

# Primjena kortikosteroidne terapije u COVID-19 pandemiji : presječno istraživanje bolesnika u KBC-u Split

---

Sršen, Vedrana

Master's thesis / Diplomski rad

2023

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:171:429743>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-10-13**



Repository / Repozitorij:

[MEFST Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U SPLITU  
KEMIJSKO-TEHNOLOŠKI I MEDICINSKI FAKULTET**

**Vedrana Sršen**

**PRIMJENA KORTIKOSTEROIDNE TERAPIJE U COVID-19 PANDEMIJI  
PRESJEČNO ISTRAŽIVANJE BOLESNIKA U  
KBC-u SPLIT**

**Diplomski rad**

**Akadska godina:**

**2022./2023.**

**Mentor:**

**izv. prof. dr. sc. Ivana Mudnić, dr. med.**

**Komentorica:**

**doc. dr. sc. Shelly Pranić**

**Split, lipanj 2023.**

**SVEUČILIŠTE U SPLITU  
KEMIJSKO-TEHNOLOŠKI I MEDICINSKI FAKULTET**

**Vedrana Sršen**

**CORTICOSTEROIDS THERAPY IN THE COVID-19 PANDEMIC  
CROSS - SECTIONAL STUDY OF PATIENTS HOSPITALIZED AT  
UNIVERSITY HOSPITAL OF SPLIT**

**Diplomski rad**

**Akadska godina:**

**2022./2023.**

**Mentor:**

**izv. prof. dr. sc. Ivana Mudnić, dr. med.**

**Komentorica:**

**doc. dr. sc. Shelly Pranić**

**Split, lipanj 2023.**

## TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA

### DIPLOMSKI RAD

**Kemijско-tehnološki fakultet i Medicinski fakultet  
Integrirani preddiplomski i diplomski studij Farmacija  
Sveučilište u Splitu, Republika Hrvatska**

**Znanstveno područje:** Biomedicinske znanosti

**Znanstveno polje:** Farmacija

**Tema rada:** prihvaćena je na 79. sjednici Vijeća studija Farmacija te potvrđena na 35. sjednici Fakultetskog vijeća Kemijско tehnološkog fakulteta i 24. sjednici Fakultetskog vijeća Medicinskog fakulteta

**Mentor:** izv. prof. dr. sc. Ivana Mudnić, dr. med.

**Komentor:** doc. dr. sc. Shelly Pranić

### PRIMJENA KORTIKOSTEROIDNE TERAPIJE U COVID-19 PANDEMIJI PRESJEČNO ISTRAŽIVANJE BOLESNIKA U KBC-u SPLIT

Vedrana Sršen, broj indeksa:

**Ciljevi:** Primarni cilj provedenog istraživanja bio je utvrditi učestalost primjene i vrstu kortikosteroidne terapije COVID-19 bolesnika hospitaliziranih u KBC-u Split. Sekundarni cilj bio je pokazati korelaciju primjene kortikosteroidne terapije s komorbiditetima, odabranim laboratorijskim nalazima i smrtnim ishodom.

**Ispitanici i postupci:** Retrospektivno istraživanje dio je multicentrične studije i provedeno je na kohorti od 282 bolesnika hospitaliziranih na Klinici za infektologiju u Splitu tijekom studenog i prosinca 2020. godine. Za svakog ispitanika pretraživano je 244 stavki iz otpusnih pisama, a u analizu su uključene varijable: dob i spol ispitanika, broj dana provedenih u bolničkom liječenju, podatci o prethodnom pobolijevanju, primijenjena kortikosteroidna terapija, dijagnosticirana pneumonija, vrijednost saturacije periferne krvi kisikom, vrijednosti sistoličkog i dijastoličkog arterijskog tlaka te laboratorijski nalazi: koncentracija ureje, kreatinina, ukupnog bilirubina, D-dimera te udjeli neutrofila i limfocita.

**Rezultati:** Podatci o primjeni kortikosteroidne terapije odnose se na sve ispitanike uključene u istraživanje. Većina je ispitanika bila liječena kortikosteroidima (N = 214 (80%)). Pneumonija je dijagnosticirana u većine ispitanika kojima je primijenjena kortikosteroidna terapija. Saturacija periferne krvi kisikom bila je značajno niža kod ispitanika koji su primali kortikosteroidnu terapiju te je bila jednoliko raspodijeljena među spolovima. Kortikosteroid izbora bio je deksametazon, primijenjen u 169 (60%) bolesnika. Drugi najčešće primijenjeni kortikosteroid bio je metilprednizolon, primijenjen u 53 (19%) bolesnika. Samo jedan bolesnik liječio se hidrokortizonom (0,4%). Višestruku kortikosteroidnu terapiju primalo je 9 bolesnika. Koncentracija ureje, kreatinina, ukupnog bilirubina te D-dimera nije se razlikovala među bolesnicima obzirom na primjenu kortikosteroidne terapije. Bolesnici na kortikosteroidnoj terapiji nisu imali više komorbiditeta u odnosu na bolesnike bez terapije.

**Zaključci:** Bolesnici na kortikosteroidnoj terapiji češće su imali više simptoma COVID-19 bolesti pri prijemu u bolnicu, češće su bolovali od pneumonije i imali hipoksemiju. Omjer neutrofila i limfocita bio je niži u ovih bolesnika. Unatoč tome što je arterijska hipertenzija bila učestali komorbiditet, arterijski tlak nije se razlikovao među bolesnicima koji uzimaju ili ne uzimaju kortikosteroidnu terapiju. Primjena kortikosteroidne terapije nije bila povezana s komorbiditetima niti sa smrtnim ishodom.

**Ključne riječi:** kortikosteroidi, COVID-19

**Rad sadrži:** 69 stranica, 7 tablica, 4 slike, 79 literaturnih referenci

**Jezik izvornika:** hrvatski

**Sastav Povjerenstva za obranu:**

1. doc. dr. sc. Ana Šešelja Perišin, predsjednica povjerenstva
2. doc. dr. sc. Doris Rušić, član
3. izv. prof. dr. sc. Ivana Mudnić, dr. med., član-mentor

**Datum obrane:** 16. lipnja 2023.

**Rad je u tiskanom i elektroničkom (pdf format) obliku pohranjen u Knjižnici Medicinskog fakulteta u Splitu, Šoltanska 2**

## BASIC DOCUMENTATION CARD

### GRADUATE THESIS

**Faculty of Chemistry and Technology and School of Medicine  
Integrated Undergraduate and Graduate Study of Pharmacy  
University of Split, Croatia**

**Scientific area:** Biomedical sciences

**Scientific field:** Pharmacy

**Thesis subject:** was approved by Council Undergraduate and Graduate Study of Pharmacy, no. 79 as well as by Faculty Council of Faculty of Chemistry and Technology, session no. 35 and Faculty Council of School of Medicine, session no. 24

**Mentor:** Assoc. Prof. Ivana Mudnić, MD, PhD

**Komentor:** Asst. Prof. PhD, Shelly Pranić

### **CORTICOSTEROIDS THERAPY IN THE COVID-19 PANDEMIC CROSS - SECTIONAL STUDY OF PATIENTS HOSPITALIZED AT UNIVERSITY HOSPITAL OF SPLIT**

Vedrana Sršen, index number:

**Objectives:** The primary objective of the research was to determine the frequency of use and type of corticosteroid therapy for COVID-19 patients hospitalized at the University Hospital Center Split. The secondary objective was to determine the correlation of corticosteroid therapy with comorbidities, selected laboratory findings, and death.

**Subjects and procedures:** This retrospective study is part of a multicenter study and was conducted on a cohort of 282 patients hospitalized at the Clinic for Infectious Diseases in Split during November and December 2020. For each subject, 244 items from the discharge letters were searched, and the variables included in the analysis were age and sex of the patient, number of days receiving treatment in the hospital, data on previous illness, receipt of corticosteroid therapy, diagnosed pneumonia. Additionally, measurements of peripheral blood oxygen saturation, systolic and diastolic arterial pressure, and laboratory findings, including the concentration of urea, creatinine, total bilirubin, D-dimer, and proportions of neutrophils and lymphocytes were assessed.

**Results:** Data on the use of corticosteroid therapy refer to all subjects included in the study. Most subjects were treated with corticosteroids (N = 214 [80%]). Pneumonia was diagnosed in the majority of subjects who received corticosteroid therapy. Peripheral blood oxygen saturation was significantly lower in subjects receiving corticosteroid therapy and was equally distributed between the sexes. The corticosteroid of choice was dexamethasone used by 169 (60%) patients. The second most frequently used corticosteroid was methylprednisolone used by 53 (19%) patients. Only one patient was treated with hydrocortisone (0.4%). 9 patients received multiple corticosteroid therapy. The concentration of urea, creatinine, total bilirubin, and D-dimer did not differ between patients regarding their use of corticosteroid therapy. Patients on corticosteroid therapy did not have more comorbidities compared to patients without therapy.

