

Revijalni članak

PRIMENA KORTIKOSTEROIDA U TERAPIJI COVID-19 INFEKCIJE (KORTIKOSTEROIDI U COVID-19 INFEKCIJI)

Marija Milenković^{1,3}, Marija Dukić², Milica Brajković², Slobodan Klasnja², Borislav Tošković^{2,3}, Marija Zdravković^{2,3}

¹Urgentni centar, Univerzitetski Klinički centar Srbije, Beograd

²Kliničko-bolnički centar Bežanijska kosa, Beograd, Srbija

³Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

Rad je primljen 18.5.2021, revizija je primljena 31.07.2021, rad je prihvaćen 20.08.2021.

Review article

USE OF CORTICOSTEROIDS IN THE THERAPY OF COVID-19 INFECTION (CORTICOSTEROIDS IN COVID-19 INFECTION)

Marija Milenkovic^{1,3}, Marija Dukic², Milica Brajkovic², Slobodan Klasnja², Borislav Toskovic^{2,3}, Marija Zdravkovic^{2,3}

¹Emergency center, Clinical Center of Serbia, Belgrade, Serbia

²University Hospital Medical Center Bežanijska kosa, Belgrade, Serbia

³Faculty of Medicine, University of Belgrade, Belgrade, Serbia

Submitted May 5, 2021, Revision received July 31, 2021, Accepted August 20, 2021

Sažetak

Krajem decembra 2019. godine, u kineskom gradu Vuhanu, pojavio se određeni broj pacijenata sa pneumonijom nepoznate etiologije. Uzročnik corona virus disease (COVID-19) jeste virus iz familije Coronaviridae, koji je nazvan Novel Coronavirus, odnosno SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Coronavirus 2). Pravilno postavljanje dijagnoze kod obolelih, otežala je nespecifičnost znakova, simptoma i laboratorijskih nalaza. Terapijske opcije uključuju: antivirusnu, antikoagulantnu, kortikosteroidnu, biološku, antibiotsku, polivitaminsku, simptomatsku terapiju i kiseoničnu potporu. Upotreba kortikosteroida u lečenju COVID-19 infekcije u početku je bila kontraverzna. Međutim, oni su zbog imunosupresivne i antiinflamatorne uloge bili logičan izbor za terapiju bolesti, koja kao komplikaciju ima poremećaj regulacije imunskog odgovora i ekscesivnu produkciju citokina. Dokazano je da efekat upotrebe kortikosteroida u terapiji COVID-19 infekcije zavisi od težine forme bolesti, vremena započinjanja terapije i odabira adekvatne doze, kao i da je potrebna individualna procena odnosa korist/rizik pre započinjanja terapije. Kortikosteroidi su korisni kod pacijenata kojima je potrebna kiseonična potpora, posebno kod onih koji su na mehaničkoj ventilaciji, a njihova upotreba kod onih sa blagim formama i komorbiditetima nosi povećan rizik od nastanka komplikacija. Primena kortikosteroida skraćuje trajanje hospitalizacije, odlaže potrebu za boravkom pacijenata u jedinicama intenzivnog lečenja, kao i potrebu za korišćenjem neinvazivne i invazivne mehaničke ventilacije. Rezultati dosadašnjih istraživanja olakšali su donošenje odluke o primeni kortikosteroida u lečenju pacijenata sa COVID-19 infekcijom, ali su potrebna dalja ispitivanja koja će otkloniti postojeće nedoumice.

Gljučne reči: COVID19; kortikosteroidi; metilprednizolon; deksametazon

Autor za korespondenciju: Marija Dukić, Svetog Nikole 88, Beograd; Telefon: 069/ 230 40 99; E-mail: mdukic107@gmail.com

Summary

At the end of December 2019, a certain number of patients with pneumonia of unknown etiology appeared in the Chinese city of Wuhan. The etiological agent of corona virus disease (COVID-19) was identified as a virus from the Coronaviridae family called Novel Coronavirus, or SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Coronavirus 2). COVID-19 took on the proportions of a pandemic. Therapeutic options for COVID-19 include antiviral, anticoagulant, corticosteroid, biological, antibiotic, multivitamin, symptomatic therapy, and oxygen support. Corticosteroid immunosuppressive and anti-inflammatory role is helpful for a disease with immune response dysregulation and excessive cytokine production. The effect of corticosteroids in the treatment of COVID-19 depends on disease severity, the time of initiation, and the appropriate dose. Individual risk/benefit assessment is required before initiating treatment. Corticosteroids have beneficial effects on patients on oxygen support, especially on those who are on mechanical ventilation. Their use in those with mild forms of the disease and comorbidities carries an increased risk of complications. The benefits of corticosteroids are shorter hospitalization, reduced admission in intensive care units, and reduced need for non-invasive and invasive mechanical ventilation. The results of previous research have facilitated the administration of corticosteroids in the treatment of patients with COVID-19 infection, but further research is needed to remove the existing doubts.

Key words: COVID19; corticosteroids; methylprednisolone; dexamethasone

Corresponding author: Marija Dukic, Svetog Nikole 88, Belgrade; Telephone: +381692304099, E-mail: mdukic107@gmail.com

SARS-CoV-2 i trenutna saznanja

Krajem decembra 2019. godine, u kineskom gradu Vuhanu, pojavio se određeni broj pacijenata sa pneumonijom nepoznate etiologije. U kratkom vremenskom periodu, broj slučajeva ove „misteriozne” bolesti nastavio je da raste i da zabrinjava kinesku, a zatim i svetsku medicinsku javnost. Januara 2020. godine, utvrđeno je da je uzročnik virus iz familije *Coronaviridae*, koji je nazvan *Novel Coronavirus*, odnosno SARS-CoV-2 (*Severe Acute Respiratory Coronavirus 2*)^{1,2,3}. Ovo je treća pandemija koju izazivaju predstavnici familije *Coronaviridae*, njoj su prethodili SARS (*Severe Acute Respiratory Syndrome*) 2003. godine i MERS (*Middle East Respiratory Syndrome*) 2012. godine^{1,4}.

Tok bolesti, klinička slika i terapijske opcije

Korona virusi uzrokuju respiratorne infekcije u humanoj populaciji, koje variraju od blagih infekcija do ozbiljnih pneumonija praćenih respiratornom insuficijencijom¹. Pravilno postavljanje dijagnoze i prepoznavanje COVID-19 infekcije otežala je nespecifičnost znakova i simptoma, kao i laboratorijskih nalaza. Bolest prolazi kroz četiri faze, poznate kao: faza rane infekcije, pulmonalna faza, faza hiperinflamacije i faza oporavak ili letalnog ishoda^{2,5}. Najčešći simptomi kojima se infekcija manifestuje jesu povišena telesna temperatura, neproduktivni kašalj, malaksalost i bolovi u mišićima, a javljaju se i otežano disanje, kratak dah, suvoća ždrela, anosmija, disgeuzija, dijareja i glavobolja².

