-2. Naposljetku, pitali smo se je li terapija remdesivirom bila opravdana.

U remdesivir skupini medijan vrijednosti trajanja povišene tjelesne temperature prije primjene lijeka je bio 10 dana u odnosu na kontrolnu skupinu kod koje je srednja vrijednost trajanja povišene tjelesne temperature prije farmakološkog liječenja iznosila 7 dana. Nadalje, u remdesivir skupini je značajno brže došlo do sniženja tjelesne temperature nakon uključivanja lijeka u terapiju, u prosjeku nakon jednog dana, dok se u kontrolnoj skupini tjelesna temperatura snizila nakon 3 dana. U kontrolnoj skupini, 2 su pacijenta premještena u JIL, dok su 2 druga pacijenta imala smrtni ishod. U skupini s remdesivirom, samo je jedan pacijent premješten u JIL, dok su ukupno bila tri smrtna ishoda. Prema dobivenim rezultatima istraživanja, možemo reći da je remdesivir značajno utjecao na sniženje tjelesne temperature i doveo do poboljšanja kliničke slike s obzirom na to da je u remdesivir skupini temperatura i trajala dulje prije primjene lijeka. U remdesivir skupini manji broj bolesnika je premješten u JIL, ali smo imali veći broj bolesnika sa smrtnim ishodom. Iako se pokazalo da primjena lijeka nema značajan utjecaj na smanjenje broja smrtnih ishoda u odnosu na kontrolnu skupinu, možemo reći da je primjena remdesivira bila opravdana s obzirom na njegov značajan učinak na sniženje tjelesne temperature ($P < 0,001$), ali i smanjenje broja bolesnika koji su premješteni u JIL, odnosno na smanjenje potrebe za mehaničkom ventilacijom.

Ipak, važno je napomenuti kako ovo istraživanje obuhvaća kratak vremenski period i mali broj ispitanika. Stoga, kako bismo imali bolji uvid i statistički značajnije rezultate učinka remdesivira na broj smrtnih ishoda, kao i na potrebe za primjenu stroja za mehaničku ventilaciju potrebna su dodatna istraživanja na većem broju ispitanika.

6. ZAKLJUČCI

1. Na Klinici za infektologiju KBC-a Split u razdoblju od 1. svibnja 2020. do 31. prosinca 2020. muškarci su 4 puta češće hospitalizirani od žena zbog infekcije SARS-CoV-2 virusom kod kojih se razvio srednje teški i teški kritični oblik bolesti. Medijan životne dobi svih bolesnika koji su sudjelovali u istraživanju je bio 64 godine. Infekcija SARS-CoV-2 virusom češće se javlja kod muškaraca i teža klinička slika se češće razvija kod osoba starije životne dobi.
2. Prema sakupljenim epidemiološkim i demografskim podacima, viša incidencija zaraze (60% bolesnika) je bila u gradskom području u odnosu na ruralno područje i kod 48 bolesnika nitko drugi nije bio bolestan od ukućana, kod 10 bolesnika je samo još jedan ukućanin bio bolestan, a kod 2 bolesnika su svi ukućani bili bolesni.
3. Glavni klinički kriteriji za uvođenje antivirusnog liječenja remdesivirom u bolesnika s infekcijom SARS-CoV-2 virusa su teška pneumonija s nalazom RTG-a pluća s obostrano opsežnim upalnim zasjenjenjima tipičnog izgleda za COVID 19 infekciju i vrijednostima zasićenja arterijske krvi kisikom nižim od 90% te niskim arterijskim pO_2 u nalazima acidobaznog statusa.
4. Povišene laboratorijske vrijednosti LDH, CRP-a, CK te D dimera indikacija su za primjenu remdesivira. S obzirom na blago povišene jetrene transaminaze, kao i uredne parametre bubrežne funkcije, nisu postojale kontraindikacije za primjenu lijeka.
5. Iako se radilo o bolesnicima s težom kliničkom slikom kod odluke o uvođenju remdesivira značajno kraće trajanje temperature ($P < 0,001$) u toj skupini bolesnika ukazuje na dobrobit primjene lijeka.
6. Učinak remdesivira prema dobivenim rezultatima istraživanja smanjuje broj premještaja u JIL, odnosno smanjuje potrebu za uporabom stroja za mehaničku ventilaciju. Istraživanje nije pokazalo da primjena remdesivira smanjuje broj smrtnih ishoda.