**Conclusions:** Patients on corticosteroid therapy more often had more symptoms of COVID-19 when admitted to the hospital, more often suffered from pneumonia, and had hypoxemia. The ratio of neutrophils to lymphocytes was lower in these patients. Although arterial hypertension was a frequent comorbidity, the arterial pressure did not differ between patients taking and not taking corticosteroid therapy. The use of corticosteroid therapy was not associated with comorbidities or death.

**Key words:** corticosteroids, COVID-19

**Thesis contains:** 69 pages, 7 figures, 4 pictures, 79 references

**Original in:** Croatian

**Defense committee:**

1. Asst. Prof. Ana Šešelja Perišin, MPharm, PhD, chair person
2. Asst. Prof. Doris Rušić, MPharm, PhD, member
3. Assoc. Prof. Ivana Mudnić, MD, PhD, member - supervisor

**Defense date:** June 16<sup>th</sup>, 2023

**Printed and electronic (pdf format) version of thesis is deposited in** Library of School of Medicine,  
Šoltanska 2.

# SADRŽAJ

1. UVOD .....	1
1.1. Kortikosteroidi i srodni lijekovi .....	2
1.2. Primjena kortikosteroida u medicini.....	6
1.2.1. Neželjeni i štetni učinci kortikosteroida.....	10
1.2.2. Interakcije kortikosteroida s drugim lijekovima .....	13
1.3. COVID-19 .....	14
1.3.1. Uzročnik infekcije SARS-CoV-2.....	16
1.3.2. Klinička slika u COVID-19 bolesnika .....	18
1.3.3. Prevencija i liječenje COVID-19 .....	20
1.3.4. COVID-19 cjepiva .....	21
1.3.5. Utjecaj kortikosteroida u terapiji COVID-19.....	24
2. CILJ ISTRAŽIVANJA .....	27
3. ISPITANICI I POSTUPCI.....	29
3.1. Ispitanici i dizajn istraživanja .....	30
3.2. Postupci .....	30
3.3. Statistička analiza .....	31
4. REZULTATI.....	32
5. RASPRAVA.....	38
6. ZAKLJUČCI.....	43
7. LITERATURA.....	45
8. SAŽETAK.....	54
9. SUMMARY .....	56
10. ŽIVOTOPIS .....	58



## **Zahvala**

*Zahvaljujem svojoj mentorici, izv. prof. dr. sc. Ivani Mudnić, dr. med. na nesebičnoj pomoći, brojnim savjetima, strpljenju i podršci tijekom izrade ovog rada.*

*Također se želim zahvaliti komentorici, doc. dr. sc. Shelly Pranić na pomoći tijekom pisanja diplomskog rada.*

*Zahvaljujem se svojoj obitelji, rodbini i prijateljima koji su me podupirali sve ove godine studiranja i veliko im hvala što su bili uz mene u lijepim, ali i pokojim teškim trenucima. Također se želim zahvaliti obiteljskom prijatelju Milanu na stručnim savjetima koje mi je dao tijekom pisanja ovog rada. Veliku zahvalnost želim iskazati još jedanput svojim roditeljima koji su cijelo ovo vrijeme proživljavali skupa sa mnom.*

## POPIS OZNAKA I KRATICA

HPA - osovina hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda (engl. *hypothalamic-pituitary-adrenal*)

CRH – kortikotropin – oslobađajući hormon (engl. *corticotropin releasing hormone*)

ACTH – adrenokortikotropni hormon (engl. *adrenocorticotropic hormone*)

CBG - globulin koji veže kortikoid (engl. *corticosteroid-binding globulin*)

GRE – element glukokortikoidnog odgovora (engl. *glucocorticoid response element*)

CYP3A4 – (engl. *Cytochrome P450 3A4*)

IL-interleukin

TNF- $\alpha$  – tumorski čimbenik nekroze alfa (engl. *tumor necrosis factor alpha*)

KOPB – kronična opstruktivna plućna bolest

COVID-19 - koronavirusna bolest - 2019 (engl. *coronavirus disease - 2019*)

ARDS – akutni respiratorni distress sindrom (engl. *acute respiratory distress syndrome*)

VLDL – lipoproteinske čestice vrlo male gustoće (engl. *very low density lipoprotein*)

NSAID - nesteroidnih protuupalni lijekovi (engl. *non-steroidal anti-inflammatory drug*)

HIV – virus humane imunodeficijencije (engl. *Human Immunodeficiency Virus*)

5-HT<sub>3</sub> receptor – 5-hidroksitriptamin 3 receptor (engl. *5-hydroxytryptamine 3 receptor*)

SARS-CoV-2 – teški akutni respiratorni sindrom koronavirus 2 (engl. *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*)

CoV – koronavirus

RT-PCR – lančana reakcija polimerazom reverzne transkripcije (engl. *reverse transcription polymerase chain reaction*)

Ig – imunoglobulin

RNA – ribonukleinska kiselina (engl. *ribonucleic acid*)

ACE2 - angiotenzin konvertirajući enzim 2 (engl. *angiotensin-converting enzyme 2*)

NT-proBNP – moždani natriuretski peptid (engl. *N-terminal proBrain Natriuremic Peptide*)

CRP – C-reaktivni protein (engl. *C-reactive protein*)

LDH – laktatdehidrogenaza (engl. *lactate dehydrogenase*)

MERS – bliskoistočni respiratorni sindrom (engl. *Middle East respiratory syndrome*)

JAK – Janus kinaza (engl. *Janus kinase*)

DNA – deoksiribonukleinska kiselina (engl. *deoxyribonucleic acid*)

mRNA – glasnička ribonukleinska kiselina (engl. *messenger ribonucleic acid*)

EMA – Europska agencija za lijekove (engl. *European Medicines Agency*)

IFN- $\Gamma$  – interferon gama

VEGF – vaskularni endotelni čimbenik rasta (engl. *vascular endothelial growth factor*)

MCP-1 – monocitni kemoatraktantni protein 1

IP-10 – interferon-gama inducibilni protein 10

OB – opća bolnica

KBC – klinički bolnički centar

KB – klinička bolnica

BIS – bolnički informacijski sustav

## **1. UVOD**

## 1.1. Kortikosteroidi i srodni lijekovi

Kortikosteroidi su steroidni hormoni kore nadbubrežne žlijezde, parne endokrine žlijezde smještene na gornjim polovima lijevog i desnog bubrega. Nadbubrežna žlijezda sastoji se iz dva dijela: kore i srži koje se međusobno razlikuju i po funkciji i po podrijetlu. Srž nadbubrežne žlijezde mjesto je sinteze katekolamina, kao što je adrenalin, koji organizam priprema za iznenadne i velike tjelesne napore (tzv. reakcija borbe ili bijega). U kori nadbubrežne žlijezde sintetiziraju se glukokortikoidi zajedno s mineralokortikoidima i androgenim i estrogenim hormonima. Ove hormone proizvode različiti steroidogeni enzimi u mitohondrijima zone glomerulose, zone fasciculate te zone reticularis kore nadbubrežne žlijezde. Glavni prekursor biosinteze svih ovih hormona je kolesterol. Uočena je i ekstra-adrenalna proizvodnja glukokortikoida u timusu, vaskulaturi, mozgu i epitelnim stanicama. Smatra se da glukokortikoidi iz ovih izvora ispoljavaju lokalne učinke. Glavni predstavnik mineralokortikoida je aldosteron koji je odgovoran za ravnotežu vode i elektrolita u organizmu. S druge strane, najvažniji androgen jest dehidroepiandrosteron koji je aktivan u svom sulfoniranom obliku. Predstavnici androgena glavni su endogeni prekursori estrogena u žena nakon menopauze (najzastupljeniji je estradiol), te kod mlađih djevojaka čiji su jajnici hipotrofirani ili atrofirani (1).