Blagu formu bolesti ima 80–85% bolesnika, tešku formu 3–10%, a mortalitet iznosi 5–7%^{2,3}. U kompletnoj krvnoj slici mogu se videti leukopenija sa limfopenijom, neutrofilija, monocitoza i trombocitopenija. U biohemijskim analizama, povišeni su parametri inflamacije (C reaktivni protein, interleukin 6, feritin), a u hepatogramu povišene su vrednosti enzima jetre^{3,6}. Što se tiče koagulacionog statusa, javljaju se povišene vrednosti D-dimera i fibrinogena³. Radiografski je uočeno da je za ovu infekciju karakteristična pojava uglavnom obostrane upale pluća intersticijskog tipa, što se lakše uočava na skeneru grudnog koša⁷.

Infekcija virusom SARS-CoV-2 potvrđuje se na nekoliko načina: brzim testom za određivanje

antigena, *Real Time Polymerase Chain Reaction* (RT-PCR) metodom kojim se identifikuje prisustvo RNK, serološkim testovima za kvalitativno i kvantitativno određivanje prisustva antitela⁸. Terapijske opcije zavise od težine kliničke slike, tj. forme bolesti i uključuju antivirusnu, antikoagulantnu, antibiotsku, kortikosteroidnu, biološku, polivitaminsku i simptomatsku terapiju^{2,4,7}. Za lečenje obolelih od COVID-19 infekcije odobreni su imunoglobulini i plazma rekonvalescenata^{9,10}. Pored svega navedenog, važno mesto zauzima kiseonična potpora, u meri koja zavisi od potreba i stanja pacijenta. Cilj ovog rada je da objedini saznanja dobijena dosadašnjim istraživanjima na temu upotrebe kortikosteroida u lečenju COVID-19 infekcije, tj. da obezbedi sistematičan pristup informacijama koje su osnova današnjih protokola za lečenje pacijenata koji imaju COVID-19 infekciju.

Primena kortikosteroida u lečenju COVID-19 infekcije

Upotreba kortikosteroida u lečenju COVID-19 infekcije u početku je bila kontroverzna¹¹. Pojavila su se oprečna mišljenja kliničara širom sveta, koji su donosili zaključke na osnovu ranijih iskustava sa lečenjem akutne respiratorne insuficijencije na terenu, pneumonije druge etiologije¹². Kortikosterodi svoju imunosupresivnu i antiinflamatornu ulogu ostvaruju supresijom ekspresije gena za proinflamatorne citokine, tako redukujući njihovo oslobađanje. Iz tog razloga, oni su bili logičan izbor za ispitivanje primene kod bolesti koja kao komplikaciju ima disregulaciju imunskog odgovora i ekscesivnu produkciju citokina^{4,13–15}. Veliki broj autora napravio je pregled zaključaka do kojih se došlo ispitivanjima na ovu temu^{11,16–22}.

Deksametazon

Najveće randomizovano kliničko ispitivanje (*RECOVERY trial*) sprovedeno u Velikoj Britaniji, dalo je brojne zaključake o primeni kortikosteroida u terapiji COVID-19²³. Randomizovano je 6.425 bolesnika, hospitalizovanih zbog dokazane COVID-19 infekcije. Bolesnici su podeljeni na bolesnike sa teškom formom bolesti i bolesnike čija forma bolesti nije okarakterisana kao teška. Od ukupnog broja, 4.321 bolesnik je dobio

standardnu terapiju po protokolu, a 2.104 bolesnika uz standardnu terapiju i deksametazon (u dozi 6 mg/dnevno oralno/intravenski tokom 10 dana). Na mehaničkoj ventilaciji ili ekstrakorporalnoj membranskoj oksigenaciji bilo je 16% bolesnika, njih 60% je koristilo kiseoničnu potporu (koja uključuje i neinvazivnu ventilaciju), a 24% nije zahtevalo primenu kiseonične terapije.

Rezultati istraživanja pokazali su da je mortalitet u prvih 28 dana u grupi bolesnika koji su dobijali deksametazon za trećinu niži kod onih koji su bili na mehaničkoj ventilaciji, odnosno za petinu niži kod onih koji su koristili druge vidove kiseonične potpore. Takođe, stavljen je naglasak na važnost pravog trenutka za uključenje kortikosteroidne terapije, pa je mortalitet u prvih 28 dana bio niži kod bolesnika kod kojih je terapija započeta nakon više od sedam dana od početka bolesti. Ova studija potvrdila je da efikasnost kortikosteroidne terapije zavisi od forme bolesti²⁴. Korist od upotrebe kortikosteroida postojala je kod bolesnika sa umereno teškom i teškom formom bolesti koji su koristili kiseoničnu potporu, dok isto nije dokazano za bolesnike kojima ona nije bila potrebna. Razmatrano je i moguće štetno dejstvo upotrebe kortikosteroida kod blažih formi bolesti, koje ne zahtevaju kiseoničnu potporu i upotreba u ranoj fazi bolesti²⁵.

Trajanje terapije duže od deset dana opravdano je u slučaju teške forme bolesti i kod bolesnika kod kojih postoji veći rizik od post-kovid fibroze pluća²⁶. Ispitivanje koje su u Kini sprovedli Liu i saradnici, na više od 700 bolesnika sa umereno teškom i teškom formom COVID-19 infekcije, pokazalo je rezultate suprotne od prethodno navedenih²⁷. Tačnije, njihovi rezultati sugerišu da je mortalitet u prvih 28 dana u grupi bolesnika koji su dobijali kortikosteroide viši u odnosu na one koji su dobijali standardnu terapiju. Matthay i Wick smatraju da je uzrok dobijanja rezultata različitih od rezultata *RECOVERY* studije u različitom vremenu započinjanja terapije, odabiru doza i težini kliničke slike²⁸. U kineskoj studiji, medijana započinjanja kortikosteroidne terapije bila je tri dana uoči stavljanja na mehaničku ventilaciju, a mortalitet veći kod onih koji su ranije dobili terapiju.

Rana primena kortikosteroidne terapije može da zaustavi prirodnu reakciju imunskog sistema u odbrani od infekcije, zbog inicijalne produkcije proinflamatornih citokina i mobilizacije imunskih

ćelija koja ima ulogu da ograniči replikaciju virusa na početku bolesti. To omogućava nastanak ekscesivnijeg oštećenja epitelnih alveolarnih ćelija, smanjenje produkcije surfaktanta, oštećenja alveolarno-kapilarne membrane, povećanja permeabilnosti krvnih sudova i nemogućnosti resorpcije plućnog edema. U kasnijim fazama, kada se produbljuje oštećenje tkiva pluća (pulmonalna faza i faza hiperinflamacije), dolazi do hiperaktivacije imunskog sistema, koja vodi u respiratornu insuficijenciju i akutni respiratorni distress sindrom. Ovo objašnjava veći mortalitet kod bolesnika koji rano dobiju kortikosteroidnu terapiju^{28,29}.

