

# Použití kortikosteroidů u COVID-19

Balík M.<sup>1</sup>, Votruba J.<sup>2</sup>, Matějovič M.<sup>3</sup>, Suk P.<sup>4</sup>, Šrámek V.<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny 1. LF UK a VFN v Praze

<sup>2</sup>1. klinika tuberkulózy a respiračních nemocí medicíny 1. LF UK a VFN v Praze

<sup>3</sup>1. interní klinika LF UK a FN Plzeň

<sup>4</sup>Anesteziologicko resuscitační klinika, FNUSA Brno

Dle recentních studií a doporučení WHO je pravděpodobný benefit kortikosteroidů u závažných (hospitalizovaných) forem COVID-19, a to v případě umělé plicní ventilace nebo pneumonie s potřebou podpůrné oxygenoterapie [1, 2]. U mírnějších forem (non-severe COVID-19) není benefit prokázán. Toto přímočaré globální doporučení (viz závěr tohoto textu) je vhodné u každého nemocného aplikovat individuálně. Právě proto vznikl tento text s cílem přinést up-to-date informace ještě dříve, než vznikne chystaný Doporučený klinický postup pod záštitou AZV.

Vycházíme ze studií, kde došlo k poklesu vysoké mortality ze 41 % a 61,5 % v kontrolních skupinách na 29 % a 56,3 % ve skupinách se steroidy [3, 4]. Některé recentní studie však žádný posun v mortalitě neukazují (38,2 % vs. 37,1 %) [5]. Jiné studie neprokázaly statisticky významný dopad kortikoidů na morbiditu a mortalitu u COVID-19, zřejmě i s ohledem na předčasné ukončení recruitmentu [6, 7]. Maximální délka sledování ve studiích je jen 28 dní, proto přetrvává nejistota ohledně dopadu kortikoidů na dlouhodobější mortalitu, stejně jako na délku stonání, který je konfliktní mezi studiemi.

Doporučení a studie nesledují časování dávky od začátku klinických příznaků, stejně jako neindividualizují dávku kortikosteroidů, což může být rozhodující pro dosažení kýženého efektu [8].

Dosavadní sledování imunitní odpovědi u závažných forem COVID-19 ukazuje v naprosté většině hyporeaktivitu a imunitní deficit, nikoli hyperreaktivní odpověď doprovázenou např. tzv. cytokinovou bouří [9]. Imunopatologie COVID-19 ukazuje na dvoufázový průběh u těžkých forem. V první fázi u vnímavých jedinců masivní replikace viru v důsledku nedostatečné buněčné imunity. Progrese do druhé fáze obvykle nastává 7.–10. den. I když systémové projevy aktivace cytokinové

kaskády jsou ojedinělé, na úrovni plicní tkáně mohou být významné. Na tomto podkladě je důvodné usuzovat, že podání kortikoidů v této fázi, kdy se virová replikace snižuje a převažuje plicní, alarminy spouštěná zánětová odpověď, je pravděpodobně efektivní.

Kortikoidy mohou zhoršit virovou clearance [10–13], klinické příznaky a prodloužit dobu hospitalizace, což může být důležité hlavně v prvních dnech infekce. Pacienti se závažnou formou COVID-19 jsou ohroženi superinfekcemi ve 14–29 % případů [14, 15], zde nežádoucí vliv kortikoidů může převážet. Efekty kortikoidů nebyly monitorovány u pacientů nad 70 let věku a nebyl vyhodnocen jejich vliv na diabetes a základní onemocnění v případě chronicky imunosuprimovaných pacientů [16]. Recentní metaanalýza poukazuje na přímou souvislost s chronickou medikací steroidy a těžkým průběhem COVID-19 ve srovnání s jinými imunosupresivy a biologickou léčbou [17]. V případě chronické medikace kortikosteroidy je vhodné respektovat doporučení evropských společností a snížit dávku pod ekvivalent 0,2 mg/kg/den methylprednisolonu při ponechání ostatní imunosupresivní léčby [18]. Dosavadní doporučení u COVID-19 ARDS jsou v kolizi s daty z nerandomizovaných studií u chřipky, obecně je efekt kortikoidů u primárních ARDS včetně virových etiologií heterogenní [19].

Racionální je tedy individualizovat léčbu [1, 16] a zvážit rizika podání časných kortikoidů při možnosti superinfekce (např. vzestup nezralých granulocytů, pozitivita PCT nad 0,5 ng/ml), podobně při těžké lymfopenii nebo při známkách imunosuprese. V pozdější fázi od nástupu klinických příznaků (7.–10. den) a předpokládaném přestřelení imunitní odpovědi může být podání kortikosteroidů bezpečnější. Toto doporučení se týká nově nasazované léčby specificky pro COVID-19 a doporučujeme respektovat ostatní primární indikace pro kortikosteroidy.

**Tab. 1.** Terminologie

<b>Kritický COVID-19</b>	Definován jako ARDS, sepse, septický šok s potřebou UPV nebo katecholaminů
<b>Těžký COVID-19</b>	Definován jako: <ul style="list-style-type: none"> <li>■ saturace kyslíku &lt; 90 % na vzduchu</li> <li>■ dechová frekvence &gt; 30/min u dospělých a dětí nad 5 let; ≥ 40 u dětí 1–5 let; ≥ 50 u dětí 2–11 měsíců; ≥ 60 u dětí pod 2 měsíce</li> <li>■ těžký respirační distress (zapojení akcesorních svalů, neschopnost mluvit v celých větách; zatahování hrudní stěny u dětí, grunting, centrální cyanóza)</li> </ul>
<b>Nezávažný COVID-19</b>	Definováno jako absence známek kritického nebo těžkého COVID-19

## KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

doc. MUDr. Martin Balík, Ph.D., EDIC, martin.balik@vfn.cz

**Cit. zkr:** Anest intenziv Med. 2020; 31(6): 310–311

## Doporučení 1

Pro léčbu pacientů s těžkou a kritickou COVID-19 pneumonií doporučujeme spíše systémové kortikosteroidy než žádné kortikosteroidy (silné doporučení, založené na moderate certainty evidence).