Proizvodnja kortikosteroida kore nadbubrežne žlijezde regulirana je osovinom hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda (engl. *hypothalamic-pituitary-adrenal*, HPA) u kojoj je kortizol, primarni glukokortikoid u ljudi. Os HPA glavni je mehanizam odgovora na stres, fizički i fiziološki, zajedno s autonomnim živčanim sustavom. Sastoji se od stimulacijskih signala i negativnih povratnih petlji koje su važne za održavanje homeostaze u mirovanju i stresu, te za očuvanje normalne fiziologije organskih sustava, i gotovo svih fizioloških, staničnih i molekularnih mreža. Kada je osoba izložena stresu, HPA os se aktivira, što dovodi do povećanja lučenja kortizola. Prvo signaliziranje započinje u hipotalamusu, koji oslobađa kortikotropin (engl. *corticotropin releasing hormone*, CRH), koji nakon toga pokreće oslobađanje adrenokortikotropnog hormona (engl. *adrenocorticotropic hormone*, ACTH) u hipofizi i konačno kortizola iz nadbubrežnih žlijezdi. Kortizol uz posredovanje nizvodnih fizioloških učinaka, također daje negativnu povratnu informaciju na HPA os tako što inhibira oslobađanje CRH i ACTH, a potom i vlastito izlučivanje. Ova negativna povratna sprega važna je za održavanje normalne fiziološke razine cirkulirajućeg kortizola, omogućujući domaćinu da održi homeostazu kao odgovor na stres ili aktivnost bolesti (2,3).

Nakon što se izluči iz nadbubrežne žlijezde, kortizol cirkulira do perifernih tkiva. Endogeni kortizol je visoko vezan za proteine plazme, tzv. globulin koji veže kortikoid (engl. *corticosteroid-binding globulin*, CBG) koji utječe na farmakokinetiku samog kortizola. Životni mu poluvijek iznosi od 70 do 120 minuta. Kada dođe do ciljnog mjesta oslobađa se od CBG-a pomoću elastaza. Nakon oslobađanja, kortizol može slobodno prijeći staničnu membranu zbog svoje lipofilne strukture i vezati se na citosolne glukokortikoidne receptore. Samo se slobodni, nevezani kortizol smatra biološki aktivnim. Nevezani kortizol slobodno prolazi kroz stanične membrane imunoloških i drugih tipova stanica, gdje su mnoga fiziološka djelovanja kortizola regulirana glukokortikoidnim receptorima. Nakon vezanja u citoplazmi, vezani kompleks glukokortikoid-receptor podliježe transformacijskoj promjeni i translocira se u jezgru gdje se naknadna regulacija transkripcije gena događa preko elementa glukokortikoidnog odgovora (engl. *glucocorticoid response element*, GRE). Glukokortikoidni receptor prvenstveno regulira protuupalne učinke cirkulirajućeg kortizola putem inhibicije gena uključenih u proizvodnju proupalnih citokina i drugih medijatora uključenih u imunološki odgovor. Osim ovih receptora, tu su još i oni s mineralokortikoidnom aktivnošću koji su važni za održavanje homeostaze tekućine i elektrolita. Dok je glukokortikoidni receptor izražen u gotovo svim tkivima, mineralokortikoidni receptori su lokalizirani u bubrezima, debelom crijevu, žlijezdama slinovnicama i znojnicama te hipokampusu (2,3).

Kortizol se oslobađa u cirkadijalnom obrascu, vrhunac je ujutro, nakon čega slijedi pad tijekom dana, do najniže razine navečer. Konzumacija alkohola, nikotin, hrana, razina glukoze, tjelovježba, razina kisika u krvi i akutna ozljeda mijenjaju lučenje kortizola (7).

Pomoću 11-beta-hidroksisteroid dehidrogenaze tipa 1 i 2 kortizol iz svog aktivnog oblika prelazi u inaktivan kortizon i obrnuto. Ova konverzija štiti mineralokortikoidni receptor od prekomjerne aktivnosti izazvane kortizolom. Dok se u bubrezima kortizol inaktivira u kortizon, u jetri, masnom tkivu i drugim tjelesnim tkivima odvija se obrnuti proces, kortizol se aktivira iz kortizona. Metabolizira se pomoću CYP3A4 u jetri. Njegovi metaboliti dalje podliježu reakcijama redukcije ili konjugacije s glukuronskom kiselinom i eliminiraju se putem urina (3).

Glukokortikoidi su ključni regulatori metaboličkih, protuupalnih, imunosupresivnih i kognitivnih signalnih procesa, što su 1948. istraživanjima utvrdili američki znanstvenici Hench i Kendall. Pomažu u održavanju ravnoteže između proupalnih i protuupalnih medijatora što može biti narušeno ozbiljnim infekcijama i bolestima. Naime, smanjuju aktivaciju, proliferaciju, diferencijaciju i preživljenje raznih upalnih stanica, uključujući T limfocite i

makrofage. Reguliranjem proizvodnje citokina potiču apoptozu nezrelih i aktiviranih T limfocita. Ne uzrokuju značajne akutne promjene u broju cirkulirajućih B limfocita. Broj eozinofila i bazofila se smanjuje, a broj neutrofila povećava. Osim toga, glukokortikoidi mogu inhibirati proizvodnju adhezijskih molekula, čime se sprječava adhezija endotelne stanice kako bi se smanjila vaskularna propusnost, što rezultira smanjenjem upalne eksudacije. Superfiziološke koncentracije kortikosteroida mogu inhibirati proliferaciju fibroblasta te izlučivanje interleukina-1 (IL-1), interleukina-2 (IL-2), interleukina-6 (IL-6) i čimbenika nekroze tumora alfa (TNF- $\alpha$ ). Povrh učinaka na staničnu komponentu upale, utječu na upalni odgovor smanjenjem sinteze prostaglandina, leukotriena i faktora aktivacije trombocita, posrednika upale koji nastaju iz fosfolipaze A<sub>2</sub>. Primijenjeni izravno na kožu, dovode do vazokonstrikcije sprječavajući degranulaciju mastocita i posljedično oslobađanje histamina. Protuupalno i imunosupresijsko djelovanje čine ih uspješnim terapijskim agensima za mnoge indikacije (8).

Glukokortikoidi imaju važne, o dozi ovisne, učinke na metabolizam ugljikohidrata, masti i proteina. Tijekom akutnog stresa, glukokortikoidi osiguravaju preživljavanje povećanjem raspoloživosti glukoze kao glavnog izvora energije u mozgu. U jetri stimuliraju proces glukoneogeneze i glikogeneze čime se povećava koncentracija glukoze u krvi što potiče oslobađanje inzulina. U mišićima, kostima, mastima i drugim tkivima djeluje katabolički potičući razgradnju proteina, lipolizu te inhibiraju ulazak glukoze u mišićne stanice. Povećana sekrecija inzulina potiče lipogenezu što rezultira povećanim odlaganjem masti u kombinaciji s povećanim oslobađanjem masnih kiselina i glicerola u cirkulaciji. Iako su ovi antianabolički učinci kratkoročno korisni, produljena izloženost glukokortikoidima često rezultira velikim brojem neželjenih metaboličkih učinaka (9).

U kliničkoj praksi pojam kortikosteroida obično se odnosi na glukokortikoide koji su predstavljeni velikom grupom prirodnih i sintetskih steroidnih spojeva. Kemijske strukture lijekova s glukokortikoidnim učincima slične su endogenim spojevima, ali s modifikacijama kako bi se poboljšala terapijska svojstva, a broj neželjenih učinaka sveo na minimum. S obzirom da je njihovo primarno djelovanje preko receptora, poseban je interes za razvoj selektivnih agonista glukokortikoidnih receptora koji imaju minimalnu aktivnost putem mineralokortikoidnih receptora. Osim afiniteta prema receptoru, sintetski kortikosteroidi međusobno se razlikuju po duljini trajanja učinka, stoga glukokortikoide možemo podijeliti u kategorije kratkog, srednjedugog i dugog djelovanja.

Glukokortikoidi kratkog djelovanja su:

- kortizon,
- hidrokortizon.

Glukokortikoidi srednjedugog djelovanja su:

- metilprednizolon,
- prednizolon,
- prednizon,
- triamcinolon.

Glukokortikoidi dugog djelovanja su:

- deksametazon,
- betametazon.

Ekvivalentne doze sintetskih glukokortikoida u odnosu na hidrokortizon, poluvijek eliminacije te ostale prethodno navedene karakteristike prikazane su u Tablici 1 (8).