Takođe, više doze kortikosteroida su povezane sa češćom pojavom neželjenih efekata i nastankom komplikacija koje mogu voditi u smrtni ishod. U kineskoj studiji, prosečna doza kod onih koji nisu preživeli bila je 400 mg hidrokortizona dnevno, nasuprot 6 mg deksametazona = 150 mg hidrokortizona dnevno u *RECOVERY* studiji²⁵.

Korist od upotrebe deksametazona u lečenju teških formi infekcije ispitivale su još dve studije: *CoDEX* i *DEXA-COVID-19*. *CoDEX* studija je obuhvatila pacijente iz 41 jedinice intenzivnog lečenja širom Brazila³⁰. Randomizovano je 299 bolesnika sa umereno teškom i teškom formom infekcije, a ispitivan je uticaj visokih doza deksametazona (20 mg/dnevno tokom pet dana, a zatim 10 mg/dnevno tokom pet dana) na dane provedene bez ventilatorne podrške (*ventilator-free days*) u odnosu na kontrolnu grupu koja je dobijala standardnu terapiju po protokolu. Mortalitet se među ispitivanom i kontrolnom grupom nije značajno razlikovao, što se može pripisati tome da je 2/3 randomizovanih bolesnika u trenutku randomizacije dobijalo vazopresore, a da je 35% onih koji su bili u kontrolnoj grupi dobilo bar jednu dozu kortikosteroida. Studija je prekinuta nakon objavljivanja rezultata *RECOVERY* ispitivanja. *DEXA-COVID-19* ispitivanje započeto je u Španiji na planiranom uzorku od 200 bolesnika sa umereno teškom i teškom formom akutnog respiratornog distress sindroma u okviru COVID-19 infekcije³¹. Cilj ispitivanja je upoređivanje mortaliteta u prvih 60 dana, između ispitivane grupe koja je dobijala visoke doze deksametazona (20 mg/dnevno tokom pet dana, a zatim 10 mg/dnevno tokom pet dana) i kontrolne grupe koja je dobijala standardnu terapiju po protokolu. Planirano je da studija traje do februara ove godine, a

u vreme pripreme našeg rada rezultati nisu objavljeni.

Nekoliko studija bavilo se ispitivanjem efekta deksametazona. Neke od njih još uvek traju, neke su prekinute nakon objave rezultata najveće studije, a to je *RECOVERY trial*. *RECOVERY trial* je pokazala da je mortalitet u prvih 28 dana manji u grupi koja je uz standardnu terapiju dobijala deksametazon, da bolju prognozu imaju oni bolesnici kod kojih je terapija započeta nakon sedmog dana od početka bolesti, terapija je neophodna i ima više uspeha kod onih koji imaju umereno tešku i tešku formu bolesti i koriste neki vid kiseonične potpore, dok kod bolesnika koji imaju lakšu formu bolesti ili multiple komorbiditete češće može dati neželjene efekte (Tabela 1 i 2)²³.

Hidrokortizon

Studije koje su se bavile ispitivanjem uloge hidrokortizona u terapiji COVID-19 infekcije su *CAPE-COVID* i *REMAP-CAP*. U Francuskoj je 149 bolesnika randomizovano za učešće u *CAPE-COVID* studiji³². Radi se o slepoj, placebo kontrolisanoj studiji, u kojoj je poređen efekat niskih doza hidrokortizona (200 mg/dan 8–14 dana) sa placebo³². Primarnim cilj studije je određivanje kod koliko bolesnika u obe grupe dolazi do neuspeha terapije definisanog kao smrt, nastanak respiratorne insuficijencije i potrebe za mehaničkom ventilacijom i hi-flow potporom u okviru 21 dana³². Neuspeh terapije je nastao kod 42,1% bolesnika koji su dobijali hidrokortizon i 50,7% bolesnika koji su dobijali placebo, ali pronađena razlika nije pokazala statističku značajnost³².

Multicentrična, multinacionalna platforma za ispitivanje pneumonija (*REMAP-CAP*) uključila je 403 bolesnika sa teškom formom COVID-19 infekcije, odnosno bolesnike iz jedinica intenzivnog lečenja koji su bili na minimum hi-flow nazalnoj potpori od minimum 30 l/min, na neinvazivnoj/invazivnoj mehaničkoj ventilaciji i vazopresornoj potpori³³. Podaci su pokazali da su niske fiksne doze hidrokortizona (50 mg/6 h tokom sedam dana, intravenski) superiornije u odnosu na terapiju bez hidrokortizona, kad je u pitanju preživljavanje bolesnika bez ventilatorne potpore (*ventilator-free days*) u okviru prvih 21 dan³³. Ovi podaci nisu bili dovoljni da se utvrdi adekvatan režim koji je potreban za postizanje rezultata, a studija je

prekinuta po objavljivanju rezultata *RECOVERY* studije.

Terapija koja uključuje fiksne male doze hidrokortizona je superiornija u odnosu na standardni protokol u smislu boljeg preživljavanja pacijenata tokom prvih 21 dan. Takođe, kod pacijenata lečenih hidrokortizonom, ređe nastupa respiratorna insuficijencija, potreba za mehaničkom ventilacijom kao i smrtni ishod, ali nije utvrđena statistička značajnost ove razlike (Tabela 1 i 2).

Metilprednizolon

Sudije *GLUCOCOVID* i *MetCOVID* ispitivale su upotrebu metilprednizolona u COVID-19 infekciji. Studija *GLUCOCOVID* imala je za cilj da ispita da li kratak period primene metilprednizolona (40 mg/12 h tri dana, a zatim 20 mg/12 h tri dana) može da poveća šanse za bolji ishod kod bolesnika sa teškom formom COVID19 infekcije i akutnim respiratornim distres sindromom³⁴. Jedan od uslova da pacijenti budu randomizovani za učešće u studiji je bio da bolest traje duže od sedam dana, tako da je kod svih randomizovanih pacijenata kortikosteroidna terapija započeta nakon sedmog dana bolesti. Pokazano je da je efekat metilprednizolona koristan u vidu snižavanja rizika za prijem u jedinicu intenzivnog lečenja, potrebe za neinvazivnom ventilacijom i nižeg rizika za nastanak smrtnog ishoda.

Nasuprot tome, *MetCOVID* studija nije pokazala razliku u mortalitetu u prvih 28 dana među bolesnicima koji su dobijali placebo i bolesnicima na kratkotrajnoj terapiji metilprednizolonom (0,5 mg/kg na 12 h tokom pet dana), sem kod podgrupe bolesnika starijih od 60 godina³⁵. Kortikosteroidna terapija je započeta po prijemu u bolnicu, a u opisu metoda studije nije definisano kog dana od početka bolesti. Fadel i saradnici su dokazali da kratkotrajan kurs metilprednizolona (0,5 mg – 1 mg/kg/12 h tokom tri dana) dovodi do toga da se ishod definisan kao prijem u jedinicu intenzivnog lečenja, potreba za mehaničkom ventilacijom i smrt, ređe javlja u odnosu na bolesnike koji su dobijali standardnu terapiju (34,9% prema 54,3%) i skraćuje trajanje hospitalizacije (5 prema 8 dana)³⁶.