## Doporučení 2

Doporučujeme nepoužívat kortikosteroidy v léčbě pacientů s nezávažným COVID-19 onemocněním (podmíněné doporučení založené na low certainty evidence).

## LITERATURA

1. Prescott HC, Rice TW. Corticosteroids in COVID-19 ARDS: Evidence and Hope During the Pandemic. *Jama* 2020.
2. Sterne JAC, Murthy S, Diaz JV, Slutsky AS, Villar J, Angus DC, et al. Association Between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Meta-analysis. *Jama* 2020.
3. Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, Linsell L, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 – Preliminary Report. *The New England journal of medicine* 2020.
4. Tomazini BM, Maia IS, Cavalcanti AB, Berwanger O, Rosa RG, Veiga VC, et al. Effect of Dexamethasone on Days Alive and Ventilator-Free in Patients With Moderate or Severe Acute Respiratory Distress Syndrome and COVID-19: The CoDEX Randomized Clinical Trial. *Jama* 2020.
5. Jeronimo CMP, Farias MEL, Val FFA, Sampaio VS, Alexandre MAA, Melo GC, et al. Methylprednisolone as Adjunctive Therapy for Patients Hospitalized With COVID-19 (Metcovid): A Randomised, Double-Blind, Phase IIb, Placebo-Controlled Trial. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2020.
6. Angus DC, Derde L, Al-Beidh F, Annane D, Arabi Y, Beane A, et al. Effect of Hydrocortisone on Mortality and Organ Support in Patients With Severe COVID-19: The REMAP-CAP COVID-19 Corticosteroid Domain Randomized Clinical Trial. *Jama* 2020.
7. Dequin PF, Heming N, Meziani F, Plantefève G, Voiriot G, Badié J, et al. Effect of Hydrocortisone on 21-Day Mortality or Respiratory Support Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *Jama* 2020.
8. Cain DW, Cidlowski JA. After 62 years of regulating immunity, dexamethasone meets COVID-19. *Nature reviews Immunology* 2020; 20(10): 587–588.
9. Lu X, Chen T, Wang Y, Wang J, Yan F. Adjuvant corticosteroid therapy for critically ill patients with COVID-19. *Critical care* 2020; 24(1): 241.
10. Huang R, Zhu C, Jian W, Xue L, Li C, Yan X, et al. Corticosteroid therapy is associated with the delay of SARS-CoV-2 clearance in COVID-19 patients. *European Journal of Pharmacology* 2020: 173556.
11. D'Ardes D, Pontolillo M, Esposito L, Masciarelli M, Boccatonda A, Rossi I, et al. Duration of COVID-19: Data from an Italian Cohort and Potential Role for Steroids. *Microorganisms* 2020; 8(9).
12. Lee N, Allen Chan KC, Hui DS, Ng EK, Wu A, Chiu RW, et al. Effects of early corticosteroid treatment on plasma SARS-associated Coronavirus RNA concentrations in adult patients. *Journal of clinical virology: the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology* 2004; 31(4): 304–309.
13. Ma Y, Zeng H, Zhan Z, Lu H, Zeng Z, He C, et al. Corticosteroid Use in the Treatment of COVID-19: A Multicenter Retrospective Study in Hunan, China. *Frontiers in pharmacology* 2020; 11: 1198.
14. Bos LDJ, Brodie D, Calfee CS. Severe COVID-19 Infections-Knowledge Gained and Remaining Questions. *JAMA internal medicine* 2020.
15. Bassetti M, Kollef MH, Timsit JF. Bacterial and fungal superinfections in critically ill patients with COVID-19. *Intensive care medicine* 2020.
16. Waterer GW, Rello J. Steroids and COVID-19: We Need a Precision Approach, Not One Size Fits All. *Infectious diseases and therapy* 2020: 1–5.
17. Akiyama S, Hamdeh S, Micic D, Sakuraba A. Prevalence and clinical outcomes of COVID-19 in patients with autoimmune diseases: a systematic review and meta-analysis. *Annals of the rheumatic diseases* 2020.
18. COVID-19 News and Information. [online]. Dostupné z: <https://www.era-edta.org/en/covid-19-news-and-information/#toggle-id-1>
19. Arulkumaran N, Snow TAC, Longobardo A, Brealey D, Singer M. Steroids in ARDS: more light is being shed. *Intensive care medicine* 2020: 1–3.

**Podání:** perorálně nebo intravenózně.

**Dávkování:** dexametazon jednou denně 6 mg odpovídá 160 mg hydrokortizonu (např. 50 mg každých 8 hodin nebo 100 mg každých 12 hodin), 40 mg prednisonu, 32 mg methylprednisolonu (např. 8 mg každých 6 hodin nebo 16 mg každých 12 hodin).

**Pozn:** důkazy podporující použití alternativ dexametazonu jsou limitované.

**Doba trvání:** až 7–10 dní.