**Tablica 1.** Podjela glukokortikoida prema relativnoj glukokortikoidnoj i mineralokortikoidnoj aktivnosti i poluvijeku eliminacije

	Ekvivalentna doza (mg)	Relativna glukokortikoidna aktivnost	Relativna mineralokortikoidna aktivnost	Poluvijek eliminacije (h)
<b>Kortizon</b>	25	0,8	0,8	8-12
<b>Hidrokortizon</b>	20	1	1	8-12
<b>Metilprednizolon</b>	4	5	0,5	18-36
<b>Prednizolon</b>	5	4	0,6	18-36
<b>Prednizon</b>	5	4	0,6	18-36
<b>Triamcinolon</b>	4	5	0	18-36
<b>Deksametazon</b>	0,75	20-30	0	36-54
<b>Betametazon</b>	0,6	20-30	0	36-54

Prednizon, prednizolon i metilprednizolon najčešće su korišteni oralni lijekovi jer su jeftini, imaju brz početak djelovanja, učinak srednjeg trajanja te veću glukokortikoidnu nego mineralokortikoidnu aktivnost u usporedbi s kortizonom i hidrokortizonom. Hidrokortizon ima brzi početak djelovanja i učinak mu je kratkog trajanja te svojom kemijskom strukturom najviše nalikuje endogeno proizvedenom hormonu nadbubrežne žlijezde, imajući i afinitet prema mineralokortikoidnom receptoru. Deksametazon i betametazon selektivniji su sintetski



glukokortikoidi te posjeduju dugotrajnije djelovanje s gotovo zanemarivom mineralokortikoidnom aktivnošću (5,8).

## **1.2. Primjena kortikosteroida u medicini**

Snažna protuupalna i imunosupresivna svojstva kortikosteroida učinila su ih važnim lijekovima u terapiji mnogih bolesti. Stoga, navedena skupina lijekova ima široku primjenu u različitim granama medicine. Sintetski kortikosteroidi dostupni su u različitim formulacijama i mogu se aplicirati oralnim, intravenskim, intramuskularnim, inhalacijskim i lokalnim putem (6).

Lokalna terapija u vidu injekcija koriste se za liječenje bolova u zglobovima, mekom tkivu ili kralježnici. Ova terapija općenito je indicirana za liječenje reumatoidnog artritisa, osteoartritisa i drugih upalnih artropatija. Najčešće korišteni spojevi su triamcinolon acetamid, triamcinolon heksacetamid i metilprednizolon acetat, ali se također koriste i betametazon acetat, betametazon natrij fosfat, kao i deksametazon (6).

Primijenjeni oralnim ili parenteralnim putem sastavni su dio liječenja brojnih stanja uključujući autoimune bolesti kao što su sistemski eritematozni lupus, upalne bolesti crijeva, psorijaza, reumatoidni artritis te odabrane maligne bolesti. Akutna izloženost povezana je sa smanjenom upalom, dok kronična izloženost ima imunosupresivno djelovanje. Također pozitivan terapijski ishod i povećana stopa preživljena pokazala se kod pacijenata s autoimunim hepatitisom te kod onih s transplantiranim organima gdje ovi lijekovi pokazuju snažni imunosupresivni učinak (6).

Osim autoimunih bolesti primjenjuju se kao nadomjesna hormonalna terapija u insuficijenciji nadbubrežne žlijezde (10). Njihova dugotrajna primjena, što čini razdoblje dulje od dva tjedna rezultira supresijom HPA osi, što zahtjeva prilagođavanje doza (6).

Početak 1970-ih, beklometazondipropionat predložen je kao prvi inhalacijski glukokortikoid: ova terapija predstavlja glavno uporište u liječenju perzistentne astme (kao terapija održavanja) i preporučuje se kao početna terapijska opcija u djece i odraslih. Od tada je sintetizirano i nekoliko novih spojeva, ciklezonid, budezonid, flutikazon te mometazon. Lokalna primjena kortikosteroida smanjila je rizik od sistemskih štetnih učinaka povezanih s kroničnom uporabom (6). Danas se inhalacijski kortikosteroidi smatraju zlatnim standardom u liječenju i profilaksi same astme i njenih egzacerbacija. Važna su opcija i kod bolesnika s

KOPB-om (kronična opstruktivna plućna bolest, KOPB) koji imaju česte egzacerbacije. Udisanjem većina lijeka dospije u pluća, dok se manji dio inhaliranog spoja proguta i apsorbira u gastrointestinalni trakt (10). Kortikosteroidi se mogu primijeniti i nazalnim putem što je najučinkovitija terapija za liječenje umjerenog do teškog alergijskog rinitisa (6).

Nadalje, kortikosteroidi ostaju glavno uporište u liječenju različitih patoloških stanja u oftalmologiji koja zahvaćaju površinu oka, prednje i stražnje segmente oka i to zbog svojih protuupalnih, antiedematoznih i antineovaskularizacijskih učinaka. Prednizolon acetat, deksametazon, triamcinolon acetonid, fluocinolon acetonid i loteprednol etabonat među najčešće su korištenim oftalmološkim kortikosteroidima. Konvencionalna topikalna primjena na oko način je izbora kada se ciljaju bolesti koje zahvaćaju površinu oka i prednji segment, dok periokularne, intravitrealne i suprahoroidalne injekcije mogu biti potencijalno učinkovite za bolesti stražnjeg segmenta (11).

Topikalni kortikosteroidi stupovi su dermatoterapije i ključno su sredstvo za liječenje upalnih stanja kože kao što su psorijaza, atopijski dermatitis, ekcemi kože, seboroični dermatitis i mnoge druge komplikacije. Dostupni su u formulacijama kao što su masti, kreme, losioni, gelovi, pjene, ulja, otopine i šamponi. Propisana količina ovih lijekova ovisi o trajanju liječenja, učestalosti primjene, mjestu na koži i ukupnoj tretiranoj površini. Ispravna primjena ključna je za dobre ishode liječenja. Pacijenti se mogu podučiti primjeni metodom jedinice vrha prsta. Jedna jedinica vrha prsta je količina lijeka raspoređena od vrha kažiprsta do nabora distalnog interfalangealnog zgloba i pokriva približno 2% površine tijela odrasle osobe. Primjenjuju se jednom ili dvaput dnevno najdulje do tri tjedna za visokopotentne kortikosteroide ili do dvanaest tjedana za srednjepotentne kortikosteroide. Ne postoji strogo određeno vremensko ograničenje za topikalno korištenje onih niske potentnosti. U Tablici 2 navedeni su neki od najčešće korištenih lokalnih pripravaka za kožu (12).

**Tablica 2.** Topikalni sintetički glukokortikoidi: predstavnici i potentnost

<b>Potentnost</b>	<b>Topički sintetički glukokortikoidi</b>
<b>Niska</b>	Hidrokortizon acetat 1%
	Alklometazon dipropionat 0,05%
	Metilprednizolon acetat 0,25%
<b>Srednja</b>	Klobetazon butirat 0,05%
	Hidrokortizon butirat 0,1%
	Fluocortolon pivalat 0,5%
<b>Visoka</b>	Beklometazon dipropionat 0,025%
	Betametazon dipropionat 0,05%
	Betametazon benzoat 0,025%
	Betametazon valerat 0,1%
	Difluocortolon valerat 0,1%
	Fluocinolon acetonid 0,025%
	Flutikazon propionat 0,05%
	Fluocinonid 0,05%
<b>Vrlo visoka</b>	Klobetazol propionat 0,05%
	Diflucortolon valerat 0,3%
	Halcinonid 0,01%

Za intravensku primjenu najčešće se koriste metilprednizolon, deksametazon i hidrokortizon, koji se obično daju u hitnim situacijama u kojima je potrebna brza i imunosupresija ili protuupalna aktivnost. Intravenski se metilprednizolon koristi u liječenju

primjerice Gravesove oftalmopatije i multiple skleroze. Deksametazon se primjenjuje u liječenju upalnih komplikacija koronavirusne bolesti 2019 (engl. *Coronavirus disease 2019*, COVID-19). Glavna je primjena intravenskog hidrokortizona u akutnoj terapiji teških reakcija preosjetljivosti i šoka (3,5).

Oralni se kortizon i hidrokortizon koriste za terapiju adrenalne insuficijencije te za liječenje alergijskih i upalnih stanja. Hidrokortizon je dostupan u generičkim oblicima u tabletama od 5, 10 i 20 mg, pri čemu se 20 mg smatra dnevnom fiziološkom dozom za odrasle. Dostupan je u obliku otopina za oralnu, rektalnu, topikalnu te parenteralnu primjenu. Oralni prednizon, prednizolon i metilprednizolon široko se koriste u terapiji teških upala, autoimunih bolesti, reakcija preosjetljivosti i odbacivanja organa. Prednizon se u jetri pretvara u prednizolon, njegov aktivan oblik. Prednizon je dostupan u više generičkih oblika u tabletama od 5 i 20 mg pri čemu se 5 mg dnevno smatra fiziološkom dozom za odrasle. Metilprednizolon pod robnom markom Medrol® dostupan je u obliku tableta u dozama od 4, 16 i 32 mg. Injekcijski oblici su poznati pod markom Solu-Medrol®. Dnevna doza za odrasle iznosi 4 mg (3,5).