Studijom sprovedenom u Iranu ispitivan je uticaj pulsniha doza metilprednizolona (250 mg/dnevno, intravenski, tokom tri dana) u odnosu na

standardnu terapiju prema protokolu kod pacijenata sa dokazanom teškom formom infekcije, definisanom kao skenerom grudnog koša, verifikovana bilateralna pneumonija i periferna saturacija niža od 90% na prijemu u ranoj pulmonalnoj fazi (početno zahvatanje pluća, hipoksija, dispneja)³⁷. Rezultati su pokazali da je mortalitet u ispitivanoj grupi bio statistički značajno niži u odnosu na kontrolnu grupu (5,9% prema 42,9%)³⁷. Pored toga, vreme za koje je nastalo poboljšanje je kraće u ispitivanoj grupi ($11,84 \pm 4,88$ prema $16,44 \pm 6,93$ dana), a procenat bolesnika kod kojih se poboljšanje desilo je veći (94,1% prema 57,1%) u odnosu na kontrolnu grupu na standardnoj terapiji³⁷. Wang i saradnici su bolesnicima sa dokazanom teškom formom infekcije, definisanom kao postojanje respiratornog distresa (broj respiracija $> 30/\text{min}$, periferna saturacija $< 93\%$, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300 \text{ mmHg}$), administrirali metilprednizolon u dozi $1\text{--}2 \text{ mg/kg/dnevno}$ tokom $5\text{--}7$ dana³⁸. Pokazano je da su kod bolesnika koji su dobijali metilprednizolon trajanje hospitalizacije i boravak u jedinici intenzivnog lečenja bili kraći (14 prema 22 dana; 8 prema 15 dana), da je potreba za mehaničkom ventilacijom bila manja (11,5% prema 35% pacijenata), a trajanje potrebe za kiseoničnom terapijom kraće (8 prema 14 dana) u odnosu na kontrolnu grupu, koja je dobijala standardnu terapiju. Međutim, nije zabeležena statistički značajna razlika u mortalitetu među ispitivanom i kontrolnom grupom.

Terapija metilprednizolonom dovodi do snižavanja rizika za prijem u jedinicu intenzivnog lečenja i rizika za smrtni ishod, snižava potrebu za mehaničkom ventilacijom, skraćuje trajanje hospitalizacije, skraćuje vreme oporavka, skraćuje vreme boravka u jedinici intenzivnog lečenja i trajanje potrebe za kiseoničnom potporom svih modaliteta (Tabela 1 i 2).

Ko ima prednost – metilprednizolon ili deksametazon?

Postojalo je interesovanje istraživača da uporede rezultate koji se postižu upotrebom metilprednizolona i deksametazona u lečenju COVID-19 pacijenata. Jedna od prvih studija na ovu temu je prospektivna, randomizovana trostruko slepa studija sprovedena u periodu avgust – novembar 2020. Godine, na 86 bolesnika pozitivnih na

SARS-CoV-2 u Iranu³⁹. Za učešće u ovoj studiji, randomizovani su bolesnici stariji od 18 godina koji su u trenutku prijema imali perifernu saturaciju nižu od 92%³⁹. Ispitivana grupa (44 bolesnika), uz standardnu terapiju prema protokolu, dobijala je i metilprednizolon u dozi $1\text{--}2 \text{ mg/kg/dnevno}$, a kontrolna (42 bolesnika) deksametazon u dozi 6 mg/dnevno tokom deset dana³⁹. Vršena je evaluacija kliničkog statusa pomoću *Ordinal Scale for Clinical Improvement* (OSCI skor) na prijemu, petog i desetog dana od prijema, kao i poređenje mortaliteta, potrebe za mehaničkom ventilacijom i dužine trajanja hospitalizacije³⁹. Bolesnici obe grupe nisu se statistički značajno razlikovali po OSCI skoru na prijemu, ali je grupa kojoj je ordiniran metilprednizolon petog i desetog dana imala statistički značajno niži skor u odnosu na grupu kojoj je ordiniran deksametazon (5. dana $4,02$ prema $5,21$; 10. dana $2,90$ prema $4,71$)³⁹. Pokazano je da je tokom vremena praćenja došlo do statistički značajnog pada u vrednosti skora kliničkog statusa za sve učesnike, što govori u prilog koristi od primene kortikosteroda u terapiji COVID-19 infekcije, bez obzira na to o kom se obliku radi³⁹. Dužina trajanja hospitalizacije ($10,52 \pm 5,47$ prema $7,43 \pm 3,64$) i potreba za mehaničkom ventilacijom (18,2% prema 38,1%) značajno su bile niže u grupi bolesnika koji su dobijali metilprednizolon³⁹. Mortalitet u prvih 28 dana bio je niži u grupi bolesnika koji su dobijali metilprednizolon u odnosu na grupu koja je dobijala deksametazon, ali ova razlika nije dostigla statističku značajnost (18,6% prema 37,5%)³⁹. Ograničenje ove studije je mali uzorak, te se sa sigurnošću ne može reći da je metilprednizolon superiorniji u odnosu na deksametazon³⁹.

Međutim, i studija koju su sprovedeli Ko i saradnici, na 262 pacijenta sa teškom formom bolesti, lečenih u jedinici intenzivnog lečenja, potvrdila je ove rezultate⁴⁰. Naime, svi pacijenti su podeljeni u tri grupe, one koji su lečeni standardnom terapijom po protokolu, pacijente koji su dobijali metilprednizolon ($1 \text{ mg/kg/dnevno} \geq 3$ dana) i pacijente koji su dobijali deksametazon (najmanje $6 \text{ mg/dnevno} \geq 7$ dana)⁴⁰. Po rezultatima, mortalitet je bio najmanji u grupi bolesnika koji su dobijali metilprednizolon, zatim slede oni koji su lečeni deksametazonom, a najveći mortalitet imala je grupa u kojoj su bolesnici lečeni standardnom terapijom bez kortikosteroida (16,4% prema 26,5% prema 41,3%)⁴⁰.

Tabela 1: Sistematizovani pregled studija koje su ispitivale efekat deksametazona i hidrokortizona sa prikazanim zaključcima

| Studija | Dizajn studije | Broj pacijenata | Lek | Doza kortikosteroida | Put primene | Trajanje (dani) | Zaključak |
|----------------|--|-----------------|-----|-----------------------------------|-------------|-----------------|--|
| RECOVERY TRIAL | Randomizovana multicentrična prospektivna | 6425 | D | 6 mg/dan | iv/po | 10 | -niži mortalitet kod težih formi i onih na kiseoničnoj potpori -bolji ishod ako se terapija započne posle 7. dana bolesti -trajanje terapije duže od 10 dana samo kod teških formi i rizika od fibroze -kod blagih formi i osoba sa komorbiditetima, veći rizik od neželjenih efekata |
| CoDEX | Randomizovana retrospektivna | 299 | D | 20 mg/dan nakon toga 10 mg/dan | iv | 5 + 5 | -bez dokazane razlike u mortalitetu među grupama |
| DEXA-COVID19 | Randomizovana multicentrična open-label | 200 | D | 20 mg/dan nakon toga 10 mg/dan | iv | 5 + 5 | -rezultati još uvek u radu |
| CAPE-COVID | Randomizovana multicentrična prospektivna dvostruko slepa | 149 | H | 200 mg/dan | iv | 10 | -ređe nastaju respiratorna insuficijencija, potreba za MV (ali bez dokazane značajnosti) |
| REMAP-CAP | Randomizovana multinacionalna platforma za ispitivanje vanbolničkih pneumonija | 403 | H | 50 mg/6h | iv | 8-14 | -bolje preživljavanje u grupi koja je dobijala hidrokortizon |