7. POPIS CITIRANE LITERATURE

1. Wang M-Y, Zhao R, Gao L-J, Gao X-F, Wang D-P, Cao J-M. SARS-CoV-2: Structure, Biology, and Structure-Based Therapeutics Development. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2020. doi: 10.3389/fcimb.2020.587269
2. Al-Rohaimia AH, Otaibib F. Novel SARS-CoV-2 outbreak and COVID19 disease; a systemic review on the global pandemic. *Genes & Diseases.* 2020;7:491-501.
3. Hu B, Huang S, Yin L. The cytokine storm and COVID-19. *J Med Virol.* 2021;93:250-6.
4. Atelj A, Krajinović V, Santini M, Papić N, Vargović M, Kotarski V, i sur. Bolesnici liječeni u Jedinici intenzivnog liječenja Klinike za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević” u Zagrebu zbog bolesti COVID-19. *Infektološki glasnik.* 2020;40:55-63.
5. Brooks G, Jawetz E, Melnick J, Adelberg E, Carroll K, Butel J i sur. Jawetz, Melnick i Adelberg / *Medicinska mikrobiologija – Udžbenik.* Split: Placebo;2015. Str. 613.
6. Hu B, Guo H, Zhou P, Zheng-Li S. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol.* 2021;19:141-54.
7. Song Tang, Yixin Mao, Rachael M. Jones, Qiyue Tan, John S. Ji, Na Li, i sur. Aerosol transmission of SARS-CoV-2? Evidence, prevention and control. *Environ Int.* 2020. doi: 10.1016/j.envint.2020.106039.
8. Neef V, Buxmann H, Rabenau HF, Zacharowski K, Raimann FJ. Characterization of neonates born to mothers with SARS-CoV-2 infection: Review and meta-analysis. *Pediatr Neonatol.* 2021;62:11-20.
9. Li Y, Zhou W, Yang L, You R. Physiological and pathological regulation of ACE2, the SARS-CoV-2 receptor. *Pharmacol Res.* 2020. doi:10.1016/j.phrs.2020.104833
10. Mina A, van Besien K, Plataniias LC. Hematological manifestations of COVID-19. *Leuk Lymphoma.* 2020;61:2790-8.

11. Gavriilaki E, Anyfanti P, Gavriilaki M, Lazaridis A, Douma S, Gkaliagkousi E. Endothelial Dysfunction in COVID-19: Lessons Learned from Coronaviruses. *Curr Hypertens Rep.* 2020;22:63.
12. Asgharpour M, Zare E, Mubarak M, Alirezaei A. COVID-19 and Kidney Disease: Update on Epidemiology, Clinical Manifestations, Pathophysiology and Management. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2020;30:19-25.
13. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA.* 2020;324:782-93.
14. Becker RC. Anticipating the long-term cardiovascular effects of COVID-19. *J Thromb Thrombolysis.* 2020;50:512-24.
15. Jalali Nadoushan M, Ahmadi S, Jalali Nadoushan P. Serology Testing for SARS-CoV-2: Benefits and Challenges. *Iran J Pathol.* 2020;15:154-5.
16. Gandhi RT, Lynch JB, del Rio C. Mild or Moderate Covid-19. *N Engl J Med.* 2020; 383:1757-66.
17. Asrani P, Hussain A, Nasreen K, AlAjmi MF, Amir S, Sohal SS, et al. Guidelines and Safety Considerations in the Laboratory Diagnosis of SARS-CoV-2 Infection: A Prerequisite Study for Health Professionals. *Risk Manag Healthc Policy.* 2021;14:379-89.
18. Stowell SR, Guarner J. Role of Serology in the Coronavirus Disease 2019 Pandemic. *Clin Infect Dis.* 2020;71:1935-6.
19. Kander T. Coagulation disorder in COVID-19. *Lancet Haematol.* 2020;7:630-2.
20. Hundt MA, Deng Y, Ciarleglio MM, Nathanson MH, Lim JK. Abnormal liver tests in COVID-19: a retrospective observational cohort study of 1827 patients in a major U.S. hospital network. *Hepatology.* 2020;72:1169-76.