Triamcinolon se koristi u topikalnim otopinama i aerosolima za terapiju alergijskih reakcija i kontrolu upale. Oralni oblici uključuju tablete od 4 i 8 mg te oralne sirupe (3,5).

Deksametazon se koristi parenteralno kao terapija teških reakcija preosjetljivosti, šoka i kontrole teške upale, kao i u topikalnim, oftalmološkim otopinama, aerosolima i losionima ili kremama za lokalnu terapiju alergijskih reakcija i upale (3,5).

Betametazon ima slične indikacije kao i deksametazon te je dostupan u obliku injekcija, losiona i krema za topikalnu primjenu, aerosoli za nazalnu i respiratornu upotrebu te otopine za kožu sklonu upalama i alergijama (3,5).

Pored opisanih područja i načina upotrebe glukokortikoida, oni su vrlo efikasni u slučajevima poteškoća pri razvoju pluća kod fetusa. Kod njih je sazrijevanje pluća regulirano fetalnom sekrecijom kortizola. Svojim protuupalnim učinkom poboljšavaju plućnu popustljivost i otpornost kao i izmjenu plinova te smanjuju učestalost akutnog respiratornog distresnog sindroma (ARDS) u nedonoščadi. Beklometazon je najčešći steroid koji se upotrebljava za ovu indikaciju. Ovaj se lijek, naime, manje veže za proteine plazme u majke te se u posteljici manje metabolizira od kortizola, što omogućuje opsežniju dostavu lijeka kroz placentu do fetusa (13).

Osim u terapijske svrhe, kortikosteroidi se upotrebljavaju i u dijagnostici. Test supresije deksametazonom primjenjuje se za dijagnozu Cushingova sindroma, a u psihijatriji se koristi u diferencijalnoj dijagnozi depresije. Posjeduje minimalnu mineralokortikoidnu aktivnost i za razliku od drugih glukokortikoida, ne ometa mjerenje kortizola u plazmi, urinu ili slini. Upravo te karakteristike čine deksametazon steroidom izbora za procjenu HPA osi. U tome probirnome testu uzima se oralno 1 mg deksametazona između 11 i 12 h uvečer, a razina kortizola u serumu mjeri se sljedećeg jutra između 8 i 9 h ujutro. U zdravih osoba jutarnja koncentracija kortizola obično je manja od 80 nmol/L, dok je u Cushingovu sindromu razina obično veća od 135 nmol/L. Da bi se razlikovao hiperkortizolizam zbog anksioznosti, alkoholizma i depresije i pravi Cushingov sindrom izvodi se dvodnevni test. Deksametazon od 0,5 mg se daje oralno svakih 6 h tijekom 2 dana. Razina kortizola u serumu mjeri se 6 h (9 h ujutro) nakon posljednje primijenjene doze. Nakon što se potvrdi dijagnoza Cushingovog sindroma, sljedeći korak je kategorizirati Cushingov sindrom neovisan o ACTH u odnosu na onaj ovisan o ACTH, provjerom razine ACTH u plazmi. U Cushingovom sindromu neovisnom o ACTH, ACTH u plazmi je nizak ili se ne može otkriti, što ukazuje na nadbubrežnu etiologiju. Dok je u Cushingovom sindromu ovisnom o ACTH, ACTH u plazmi neprimjereno normalan ili visok, što ukazuje ili na hipofizu ili na ektopični izvor. Deksametazon se pritom najprije daje u dozi od 0,5 mg oralno svakih 6 h tijekom 2 dana, a zatim u dozi od 2 mg svakih 6 h tijekom 2 dana, nakon čega se u mokraći određuje kortizol i njegovi metaboliti. Deksametazon se može dati i kao jednokratna doza od 8 mg u 11 h uvečer, a plazmatski se kortizol mjeri sljedećeg dana u 8 h ujutro (14).

### **1.2.1. Neželjeni i štetni učinci kortikosteroida**

Unatoč obilju kliničkih prednosti i dugoj primjeni (prva klinička uporaba bila je 1950-ih godina), terapije glukokortikoidima povezane su s ozbiljnim štetnim učincima, osobito kod primjene velikih doza tijekom duljeg vremenskog razdoblja (3).

Mogu se općenito klasificirati na lokalne i sustavne štetne učinke. Neposredni lokalni učinci uključuju peckanje i iritaciju. Na epidermis djeluju tako što mogu izazvati atrofiju, hipo/hiperpigmentaciju, fotoosjetljivost, slabljenje kožne barijere i prerano starenje. Lokalni kortikosteroidi također nepovoljno utječu na dermalne funkcije kao što su zacjeljivanje rana i stvaranje kolagena što dovodi do telengiektazija, ulceracija, pojava strija, Batemanove purpure,

modrica, zvjezdastih ožiljaka i tanke kože. Akne izazvane steroidima, rozacea, hipertrichoza i alopecija poznati su neželjeni događaji (15).

Nadalje, primjena kortikosteroida povećava osjetljivost na infekcije što se očituje virusnim, bakterijskim ili gljivičnim bolestima. Također nakon lokalne primjene mogu nastati i alergijske reakcije. Nagli prekid terapije često dovodi do povratnih simptoma psorijaze, eritema lica i reaktivacije Kaposijevog sarkoma (15).

Povišenje intraokularnog tlaka izazvanog kortikosteroidima i stvaranje katarakte ostaju najznačajniji lokalni rizici kako nakon topikalne, tako i nakon sistemske primjene kortikosteroida (11).

Kada se propisuju djeci, treba koristiti one manje potentne, u kratkom vremenskom periodu i na maloj površini kože. Svi lokalni kortikosteroidi pripadaju kategoriji C sigurnosti tijekom trudnoće, a tijekom dojenja su sigurni (15).

Sustavni neželjeni učinci ove grupe lijekova zahvaćaju različite organe i sustave uključujući endokrini i metabolički sustav te kosti, mišiće, srce i oči (8).

Povišena koncentracija kortikosteroida u organizmu uzrokovana primjenom steroidnih lijekova dovodi do ijtrogenog Cushingovog sindroma, koji uključuje niz primjetnih simptoma: redistribuciju masnih naslaga s udova na trup i stražnji dio vrata s karakterističnim licem koje je okruglo i crvenilo tzv. lice poput mjeseca, lat. *facies lunata* (9).

U slučajevima kronične izloženosti glukokortikoidima, kontinuirano povećana dostupnost supstrata i inhibicija anaboličkih procesa potiču hiperglikemiju, dislipidemiju, masnu jetru, jetrenu i perifernu inzulinsku rezistenciju, atrofiju mišića i osteoporozu. Ovakve dismetaboličke nuspojave nastaju zbog povećane glukoneogeneze, lipogeneze posredovane inzulinom, lipolize djelovanjem kortikosteroida te katabolizmom proteina u mišićima i kostima. Povećano izlučivanje lipoproteinskih čestica vrlo male gustoće (engl. *very low density lipoprotein*, VLDL) iz jetre rezultira nakupljanjem lipida u skeletnim mišićima i masnom tkivu. To potiče dodatno inzulinsku rezistenciju što smanjuje ulazak glukoze u ta tkiva. Debljanje, zbog povećanog apetita, a ne zbog supresije potrošnje energije u mirovanju, jedna je od najznačajnijih nuspojava dugotrajne primjene ovih spojeva (9).

Glukokortikoidi mogu povećati resorpciju kostiju i aktivnost osteoklasta, te smanjiti sazrijevanje, životni vijek i funkciju osteoblasta. Te promjene u aktivnosti kostiju rezultiraju gubitkom koštane mase, smanjenjem čvrstoće kostiju i povećanim rizikom od prijeloma. Zbog smanjene prokrvljenosti kostiju može doći i do osteonekroze (17).

Glukokortikoidi s mineralokortikoidnom aktivnošću povećavaju retenciju vode i soli što posljedično dovodi do hipertenzije, edema i hipokalijemije. Mentalne promjene uključuju nesanicu, emocionalnu nestabilnost, anksioznost i poremećaje raspoloženja (8).