D – deksametazon; M – metilprednizolon; H – hidrokortizon; iv – intravenski; po – oralno; MV – mehanička ventilacija

Tabela 2: Sistematizovan pregled studija koje su ispitivale dejstvo metilprednizolona i uporedivale ga sa efektom deksametazona sa prikazanim zaključcima

| Naziv studije / Autor | Dizajn studije | N | Lek | Doza kortikosteroida | Put primene | Trajanje (dani) | Zaključak |
|----------------------------------|---|-----|--------|-------------------------|-------------|-----------------|--|
| GLUCOCOVID | Parcijalno randomizovana multicentrična | 85 | M | 40 mg/12h pa 20 mg/12h | iv | 3 + 3 | -niži rizik za prijem u JIL, manja potreba za NIV i MV, niži mortalitet |
| MetCOVID | Randomizovana dvostruko slepa placebo kontrolisana IIb faza | 647 | M | 0,5 mg/kg/12h | iv | 5 | -niži mortalitet kod starijih od 65 godina |
| Fadel et al. ³⁶ | Retrospektivna kohortna | 213 | M | 0,5 mg/kg/12h | iv | 3 | - niži rizik za prijem u JIL, manja potreba za MV, niži mortalitet |
| Edalatifard et al. ³⁷ | Paralelno jednostruko slepo ispitivanje dve grupe II faze | 68 | M | 250 mg/dan | iv | 3 | -niži mortalitet, kraće vreme do poboljšanja stanja, veći broj oporavljenih bolesnika |
| Wang et al. ³⁸ | Retrospektivna kohortna | 46 | M | 1–2 mg/kg/dan | iv | 5–7 | -kraći boravak u JIL, manja potreba za MV i drugim vidovima potpore, kraće trajanje hospitalizacije |
| Ranjbar et al. ³⁹ | Randomizovana prospektivna trostruka slepa | 86 | M | 1–2 mg/kg/dan | iv | 10 | -bolesnici koji su dobijali M oporavili su se u većem procentu, potreba za MV i trajanje hospitalizacije su bile niže nego kod onih koji su dobijali D |
| Ko et al. ⁴⁰ | Pregledni rad | 262 | M D | 1 mg/kg/dan 6 mg/dan | iv | ≥ 3 ≥ 7 | -mortalitet u grupama koje su dobijale kortikosteroide je bio značajno niži, posebno kod onih lečenih M |

D – deksametazon; M – metilprednizolon; iv – intravenski; JIL – jedinica intenzivnog lečenja; NIV – neinvazivna ventilacija; MV – mehanička ventilacija

Bolesnici koji su uz standardnu terapiju dobijali metilprednizolon su u većem procentu pokazali kliničko poboljšanje, imali kraće trajanje hospitalizacije, ređu potrebu za primenom mehaničke ventilacije i niži mortalitet. Zbog ovoga, metilprednizolon se pokazao kao superiorniji u odnosu na deksametazon, ali i deksametazon je pokazao slične kliničke podatke samo u manjem obimu (Tabela 1 i 2).

Kortikosteroidi nisu idealni lekovi

Upotreba kortikosteroida nosi sa sobom rizik od pojave neželjenih efekata. Pojedine kategorije bolesnika su u većem riziku za nastanak ovih pojava, te je individualan pristup terapiji neophodan. Glukokortikoidi mogu da pogošaju postojeći dijabetes, ali takođe mogu da indukuju njegov nastanak kod osobe koja prethodno nije bila dijabetičar⁴¹. Karakteristične su izražene postprandijalne hiperglikemije i smanjenje ili izostanak odgovora na egzogeni insulin. U najvećem riziku za nastanak ove komplikacije terapije jesu stare i gojazne osobe. U cilju prevencije, neophodno je redovno praćenje glikemija u profilima za vreme trajanja kortikosteroidne terapije i korekcija oralnim antidijabeticima ili insulinskim preparatima u zavisnosti od vrednosti.

Kortikosteroidna terapija može da dovede do adrenalne supresije, čiji se simptomi najčešće ispoljavaju pri naglom prekidu terapije⁴¹. Ovo je upravo jedan od razloga zašto u COVID-19 infekciji pacijenti nakon završetka parenteralne kortikosteroidne terapije obično nastavljaju sa oralnim preparatom (najčešće prednizon). Najteža manifestacija adrenalne supresije jeste adrenalna kriza, koja se manifestuje hipotenzijom, hipoglikemijom i poremećajem stanja svesti od letargije do kome.

Takođe, pacijenti koji su na produženoj kortikosteroidnoj terapiji često ispoljavaju simptome i kliničke znake jatrogenog Kušingovog sindroma. Mogućnost nastanka neželjenih efekata je povezana sa dozom i trajanjem terapije. Poznati su neželjeni efekti i na kardiovaskularni sistem, a to su povećan rizik za ishemijsku bolest srca, nastanak kardiomiopatije, hipertenzije i hiperlipidemije⁴². Kontinuirana upotreba kortikosteroida povezana je sa višim rizikom od nastanka neželjenih efekata od intermitentne. Iz tog razloga je veoma važno na vreme prepoznati ove pojave i ordinirati odgovarajuću hroničnu terapiju (acetilsalicilna kiselina,

hipolipemici, vazodilatatori itd.) u cilju profilakse neželjenih događaja.

Preporuke Svetske zdravstvene organizacije

Svetska zdravstvena organizacija napravila je prospektivnu metaanalizu postojećih podataka o terapiji primenjenoj u lečenju COVID-19 infekcije – REACT (Tabela 3)⁴¹. Od ukupno 1703 randomizovana bolesnika, 678 njih je uz standardnu terapiju dobijalo kortikosteroide, a 1025 standardnu terapiju ili standardnu terapiju uz placebo⁴¹. Utvrđeno je da je mortalitet bio niži u grupama bolesnika koje su dobijale kortikosteroide (222 smrtna ishoda od 678 bolesnika u ispitivanim grupama, prema 425 smrtnih ishoda od 1025 bolesnika u kontrolnim grupama)⁴¹. Povezanost sa sniženim mortalitetom bila je jednaka za deksametazon i hidrokortizon, niske i visoke doze kortikosteroida⁴¹.