21. Agarwal A, Chen A, Ravindran N, To C, Thuluvath PJ. Gastrointestinal and Liver Manifestations of COVID-19. *J Clin Exp Hepatol*. 2020;10:263-65.
22. Marco CA, Repas SJ, Studebaker H, Buderer N, Burkhammer J, Shecter J, i sur. Radiographic findings of SARS-CoV-2 infection. *J Am Coll Emerg Physicians Open*. 2021;2:12399.
23. Zhou Z, Guo D, Li C, Fang Z, Chen L, Yang R, i sur. Coronavirus disease 2019: initial chest CT findings. *Eur Radiol*. 2020;30:4398–406.
24. Begovac J, Dušek D, Krajinović V, Kutleša M, Papić N, Roglić S, i sur. Kliničko zbrinjavanje pacijenata s COVID-19.
25. Rezagholizadeh A, Khiali S, Sarbakhsh P, Entezari-Maleki T. Remdesivir for treatment of COVID-19; an updated systematic review and meta-analysis. *Eur J Pharmacol*. 2021. doi: 10.1016/j.ejphar.2021.173926.
26. Čivljak R, Perić Lj, Trošelj Vukić B, Ledina D, Puljiz I, Lukas D, i sur. Smjernice za liječenje oboljelih od koronavirusne bolesti 2019 (COVID 19) verzija 2.

8. SAŽETAK

Ciljevi: Cilj istraživanja je bio retrospektivno istražiti glavne kriterije u kliničkoj slici i laboratorijskim nalazima za uvođenje remdesivira u terapiju u bolesnika s COVID 19 infekcijom sa srednje teškim i teškim oblikom bolesti, učinak remdesivira na sniženje tjelesne temperature, smanjenje smrtnosti i potrebe za primjenom mehaničke ventilacije.

Materijali i metode: Analizom povijesti bolesti iz Klinike za infektologiju KBC-a Split zabilježeno je ukupno 60 bolesnika s COVID 19 infekcijom sa srednje teškim i teškim oblikom bolesti. Prikupljeni su sljedeći podaci: dob, spol, trajanje temperature prije i nakon primjene lijeka, leukociti, trombociti, AST, ALT, GGT, LDH, CK, D dimeri, CRP, ureja, kreatinin, ABS, SpO₂, RTG pluća, stanje svijesti bolesnika te krvni tlak i srčana frekvencija. Također, prikupljeni su i epidemiološki i demografski podaci o mjestu stanovanja, ukupnom broju ukućana kao i broju zaraženih ukućana.

Rezultati: U istraživanju je sudjelovalo ukupno 60 bolesnika, od koji su 48 bili muškog spola (80%). Medijan životne dobi bolesnika iznosi 64 godine. Od ukupnog broja bolesnika, njih 60% je bilo iz grada, dok su ostali bili sa manjih naselja i sela. Kod 48 bolesnika nitko drugi nije bio bolestan od ukućana, kod 10 bolesnika je samo još jedan ukućan bio bolestan, a kod 2 bolesnika su svi ukućani bili bolesni. U remdesivir skupini je temperatura trajala značajno dulje prije primjene lijeka, te su bolesnici imali višu razinu leukocita, viši LDH i pCO₂ u odnosu na kontrolnu skupinu, kao i srednje vrijednosti CRP-a, CK i D dimera. U skupini pacijenata s remdesivirom, temperatura je trajala značajno kraće u odnosu na kontrolnu skupinu. Vrijednosti jetrenih transaminaza (ALT i GGT) blago su povišene u remdesivir skupini u odnosu na kontrolnu skupinu. Vrijednosti uree i kreatinina nešto su više kod remdesivir skupine. Ne postoji značajna razlika u vrijednostima sistoličkih i dijastoličkih tlakova između skupina, srčana frekvencija nešto je viša u kontrolnoj skupini. U obje skupine bolesnici su bili u respiracijskoj alkaloziji i imali su snižene vrijednosti pO₂. Bolesnici liječeni remdesivirom imali su niži SpO₂. Na RTG-u pluća u remdesivir skupini u 90% bolesnika su zabilježena obostrana upalna zasjenjenja tipičnog izgleda za COVID 19 infekciju, dominantno u srednjim i donjim plućnim poljima.