Klinički paradoks koji je često prisutan kod pacijenata liječenih sintetskim kortikosteroidima je da s jedne strane mogu biti prisutni znakovi i simptomi hiperkortizolizma, a s druge strane kliničke i biokemijske značajke supresije HPA osi koja može dovesti do adrenalne insuficijencije nadbubrežne žlijezde, osobito nakon naglog prestanka ili prebrzog povlačenja ovih spojeva (16). Jačina, doza i trajanje uporabe kortikosteroida svakako su važni, ali samo približni prediktori prisutnosti HPA supresije. Pripravci s dugotrajnim djelovanjem uzrokuju kronično stanje povećanog kortizola, čineći supresiju HPA osi vjerojatnijom. Sukladno tome, hidrokortizon i kortizon su najmanje supresivni agensi, dok su prednizon, prednizolon, metilprednizolon i triamcinolon umjereno supresivni. Deksametazon je najjači supresor lučenja CRH i ACTH. Supresija endogenog ACTH može rezultirati adrenokortikalnom hipoplazijom ili atrofijom, a nakon prestanka terapije glukokortikoidima, depresiji ACTH može trebati više vremena da nestane. Čak i nakon što se izlučivanje ACTH potpuno obnovi, hipoplastičnim nadbubrežnim žlijezdama može trebati dugo vremena da se vrate na početnu funkciju. Kako bi se smanjila učestalost ove nuspojave, terapiju ne bi trebalo naglo prekidati, što zahtjeva postupno prilagođavanje doze (10,16).

Od mnogobrojnih nuspojava treba još istaknuti usporavanje rasta kod djece, povećan apetit i pojavu peptičkih ulkusa. Inhibitori protonske pumpe mogu se koristiti u profilaksi tijekom terapije visokih doza kortikosteroida, posebice kod pacijenata s visokim rizikom od gastrointestinalnog krvarenja (8).

Budući da povećavaju rizik od oportunističkih infekcija, pacijenti bi trebali izbjegavati kontakt sa zaraženim osobama i izvorom zaraze, a pozornost posvetiti prehrani kako bi se spriječilo značajno povećanje tjelesne mase. Iznimno je tijekom terapije važno rutinski pratiti krvni tlak, glukozu u krvi i razine elektrolita, jer povećanje svakog od navedenog čimbenika može povećati kardiovaskularni rizik povezan sa smrtnim ishodom. Ponajviše su ugroženi srčani bolesnici i dijabetičari jer kronično izlaganje dovodi do povećanja krvnog tlaka i hiperglikemije koja može prijeći u dijabetes melitus induciran steroidima (8). Isto tako zbog svoje hiperkoagulabilnosti povećavaju rizik od venske tromboembolije (18). Pošto se 90% kortizola veže za proteine plazme, za bolesnike s hipoalbuminemijom i bolestima jetre potrebno je titrirati dozu (8).

Ispravan odabir bolesnika, pažljivo i pravilno propisivanje i odgovarajuća upotreba lijeka te savjetovanje ostaju glavno uporište u sprječavanju negativnih događaja tijekom primjene ovih lijekova. Neki specifični načini za smanjenje učestalosti nuspojava su upotreba steroida slabijeg djelovanja u osjetljivim dobnim skupinama, postepeno smanjivanje doza i učestalosti primjene nakon što se postigne početni terapijski odgovor (9). Danas su dostupni noviji spojevi s poboljšanim omjerom rizika i koristi. Jedan od takvih spojeva je deksametazon konjugiran sa sijaličnom kiselinom. Ovakva modifikacija povećava topljivost i stabilnost same ljeikovite tvari te je veća specifičnost prema upalnim stanicama (vjerojatno zbog interakcije sijalične kiseline s receptorima E-selektina prekomjerno izraženim na površini upalnih i vaskularnih endotelnih stanica). Samim tim smanjen je broj nuspojava u usporedbi s čistim deksametazonom (19).

### **1.2.2. Interakcije kortikosteroida s drugim lijekovima**

Kortikosteroidi mogu stupiti u interakciju s drugim lijekovima i kao rezultat toga može doći do promjene učinka kortikosteroida i ovih drugih lijekova. Interakcije češće nastaju nakon peroralne primjene. Kortikosteroidi ulaze u interakciju s antikoagulansima pojačavajući njihov učinak. Isto tako istovremeno uzimanje nesteroidnih protuupalnih lijekova (engl. *non-steroidal anti-inflammatory drug*, NSAID) i kortikosteroida može povećati rizik od unutarnjeg gastrointestinalnog krvarenja. Budući da kortikosteroidi povećavaju razinu glukoze u krvi, mogu smanjiti učinak antidijabetika, što zahtjeva povećanje njihove doze (20).

Nadalje kortikosteroidi su skupina lijekova koja se većinom metaboliziraju u jetri putem CYP3A4. Istodobna primjena lijekova koji djeluju na aktivnost ovog jetrenog enzimatskog sustava može povećati ili smanjiti bioraspoloživost sintetskih kortikosteroida. Lijekovi koji se ponašaju kao induktori CYP3A4, primjerice antiepileptici karbamazepin i fenitoin, povećavaju metabolitičke procese te jetreni klirens kortikosteroida, što u konačnici dovodi do smanjenja koncentracije lijeka u plazmi. Nasuprot aktivatora razlikujemo i inhibitore CYP3A4 enzima. Neki od njih su lijekovi protiv HIV-a, inhibitori proteaza, poput ritonavira, zatim makrolidni antibiotici poput eritromicina i klaritromicina te antifungici azoli. Smanjena razgradnja kortikosteroida posljedično dovodi do povećane koncentracije lijeka u serumu (20).

Budući da kortikosteroidi mogu oslabiti imunološki sustav, njihova kombinacija s drugim immunosupresivima zahtjeva prilagodbu doze tih lijekova. Trebalo bi izbjegavati bilo koje živo cjepivo najmanje tri mjeseca nakon završetka terapije kortikosteroidima jer čine



organizam osjetljivim na infekcije. Nadalje, zbog djelomične aktivacije mineralokortikoidnih receptora mogu smanjiti djelotvornost antihipertenziva s obzirom da povećavaju krvni tlak dovodeći do stanja hipernatrijemije i hipokalijemije. U tom slučaju treba povećati dozu navedene skupine lijeka i smanjiti unos soli (20).

Uz opisane nepoželjne interakcije, važno je naglasiti i mogućnost pozitivnih interakcija kortikosteroida i drugih lijekova primjerice antiemetika. Potencijalno korisna interakcija pokazala se između deksametazona i antiemetika poput metoklopramida, difenhidramina i antagonista 5-HT<sub>3</sub>-receptora, kao što su ondasetron i granisetron, kao prva linija za prevenciju mučnine i povraćanja izazvane kemoterapijom i radioterapijom (23).

Treba ih koristiti s oprezom kod osoba sa zdravstvenim stanjima koja se mogu pogoršati njihovim uzimanjem uključujući: zatajenje srca, nedavni infarkt miokarda, hipertenzija, dijabetes, epilepsija, glaukom, hipotireoza, osteoporoza, gastritis, pretilost i psihoze. U ovim situacijama steroidi će se propisati ako korist od liječenja premašuje sve potencijalne rizike (21). Kao što je prethodno spomenuto, smatraju se sigurnim lijekovima tijekom trudnoće, ali se također gleda omjer rizika i koristi. Pa tako primjena inhalacijskih kortikosteroida u trudnoći predstavlja manji rizik za dijete, nego neliječena astma. Tijekom dojenja najsigurniji se pokazao prednizolon, ali i za ostale predstavnike koncentracije su u mlijeku niske. Kao mjera opreza, obično se preporučuje da majka koja doji pričeka tri do četiri sata nakon uzimanja terapije prije nego što nahrani dijete (22).

### 1.3. COVID-19

Koronavirusna bolest 2019 (engl. *coronavirus disease 2019*, COVID-19) definirana je kao bolest uzrokovana novim koronavirusom koji se zove SARS-CoV-2 (od engl. *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*), kao 2. koronavirus koji izaziva teški akutni respiratorni sindrom. COVID-19 prvi je put prijavljen u prosincu 2019. u kineskom gradu Wuhanu, a Svjetska je zdravstvena organizacija 11. ožujka 2020. proglasila pandemiju (24). Pandemiju su obilježile sve veći broj oboljelih, brzo pomicanje krivulje zaraženih pacijenata, sve veća stopa smrtnosti, ogromni globalni ekonomski teret i široka mobilizacija medicinskih resursa diljem svijeta (25).