Metaanaliza sugeriše da uspešnost terapije kortikosteroidima zavisi od težine kliničke slike⁴¹. Najveću korist terapije kortikosteroidima imali su bolesnici sa teškim formama bolesti na mehaničkoj ventilaciji, ali i oni koji su dobijali kiseoničnu potporu drugih oblika⁴¹. Bolesnici sa blažim formama bolesti i komorbiditetima imaju veći rizik za ispoljavanje neželjenih efekata terapije kortikosteroidima (hiperglikemija, sekundarne infekcije, sindrom produžene COVID-19 infekcije, delirijum i drugi psihijatrijski poremećaji), te se kod njih rutinska primena ne preporučuje⁴¹.

Metaanaliza pominje i efekat kortikosteroida na produženje eliminacije virusa preko sluznica nazofarinksa i orofarinksa, koje je potvrđeno u nekoliko studija⁴¹. Supresija imunskog odgovora usporava eliminaciju virusa iz sluznica nazofarinksa i orofarinksa, što se manifestuje perzistentno pozitivnim PCR testom u periodu od 11 do 17 dana⁴¹. Na osnovu ovih rezultata, Svetska zdravstvena organizacija je napravila preporuke za lečenje COVID-19 infekcije i upotrebu kortikosteroida^{42,43}. Takođe, jaku preporuku za sistemsku upotrebu kortikosteroida dalo je i Evropsko respiratorno društvo⁴⁴.

Nacionalni protokol za lečenje COVID-19 infekcije

Nacionalni protokol za lečenje COVID-19 infekcije nastao je iz potrebe za zvaničnim dokumentom na srpskom jeziku koji će sadržati aktuelne informacije prikupljene od strane domaćih

Tabela 3: Prikaz najznačajnijih zaključaka WHO REACT metaanalize**Najznačajniji zaključci WHO REACT metaanalize**

Sniženje mortaliteta nastupa nezavisno od doze kortikosteroida (visoka/niska).

Sniženje mortaliteta nastupa nezavisno od vrste primenjenog kortikosteroida (posebno važi za deksametazon i hidrokortizon).

Upotreba kortikosteroida kod blažih formi bolesti, kada bolesnici ne zahtevaju primenu kiseonične potpore, kao i kod osoba sa komorbiditetima, nosi veći rizik od pojave neželjenih efekata.

Najveću korist od kortikosteroidne terapije imaju pacijenti sa teškom formom bolesti na mehaničkoj ventilaciji, ali i oni koji koriste kiseoničnu potporu drugih modaliteta.

Upotreba kortikosteroida usporava eliminaciju virusa preko sluznice nazo i orofarinksa.

Tabela 4: Prikaz Nacionalnog terapijskog protokola⁴⁷

| Nacionalni protokol za lečenje COVID-19 infekcije | | | |
|--|---|--|---|
| Oblik 1 | Oblik 2 | Oblik 3 | Oblik 4 |
| -pozitivan NF bris -asimptomatska / vrlo blaga klinička slika -bolesnici bez komorbiditeta (hospitalizovani pacijenti SaO ₂ > 94%) i bez radiografskih znakova pneumonije | -pozitivan NF bris - blaga klinička slika -bolesnici bez komorbiditeta (hospitalizovani pacijenti SaO ₂ > 94%) sa radiografskim znacima pneumonije | -pozitivan NF bris -umereno teška klinička slika -Teška hipoksija sa potrebom za oksigenom terapiju (SaO ₂ < 90%), febrilnost, multiple opacifikacije na radiografiji pluća ili specifične promene na CT-u grudnog koša | -pozitivan NF bris -veoma teška / teška klinička slika -početak ili razvoj ARDS -citokinska oluja (pogoršanje opšteg stanja uz ↑IL-6, ↑fibrinogen, ↑D-dimer, ↑CRP) |

TERAPIJSKI PROTOKOL

| | | | |
|---|---|---|---|
| Ne davati antibiotike rutinski | Ne davati antibiotike rutinski | Antibiotici prema vodiču o racionalnoj upotrebi | Antibiotici prema vodiču o racionalnoj upotrebi |
| Polivitaminska terapija (Vitamin C 2 g, Alfakalcidol 2 mcg) | Polivitaminska terapija (Vitamin C 2 g, Alfakalcidol 2 mcg) | Polivitaminska terapija (Vitamin C 2 g, Alfakalcidol 2 mcg) | Polivitaminska terapija (Vitamin C 2 g, Alfakalcidol 2 mcg) |
| Simptomatska terapija (Paracetamol, Vitamin A, kapi za nos) | Simptomatska terapija (Paracetamol, Vitamin A kapi za nos) | Simptomatska terapija (Paracetamol, Vitamin A kapi za nos) | Simptomatska terapija (Paracetamol, Vitamin A kapi za nos) |
| | Oksigenoterapija | Oksigenoterapija | <i>Hi-flow/NIV/MV</i> |
| | Favipiravir, Remdesivir (najkasnije do 5. dana bolesti) | Favipiravir, Remdesivir (najkasnije do 5. dana bolesti) | Favipiravir, Remdesivir (najkasnije do 5. dana bolesti) |
| | | Antikoagulantna terapija (niskomolekularni heparin) | Antikoagulantna terapija (niskomolekularni heparin) |
| | | Kortikosteroidna terapija (deksametazon, metilprednizolon) | Kortikosteroidna terapija (deksametazon, metilprednizolon) |
| | | Biološka terapija (Tocilizumab) | Biološka terapija (Tocilizumab) |
| | | | Humani imunoglobulini |

Hi-flow oxygen therapy – terapija visokim protokom kiseonika; NIV –neinvazivna ventilacija; MV – mehanička ventilacija

stručnjaka (Tabela 4)⁴⁵. Postojanje ovakvog protokola obezbedilo je mogućnost da svaki bolesnik dobije adekvatnu terapiju, bez obzira na to u kojoj se ustanovi leči. Takođe, kliničarima su data precizna uputstva koja su omogućila lakše donošenje odluka u vezi sa lečenjem COVID-19 obolelih pacijenata. Informacije su ažurirane u skladu sa aktuelnostima. Po protokolu, izbor terapije zavisi od težine forme bolesti.

Kortikosteroidna terapija rezervisana je za umereno tešku, tešku i veoma tešku formu bolesti. Umereno teška forma bolesti podrazumeva tešku hipoksiju, febrilnost, multiple opacifikacije na radiografiji srca i pluća ili specifične promene na skeneru grudnog koša, dobar odgovor na oksigenu terapiju ($\text{SaO}_2 > 90\%$ nakon primene potpore protoka maksimalno do 10–15 l/min u trajanju od sat vremena). Ukoliko kod bolesnika postoje znaci pogoršanja kliničkog stanja, porast vrednosti CRP > 30 mg/l (ili trostruki porast koncentracije unutar 48 h), znaci radiografske progresije COVID pneumonije (na radiografiji ili skeneru grudnog koša), pad vrednosti $\text{SaO}_2 < 95\%$ uprkos primenjenoj oksigenoj terapiji, praćene sa ≥ 25 resp/min i $\text{pO}_2 < 8,66$ kPa, opravdano je započeti kortikosteroidnu terapiju.

