



ČESKÁ SPOLEČNOST INTENZIVNÍ MEDICÍNY

Předseda

prof. MUDr. Šrámek Vladimír, Ph.D.

Anesteziologicko-resuscitační klinika,
Fakultní nemocnice u svaté Anny v Brně,
Pekařská 53, 656 91 Brno
☎ 543 182 553, vladimir.sramek@fnusa.cz

Místopředseda

prof. MUDr. Martin Matějovič, Ph.D.

I. interní klinika, Fakultní nemocnice Plzeň
Alej Svobody 80, 304 60 Plzeň
☎ 377 103 501, matejovic@fnplzen.cz

Vědecký sekretář

doc. MUDr. Balík Martin, Ph.D., EDIC

Klinika Anesteziologie, Resuscitace a Intenzivní
medicíny 1. LF UK v Praze a VFN,
U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2
☎ 224 963 366, martin.balik@vfn.cz

Použití kortikosteroidů u COVID-19

M. Balík¹, J. Votruba², M. Matějovič³, P. Suk⁴, V. Šrámek⁴

¹KARIM 1.LF UK Praha, ²Pneumologie 1.LF UK Praha, ³I. Interní klinika FN Plzeň, ⁴KARIM FN U sv. Anny 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 virová replikace se 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 převážit. Efekty kortikoidů nebyly monitorovány u pacientů nad 70 let věku a nebyl vyhodnocen jejich vliv na diabetes a základní onemocnění v případě chronicky



ČESKÁ SPOLEČNOST INTENZIVNÍ MEDICÍNY

Předseda

prof. MUDr. Šrámek Vladimír, Ph.D.

Anesteziologicko-resuscitační klinika,
Fakultní nemocnice u svaté Anny v Brně,
Pekařská 53, 656 91 Brno
☎ 543 182 553, vladimir.sramek@fnusa.cz

Místopředseda

prof. MUDr. Martin Matějovič, Ph.D.

I. interní klinika, Fakultní nemocnice Plzeň
Alej Svobody 80, 304 60 Plzeň
☎ 377 103 501, matejovic@fnplzen.cz

Vědecký sekretář

doc. MUDr. Balík Martin, Ph.D., EDIC

Klinika Anesteziologie, Resuscitace a Intenzivní
medicíny 1. LF UK v Praze a VFN,
U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2
☎ 224 963 366, martin.balik@vfn.cz

imunosuprimovaných pacientů(16). Zde je vhodné respektovat doporučení evropských společností snížit chronickou dávku pod ekvivalent 0.2 mg/kg.den methylprednisolonu při ponechání ostatní imunosupresivní léčby(17). 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 (18).

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 imunoprese. 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.

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)

Podání : perorálně nebo intravenózně.

Dávkování: dexamethason 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.

Terminologie:

Kritický COVID-19

Definován jako ARDS, sepse, septický šok s potřebou UPV nebo katecholaminů



ČESKÁ SPOLEČNOST INTENZIVNÍ MEDICÍNY

Předseda

prof. MUDr. Šrámek Vladimír, Ph.D.

Anesteziologicko-resuscitační klinika,
Fakultní nemocnice u svaté Anny v Brně,
Pekařská 53, 656 91 Brno
☎ 543 182 553, vladimir.sramek@fnusa.cz

Místopředseda

prof. MUDr. Martin Matějovič, Ph.D.

I. interní klinika, Fakultní nemocnice Plzeň
Alej Svobody 80, 304 60 Plzeň
☎ 377 103 501, matejovic@fnplzen.cz

Vědecký sekretář

doc. MUDr. Balík Martin, Ph.D., EDIC

Klinika Anesteziologie, Resuscitace a Intenzivní
medicíny 1. LF UK v Praze a VFN,
U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2
☎ 224 963 366, martin.balik@vfn.cz

Těžký COVID-19

Definován jako:

- saturace kyslíku < 90% na vzduchu
- dechová frekvence > 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
- těžký respirační distress (zapojení akcesorních svalů, neschopnost mluvit v celých větách; zatahování hrudní stěny u dětí, grunting, centrální cyanóza).

Nezávažný COVID-19

Definováno jako absence známek kritického nebo těžkého COVID-19.

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.



ČESKÁ SPOLEČNOST INTENZIVNÍ MEDICÍNY

Předseda

prof. MUDr. Šrámek Vladimír, Ph.D.

Anesteziologicko-resuscitační klinika,
Fakultní nemocnice u svaté Anny v Brně,
Pekařská 53, 656 91 Brno
☎ 543 182 553, vladimir.sramek@fnusa.cz

Místopředseda

prof. MUDr. Martin Matějovič, Ph.D.

I. interní klinika, Fakultní nemocnice Plzeň
Alej Svobody 80, 304 60 Plzeň
☎ 377 103 501, matejovic@fnplzen.cz

Vědecký sekretář

doc. MUDr. Balík Martin, Ph.D., EDIC

Klinika Anesteziologie, Resuscitace a Intenzivní
medicíny 1. LF UK v Praze a VFN,
U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2
☎ 224 963 366, martin.balik@vfn.cz

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):587-8.
9. Lu X, Chen T, Wang Y, Wang J, Yan F. Adjuvant corticosteroid therapy for critically ill patients with COVID-19. *Critical care (London, England)*. 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):304-9.
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. ERA-EDTA. <https://www.era-edta.org/en/covid-19-news-and-information/#toggle-id-1>
18. Arulkumaran N, Snow TAC, Longobardo A, Brealey D, Singer M. Steroids in ARDS: more light is being shed. *Intensive care medicine*. 2020:1-3.