Sedam virusa koji pripadaju obitelji koronavirus (CoV)a uzrokuje bolesti kod ljudi. Četiri od njih uzrokuju blage bolesti poput obične prehlade. Ostala tri mogu uzrokovati

smrtonosne infekcije. Neki koronavirusi koji obično zaraze životinje evoluirali su, prešli sa životinjskog domaćina i mogu zaraziti ljude. SARS-CoV-2 vjerojatno je jedan takav virus, a pretpostavlja se da je ovaj transfer sa životinja na ljude nastao na tržnici (26). CoV su široko rasprostranjeni među pticama i sisavcima kao što su šišmiši koji čine glavni evolucijski rezervoar i ekološke pokretače raznolikosti CoV-a. CoV uzrokuje spektar bolesti kod svinja, krava, kokoši, pasa i mačaka od kojih se mogu izdvojiti transmisivni virus gastroenteritisa, virus svinjskog epidemijskog proljeva, virus svinjskog hemaglutinirajućeg encefalomijelitisa i virus mišjeg hepatitisa. U ljudi su uzrokovali razne bolesti u rasponu od blagih samoograničavajućih respiratornih infekcija do teškog sindroma akutnog respiratornog distresa (25).

Utvrđeno je kako je primarni način prijenosa virusa s čovjeka na čovjeka kapljičnim putem i izravnim kontaktom sa sluznicom. Kapljična transmisija odvija se primjerice kada osoba govori, kašlje ili kiše, a potom se virus oslobađa iz dišnih puteva. Osoba se također može zaraziti ako dodiruje površine koje imaju virus na sebi, a potom dodiruje nosnu, usnu ili očnu sluznicu. Dodatan prijenos može se ostvariti izravnim kontaktom npr. rukovanjem ili prijenosom aerosolnim kapljicama koje se zadržavaju u zraku. Smatra se da infektivnost kod imunokompromitiranih osoba s težim oblicima COVID-19 traje puno dulje nego među pacijentima s blažim manifestacijama bolesti (26).

Najčešće korištene metode za detekciju SARS-CoV-2 su RT-PCR (od engl. *reverse transcription polymerase chain reaction*) testiranje, serološki testovi i brzi test na antigen (28,29).

Molekularni testovi, bazirani na polimeraznoj lančanoj reakciji, detektiraju prisutnost ili odsutnost SARS-CoV-2 genoma putem amplifikacije. Upravo zbog visoke osjetljivosti i specifičnosti, smatraju se najpouzdanijim testom. No, ova laboratorijska tehnika zahtjeva skupu opremu, laboratorijsko osoblje i dosta vremena potrebnog za postizanje rezultata. Ove se karakteristike smatraju nedostacima u samom provođenju što je dovelo do razvoja i drugih načina testiranja. Jedni kao takvi su brzi antigenski testovi koji prepoznaju virus otkrivanjem njegovih proteina, najčešće je riječ o nukleokapsidnom proteinu. Unatoč smanjenoj osjetljivosti i povećanom broju lažno negativnih rezultata, jednostavniji su za korištenje, jeftiniji su, testiranje se može provoditi na bilo kojem mjestu i u vrlo kratkom se vremenu može doći do rezultata. Uzorkovanje se provodi iz gornjih dišnih puteva, uzimanjem brisa iz nazofarinksa i orofarinksa (28,29).

Kako bi se utvrdilo moguće preboljenje COVID-19 bolesti te procjena potrebe za cjepivom i koncentracija terapijskih antitijela primjenjuju se serološka testiranja za detekciju

protutijela na SARS-CoV-2 antigenske proteine u uzorku krvi. Dostupni su kvalitativni ili kvantitativni testovi. Ovo mjerenje utemeljeno je na postojanju i otkrivanju brojčanih vrijednosti IgM i IgG protutijela koje nam govore o postojanju i stadiju infekcije. U ranoj fazi infekcije dominiraju IgM u odnosu na IgG, koji svoje visoke vrijednosti dosežu u kasnijem stadiju bolesti (28, 29).

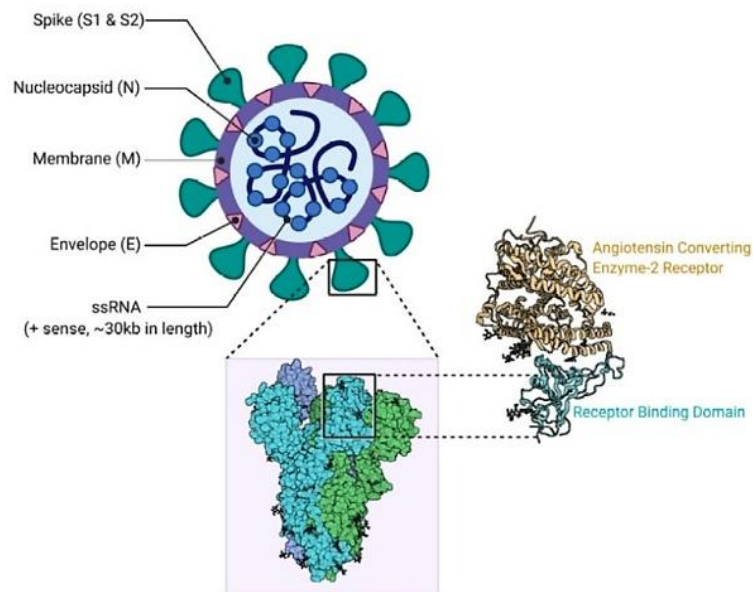
Osim laboratorijskih pretraga, dijagnostika COVID-19 bolesti provodi se i radiološkim snimanjem prsnog koša (25).

### 1.3.1. Uzročnik infekcije SARS-CoV-2

Koronavirusi, koje su prvi izolirali Tyrrell i Bynoe iz pacijenata s običnom prehladom, pripadaju podobitelji *Coronavirinae*. *Coronaviridae* je porodica koja pripada redu *Nidovirales*. Razlikujemo četiri roda potporodice *Coronavirinae*, a to su *Alphacoronavirus*, *Betacoronavirus*, *Gammacoronavirus* i *Deltacoronavirus*. Otkriven je 1960-ih godina. Za sada se zna da postoje sedam vrsta ljudskih koronavirusa pri čemu alfakoronavirusi uzrokuju asimptomatske ili blage, a betakoronavirus pak ozbiljnije infekcije koje mogu dovesti do smrtnog ishoda. SARS-CoV-2 je zapravo betakoronavirus koji ima preko 90% sličnosti s koronavirusom šišmiša RatG13 i više od 70% zajedničkog sa SARS-CoV, što potvrđuje činjenicu da potječe od šišmiša iz Kine i transmisiju s životinje na čovjeka (24).

Koronavirus dobio je ime po tome kako izgleda. Pod elektronskim mikroskopom, ovi patogeni pokazuju šiljke koji nalikuju kutovima krune, lat. *corona*. Svaki virus građen je iz dva dijela, a to su nukleotidni dio te proteinski omotač, odnosno kapsida. Kod ovog virusa riječ je o pozitivnoj jednolančanoj RNA ovojnici s veličinom genoma u rasponu od 26 do 32 kilobaze i četiri strukturna proteina (27). Jedan od njih je nukleokapsidni protein N, vezan za RNA, koji je obavijen fosfolipidnim dvoslojem. Membranski protein M, protein šiljka S i protein ovojnice E preostala su tri proteina uklopljena u membranski dio dvostruke ovojnice. Uloga M transmembranskog proteina je transport hranjivih tvari, oslobađanje pupoljka i formiranje ovojnice. E protein je odgovoran za sastavljanje i oslobađanje virusa, posjeduje aktivnost ionskih kanala i ima ulogu u patogenezi virusa. S protein gradi strukturu šiljaka koji strše na površini virusa. Sastoje se od S1 podjedinice, preko koje se odvija vezanje za receptor stanice domaćina te S2 podjedinice koja je zaslužna za membransku fuziju (24). Vezanjem glikoproteina virusnog šiljka na površini virusa i receptora, angiotenzin-konvertirajućeg enzima 2 (engl. *angiotensin-converting enzyme 2*, ACE2) u stanici domaćina započinje proces

replikacije SARS-CoV-2. Visoka ekspresija ACE2 uočena je u plućima i to na alveolarnim stanicima tipa 2, ali i u jednjaku, debelom crijevu, ileumu, miokardu, mokraćnom mjehuru, proksimalnim tubulima bubrega te oralnoj sluznici. Glavni su čimbenici uključeni u virusnu patogenezu S1 podjedinica proteina šiljka, transmembranska proteaza bitna za ulazak virusa te interakcija između domene receptora i šiljka na površini virusa (25). Struktura virusa i ACE2 receptora prikazana je na Slici 1.