Tešku i veoma tešku formu bolesti karakteriše početak razvoja i razvoj akutnog respiratornog distres sindroma, potreba za transportom pacijenta u jedinicu intenzivnog lečenja i korišćenje viših nivoa kiseonične potpore. Savetovana je primena metilprednizolona u dozi 2 mg/kg/dan intravenski ili deksametazona u dozi 6 mg/dan oralno ili intravenski. Pored toga, za pacijente sa ovim formama bolesti, protokolom je predviđen nastavak kortikosteroidne terapije prednizonom po opadajućoj šemi, nakon završetka parenteralne primene, u cilju smanjenja stepena post-kovid fibroznih promena na nivou pluća i postepenog ukidanja terapije⁴⁵.

Naša iskustva

Kliničko-bolnički centar Bežanijska kosa tokom prethodne i tekuće godine dao je svoj doprinos u lečenju bolesnika obolelih od COVID-19 infekcije. Podaci prikupljeni za vreme lečenja ovih bolesnika, iskorišćeni su za istraživanje koje je imalo za cilj utvrđivanje važnosti određenih laboratorijskih i kliničkih parametara kao prediktora mortaliteta kod bolesnika sa COVID-19 infekcijom, lečenih u jedinici intenzivnog lečenja⁴⁶.

Istraživanje je sprovedeno na 160 bolesnika sa umereno teškom i teškom kliničkom slikom i potvrđenom COVID-19 infekcijom koji su primljeni u jedinicu intenzivnog lečenja. Svi pacijenti lečeni su u skladu sa preporukama Svetske zdravstvene organizacije i Nacionalnim protokolom za lečenje COVID-19 infekcije^{42,43,45}. Rezultati su pokazali da su vrednosti IL-6, albumina u serumu i D-dimera na prijemu u jedinicu intenzivnog lečenja, zajedno sa skorom na skeneru grudnog koša, nezavisni prediktori mortaliteta⁴⁶. Ovaj rezultat govori u prilog mogućeg benefita od primene kortikosteroida, kao imunospresivnih lekova, u lečenju pacijenata sa umereno teškom i teškom kliničkom slikom COVID-19 infekcije.

Zaključak

Na osnovu svega navedenog, možemo zaključiti da je dokazano da kortikosteroidi imaju brojne pozitivne efekte kada se primenjuju u lečenju pacijenata koji imaju COVID-19 infekciju, snižavaju mortalitet, odlažu potrebu za boravkom bolesnika u jedinicama intenzivne nege, kao i potrebu za korišćenjem neinvazivne i invazivne mehaničke ventilacije, skraćuju trajanje hospitalizacije, što je od najvećeg interesa za bolesnike. Do sada je ispitivan uticaj efekta deksametazona, metilprednizolona i hidrokortizona, svi su pokazali navedene pozitivne efekte, a neke studije daju prednost metilprednizolonu.

Efekat upotrebe kortikosteroida zavisi od težine forme bolesti, vremena započinjanja terapije i odabira adekvatne doze. Potrebna je individualna procena odnosa rizik/korist pre započinjanja terapije. Treba imati na umu da su se kortikosteroidi pokazali kao korisni kod bolesnika kojima je potrebna kiseonična potpora, posebno kod onih koji su na mehaničkoj ventilaciji, a da njihova upotreba kod onih sa blagim formama i komorbiditetima nosi povećan rizik od nastanka komplikacija. Ova terapija treba da se koristi oprezno, jer samo tako možemo da budemo spremni i na eventualna neželjena dejstva, da ih prepoznamo na vreme i adekvatno reagujemo ako do njih dođe. Zbog velikog broja studija na ovu temu, indikacije i preporuke za upotrebu kortikosteroida podložne su stalnim izmenama. Takođe, studije čiji su rezultati prikazani u ovom radu su različitog dizajna i trajanja, koristile su različite terapijske protokole i uključile različit broj bolesnika, što predstavlja ograničenje

ovako zbirno prikazanih rezultata i zaključaka studija. Bez obzira na to, sva pomenuta istraživanja doprinela su novim saznanjima na ovu temu i olakšala donošenje odluke o primeni kortikosteroida u lečenju bolesnika sa COVID-19 infekcijom, ali su potrebna dalja ispitivanja koja će otkloniti postojeće nedoumice.