Zaključci: Budući da je riječ o bolesnicima s težom kliničkom slikom i povišenim laboratorijskim upalnim parametrima, kod odluke o uvođenju remdesivira kraće trajanje temperature u toj skupini bolesnika ukazuje na dobrobit primjene lijeka. Iako učinak

remdesivira prema dobivenim rezultatima istraživanja smanjuje broj premještaja u JIL, istraživanje nije pokazalo da primjena remdesivira smanjuje broj smrtnih slučajeva.

9. SUMMARY

Diploma thesis title: Use and effect of remdesivir in patients with SARS-CoV-2 virus infection

Objectives: The aim of the study was to retrospectively investigate the main criteria in the clinical picture and laboratory findings for the introduction of remdesivir into therapy in patients with COVID 19 infection with moderate to severe disease, the effect of remdesivir on lowering body temperature, reducing mortality and the need for mechanical ventilation.

Materials and methods: The analysis of the medical history from the Clinic for Infectious Diseases of the University Hospital of Split recorded a total of 60 patients with COVID 19 infection with moderate to severe disease. The following data were collected: age, sex, duration of body temperature before and after drug administration, levels of leukocytes, platelets, AST, ALT, GGT, LDH, CK, D dimers, CRP, urea, creatinine, ABS, SpO₂, lung X-ray, state of consciousness of patients, blood pressure and heart rate. Also, epidemiological and demographic data on the place of residence, total number of households as well as the number of infected households were collected.

Results: In the study participated 60 patients, of which 48 were male (80%). The median age is 64 years. Of the total number of patients, 60% were from the city, while the rest were from smaller settlements and villages. In 48 patients no one else was ill from the household, in 10 patients only one more household member was ill, and in 2 patients all family members were ill. In the remdesivir group, the temperature lasted significantly longer before drug administration, and patients had higher leukocyte levels, higher LDH and pCO₂ compared to the control group, as well as mean values of CRP, CK and D dimers. In the remdesivir group, the temperature was significantly shorter after drug administration than in the control group. Hepatic transaminases (ALT and GGT) in the remdesivir group compared to the control group. Urea and creatinine values are slightly higher in the remdesivir group. There is no significant difference in the values of the systolic and diastolic pressure between the groups, the heart rate is slightly higher in the control group. In both groups patients were in respiratory alkalosis and had decreased pO₂ values. Patients treated with remdesivir had lower SpO₂. On the chest radiography in the remdesivir group, bilateral inflammatory infiltrates typical of COVID 19 infection were observed in 90% of patients, predominantly in the middle and lower lung fields.

Conclusions: Seeing they were patients with a more severe clinical picture and elevated laboratory inflammatory parameters, shorter duration of fever in this group of patients

indicates the benefit of remdesivir. Although the effect of remdesivir according to the obtained research results reduces the number of accommodation in the ICU, research has not shown that the use of remdesivir reduces the number of deaths.

10. ŽIVOTOPIS

OSOBNI PODACI

Ime i prezime: Gabrijela Penić

Datum rođenja: 07.10.1996.

Mjesto rođenja: Split, Republika Hrvatska

Državljanstvo: hrvatsko

Adresa stanovanja: Glavice 647A, 21230 Sinj, Republika Hrvatska

Telefon: +385 95 557 3295

E-mail: gpenic96@gmail.com

OBRAZOVANJE

2003. – 2005. Osnovna škola *Visoka Split*

2005. – 2011. Osnovna škola *Ivana Lovrića* , Sinj

2008. – 2013. Osnovna glazbena škola Jakova Gotovca u Sinju

2011. – 2015. Franjevačka klasična gimnazija u Sinju s pravom javnosti , klasični smjer

2015.- 2021. Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, studij medicine

STRANI JEZICI

Engleski jezik: aktivno znanje

Njemački jezik: osnovno znanje