Literatura

- Umakanthan S, Sahu P, Ranade AV, Bukelo MM, Rao JS, Abrahao-Machado LF, et al. Origin, transmission, diagnosis and management of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Postgraduate Medical Journal*. 2020; 96(1142):753–8.
- Boban M. Novel coronavirus disease (COVID-19) update on epidemiology, pathogenicity, clinical course and treatments. *Int J Clin Pract*. 2021; 75(4).
- Predicting Disease Severity and Outcome in COVID-19 Patients: A Review of Multiple Biomarkers. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine [Internet]*. [cited 2021 Apr 23].
- Xie P, Ma W, Tang H, Liu D. Severe COVID-19: A Review of Recent Progress With a Look Toward the Future. *Front Public Health*. 2020; 8:189.
- Stasi C, Fallani S, Voller F, Silvestri C. Treatment for COVID-19: An overview. *European Journal of Pharmacology*. 2020; 889:173644.
- Amin M. COVID-19 and the liver: overview. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2021; 33(3):309–311.
- Liu J, Liu S. The management of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *J Med Virol*. 2020; 92(9):1484–90.
- Spearman P. Diagnostic testing for SARS-CoV-2/COVID-19. *Current Opinion in Pediatrics*. 2021; 33(1):122–8.
- Li L, Zhang W, Hu Y, et al. Effect of Convalescent Plasma Therapy on Time to Clinical Improvement in Patients With Severe and Life-threatening COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2020; 324(5):460–470.
- Brown BL, McCullough J. Treatment for emerging viruses: Convalescent plasma and COVID-19. *Transfusion and Apheresis Science*. 2020; 59(3):102790.
- Añón JM, Villar J. Ten reasons why corticosteroid therapy reduces mortality in severe COVID-19. *Intensive Care Med*. 2021 ;47(3):355–356.
- Chaudhuri D, Sasaki K, Karkar A. et al. Corticosteroids in COVID-19 and non-COVID-19 ARDS: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med*. 2021; 47(5):521–537.
- Hu B, Huang S, Yin L. The cytokine storm and COVID-19. *Journal of Medical Virology*. 2021; 93(1):250–6.
- Zhang Y, Chen Y, Meng Z. Immunomodulation for Severe COVID-19 Pneumonia: The State of the Art. *Front Immunol*. 2020; 11:577442.
- Rhen T, Cidrowski JA. Antiinflammatory Action of Glucocorticoids – New Mechanisms for Old Drugs. *N Engl J Med*. 2005; 353(16):1711–23.
- Prescott HC, Rice TW. Corticosteroids in COVID-19 ARDS: Evidence and Hope During the Pandemic. *JAMA*. 2020; 324(13):1292–1295.
- De Backer D, Azoulay E, Vincent J-L. Corticosteroids in severe COVID-19: a critical view of the evidence. *Crit Care*. 2020; 24(1):627.
- Saghazadeh A, Rezaei N. Towards treatment planning of COVID-19: Rationale and hypothesis for the use of multiple immunosuppressive agents: Anti-antibodies, immunoglobulins, and corticosteroids. *International Immunopharmacology*. 2020; 84:106560.
- Hasan SS, Capstick T, Ahmed R, Kow CS, Mazhar F, Merchant H a, et al. Mortality in COVID-19 patients with acute respiratory distress syndrome and corticosteroids use: a systematic review and meta-analysis. *Expert Review of Respiratory Medicine*. 2020; 14(11):1149–63.
- Ellsworth GB, Glesby MJ, Gulick RM. The Uncertain Role of Corticosteroids in the Treatment of COVID-19. *JAMA Intern Med*. 2021; 181(1):140.
- Siemieniuk RA, Bartoszko JJ, Ge L, Zeraatkar D, Izcovich A, Kum E, et al. Drug treatments for covid-19: living systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. 2020 Jul 30; 370:m2980.
- Arabi YM, Chrousos GP, Meduri GU. The ten reasons why corticosteroid therapy reduces mortality in severe COVID-19. *Intensive Care Med*. 2020; 46(11):2067–2070.
- Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, Linsell L, et al, on behalf of the RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in Hospitalized Patients with COVID-19. *N Engl J Med*. 2021; 384(8):693–704.
- Pasin L, Navalesi P, Zangrillo A, Kuzovlev A, Likhvantsev V, Hajjar LA, et al. Corticosteroids for Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) With Different Disease Severity: A Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 2021; 35(2):578–84.
- Tlayjeh H, Mhish OH, Enani MA, Alruwaili A, Tleyjeh R, Thalib L, et al. Association of corticosteroids use and outcomes in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Infection and Public Health*. 2020; 13(11):1652–63.
- Mishra GP, Mulani J. Corticosteroids for COVID-19: the search for an optimum duration of therapy. *Lancet Respir Med*. 2021; 9(1):e8.
- Liu J, Zhang S, Dong X, Li Z, Xu Q, Feng H, et al. Corticosteroid treatment in severe COVID-19 patients with acute respiratory distress syndrome. *J Clin Invest*. 2020; 130(12):6417–6428.
- Matthay MA, Wick KD. Corticosteroids, COVID-19 pneumonia, and acute respiratory distress syndrome. *J Clin Invest*. 2020; 130(12):6218–6221.
- Taboada M, Caruezo V, Naveira A, Atanassoff PG. Corticosteroids and the hyper-inflammatory phase of the COVID-19 disease. *J Clin Anesth*. 2020; 66:109926.
- Tomazini BM, Maia IS, Cavalcanti AB, 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; 324(13):1307–1316.
- Villar J, Añón JM, Ferrando C, Aguilar G, Muñoz T, Ferreres J, et al. Efficacy of dexamethasone treatment for

- patients with the acute respiratory distress syndrome caused by COVID-19: study protocol for a randomized controlled superiority trial. *Trials*. 2020; 21(1):717.
32. Dequin P, Heming N, Meziani F, 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; 324(13):1298–1306.
 33. The Writing Committee for the REMAP-CAP Investigators. 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; 324(13):1317–1329.
 34. Corral-Gudino L, Bahamonde A, Arnaiz-Revillas F, et al. Methylprednisolone in adults hospitalized with COVID-19 pneumonia: An open-label randomized trial (GLUCOCOVID). *Wien Klin Wochenschr* 2021; 133:303–311.
 35. Jeronimo CMP, Farias MEL, Val FFA, Sampaio VS, Alexandre MAA, Melo GC, et al. Methylprednisolone as Adjunctive Therapy for Patients Hospitalized With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19; Metcovid): A Randomized, Double-blind, Phase IIb, Placebo-controlled Trial. *Clin Infect Dis*. 2021; 72(9):e373-e381.
 36. Fadel R, Morrison AR, Vahia A, Smith ZR, Chaudhry Z, Bhargava P, et al. Early Short-Course Corticosteroids in Hospitalized Patients With COVID-19. *Clin Infect Dis*. 2020; 71(16):2114–2120.
 37. Edalatifard M, Akhtari M, Salehi M, Naderi Z, Jams-hidi A, Mostafaei S, et al. Intravenous methylprednisolone pulse as a treatment for hospitalised severe COVID-19 patients: results from a randomised controlled clinical trial. *Eur Respir J*. 2020; 56(6):2002808.
 38. Wang Y, Jiang W, He Q, Wang C, Wang B, Zhou P, et al. A retrospective cohort study of methylprednisolone therapy in severe patients with COVID-19 pneumonia. *Sig Transduct Target Ther*. 2020; 5(1):57.
 39. Ranjbar K, Moghadami M, Mirahmadizadeh A, et al. Methylprednisolone or dexamethasone, which one is superior corticosteroid in the treatment of hospitalized COVID-19 patients: a triple-blinded randomized controlled trial. *BMC Infect Dis* 2021; 21:337.
 40. Ko JJ, Wu C, Mehta N, Wald-Dickler N, Yang W, Qiao R. A Comparison of Methylprednisolone and Dexamethasone in Intensive Care Patients With COVID-19. *J Intensive Care Med*. 2021; 36(6):673–680.
 41. Caplan A, Fett N, Rosenbach M, Werth VP, Micheletti RG. Prevention and management of glucocorticoid-induced side effects: A comprehensive review. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2017; 76(1):11–6.
 42. Caplan A, Fett N, Rosenbach M, Werth VP, Micheletti RG. Prevention and management of glucocorticoid-induced side effects: A comprehensive review. *J Am Acad Dermatol*. 2017; 76(1):11–16.
 43. The WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group. Association Between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Meta-analysis. *JAMA*. 2020; 324(13):1330–1341.
 44. Agoritsas T, John Adabie Appiah J, Arabi Y, Blumberg L, Calfee C, Cao B, et al. Corticosteroids for COVID-19 – Living guidance (World Health Organization). 2020 Sept. Available at: [https:// apps.who.int/ iris/handle/ 10665/334125](https://apps.who.int/iris/handle/10665/334125).
 45. Adhikari N, Amin W, Jacquerioz Bausch F, Brown D, Burhan E, Cecconi. Living Guidance for Clinical Management of COVID-19 (World Health Organization). 2021 Jan. Available at: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/20h40_22-feb_20218_gdg-panel.
 46. 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.
 47. Pelemiš M, Stevanović G, Turkulov V, Matijašević V, Milošević B, Milošević I, et al. Nacionalni protokol za lečenje pacijenata sa COVID-19 infekcijom (verzija 10). 2021 Feb.
 48. Popadić V, Klačnja S, Milić N, Rajović N, Aleksić A, Milenković M, et al. Predictors of Mortality in Critically Ill COVID-19 Patients Demanding High Oxygen Flow: A Thin Line between Inflammation, Cytokine Storm, and Coagulopathy. *Oxid Med Cell Longev*. 2021; 2021:6648199.