**Slika 1.** Struktura SARS-CoV-2 virusa i ACE2 proteina (27).

Mutacije koje označavaju promjenu u genetskom materijalu, dovele su do razvoja novih virusnih varijanti i do nastanka novih sojeva virusa. Mutacije ne predstavljaju uvijek opasnost; neke mogu zaustaviti kopiranje gena i dovesti do nestanka varijante dok druge mogu proizvesti bolju vezu između virusa i stanice domaćina, pa virus postaje prenosiviji. Određene genetske modifikacije mogu smanjiti protektivni učinak antitijela koja su prisutna nakon infekcije, cijepljenja ili terapije i povećati infektivnost i sposobnost širenja. Osim povećanja stupnja virulencije, dolazi do promjena u kliničkoj slici i smanjene učinkovitosti javnozdravstvenih i socijalnih ograničenja (30). Dosada je pronađeno šest varijanti diljem svijeta, uključujući alfa, beta, gama, delta, epsilon i omikron varijante. Prvi slučaj alfa varijante pojavio se u Ujedinjenom Kraljevstvu krajem rujna 2020. godine. Beta varijanta pronađena je krajem 2020. godine u Južnoj Africi. Nakon nje u Brazilu je otkrivena gama koja je bila odgovorna za drugi val infekcije. U Indiji je prvi put identificirana delta varijanta koja je postala dominantna u

SAD-u sredinom srpnja 2021. Epsilon je zabilježen u Kaliforniji gdje je primijećeno povećanje prijenosa virusa. Krajem studenoga 2021. u Južnoj Africi identificirana je posljednja varijanta omikron koja je sadržavala nekoliko desetaka mutacija više od prethodnih varijanti. Mutacije se najčešće odvijaju na proteinu šiljka (26,31).

### **1.3.2. Klinička slika u COVID-19 bolesnika**

Obzirom na stupanj infekcije i težinu bolesti, COVID-19 može se klasificirati na asimptomatske, blage, srednje teške, teške i kritične slučajeve (33).

Blagu bolest karakteriziraju simptomi kao što su mialgija, groznica, kašalj, umor, grlobolja, povraćanje, mučnina, bol u trbuhu, glavobolja, rinoreja, gubitak okusa i njuha. Najčešći je suhi kašalj ili iskašljavanje sa sekretom. Kratkoća daha i obostrana upala pluća karakteristična je za umjereni oblik bolesti. U teškim i kritičnim slučajevima dolazi do dispneje, hipoksije, septičkog šoka, plućnog zatajenja i disfunkcije drugih organa (33).

Kod većine pacijenata, simptomi počinju od 2 do 14 dana nakon izlaganja virusu (32). Kod ove bolesti respiratorne su manifestacije najznačajnije jer se najveći broj ACE2 receptora nalazi na plućnim alveolama. Kao što je već spomenuto, šiljasti proteini SARS-CoV-2 imaju visoki afinitet prema ACE2 receptorima što im omogućuje ulazak u stanice domaćina (33).

Čimbenici koji određuju težinu bolesti COVID-19 su virusno opterećenje, genetska predispozicija, prisutnost komorbiditeta, dob, spol, imunosupresivna terapija i sam imunitet (33). Muškarci su osjetljiviji na COVID-19 infekcije u usporedbi sa ženama jer je ekspresija ACE2 veća kod muškaraca. Djeca i mlade osobe općenito imaju blaži oblik bolesti ili su asimptomatski prenositelji. Pacijenti starije životne dobi koji obolijevaju od drugih kroničnih bolesti pogođeni su teškim komplikacijama povezanim s COVID-19. Šećerna bolest, hipertenzija, bolesti srca, bolesti bubrega, autoimune bolesti, rak, trudnoća, pušenje i pretilost posebna su stanja koja povećavaju stopu smrtnosti osoba zaraženih SARS-CoV-2 (34).

Akutni respiratorni distresni sindrom (engl. *acute respiratory distress syndrome*, ARDS) smatra se glavnom komplikacijom COVID-19 bolesti. Postoje najmanje dva patološka mehanizma za nastanak ARDS-a. Vezaanjem virusa i receptora dolazi do oštećenja alveola i smanjenja plućnog surfaktanta koji dovodi do povećanja površinske napetosti pluća. Drugi patofiziološki mehanizam je citokinska oluja koju čini velik broj proupalnih citokina, što dovodi do pretjeranog upalnog odgovora što uništava alveolarne stanice. Najčešći uzorak u

rendgenskim snimkama toraksa jest mliječna zamućenost poput brušenog stakla i mrljasta bilateralna infiltracija dok je pleuralni izljev manje čest (33).

COVID-19 nije samo bolest dišnog sustava već i multisistemska bolest. Srčane manifestacije COVID-19 bolesti predstavljaju bolove u prsima, kardiomiopatiju, miokarditis, hipertenziju i infarkt miokarda. Zapaženo je povećanje troponina T i NT-proBNP (engl. *N-terminal proBrain Natriuremic Peptide*, NT-proBNP) kod bolesnika na intenzivnoj njezi. Drugi po učestalosti su gastrointestinalni simptomi od kojih su najčešći proljev, povraćanje i bolovi u trbuhu. Kasne komplikacije koje se javljaju u teškim oblicima bolesti uključuju ozljedu jetre, ozljedu gušterače i krvarenje iz probavnog trakta. Akutno bubrežno zatajenje je najčešća bubrežna komplikacija čije su manifestacije hiperkalijemija, proteinurija i hematurija (33).

Rani neurološki simptomi obuhvaćaju gubitak njuha, glavobolju, vrtoglavicu i nesanicu. SARS-CoV-2 ima visoki stupanj hiperkoagulabilnosti što povećava rizik za moždani udar. Depresija, anksioznost, psihoze, fobija, poremećaji spavanja i prehrane psihijatrijske su manifestacije ove bolesti koje prvotno nastaju kao posljedica izolacije i socijalne distance, ali i djelovanja samog virusa. ACE2 receptori izraženi su i na bazalnom sloju kože te u konjunktivi i rožnici. Eritem, crvenilo i osip mogu nastati ne samo zbog kontakta virusa sa kožom nego i kao nuspojava lijekova koje se primjenjuju u COVID-19 bolesti. Nakon ostvarivanja dodira s očnom sluznicom, razvija se osjećaj žarenja oka s crvenilom, osjećaj stranog tijela i konjunktivitis. Prilikom hospitalizacije uočene su abnormalnosti u funkciji štitnjače i gušterače. Primijećeno je povišenje razine amilaza i lipaza (33).

ACE2 nalazi se u placenti i pupkovini. U trudnoći su najučestaliji klinički simptomi COVID-19 hipoksija i poremećaji krvotoka unutar posteljice koji mogu dovesti do spontanog pobačaja, prijevremenog poroda, usporavanja rasta ploda i smrti majke. Gubitkom endotelne integriteta dolazi do agregacije trombocita i stvaranja krvnog ugruška koji uzrokuje duboku vensku trombozu i plućnu emboliju kod pacijenata na intenzivnoj njezi. Mišićno-skeletne smetnje mogu se pojaviti na početku infekcije ili kao kasne komplikacije poput miopatije i miozitisa (33).

Hospitalizirani COVID-19 bolesnici mogu imati povećane koncentracije CRP-a (C-reaktivni protein, CRP), feritina, kreatinina, ureje, LDH (laktatdehidrogenaze, LDH), jetrenih enzima, lipaze, D-dimera i vrijednost protrombinskog vremena. Laboratorijski nalazi često ukazuju na limfocitopeniju i trombocitopeniju. Ovakve se promjene u nalazima javljaju u srednje teškim i teškim slučajevima (33).

### 1.3.3. Prevencija i liječenje COVID-19

Radnje za prevenciju širenja zaraze podrazumijevaju socijalno distanciranje, korištenje osobne zaštitne opreme, maske za lice i sredstva za dezinfekciju ruku (40).

Na početku su pandemije među prvim korištenim lijekovima bili hidroksiklorokin i klorokin, koji se već nekoliko desetljeća koriste za liječenje reumatoidnog artritisa, sistemskog eritemskog lupusa i kao antimalarici (35). Pretpostavljalo se da bi ovi lijekovi višestrukim mehanizmima mogli spriječiti replikaciju virusa, ali u primijenjenim dozama djeluju kardiotoksično i produljuju QT-interval. Osim antimalarika, antivirusni, ali i imunomodulacijski učinak ostvaruje i azitromicin. Kao potencijalna terapija razmatrala se i kombinacija lopinavira/ritonavira. Ova kombinacija indicirana je za liječenje odraslih, adolescenata i djece starije od 2 godine zaraženim virusom humane imunodeficijencije (HIV-1) u kombinaciji s drugim antiretroviroticima. Lopinavir ispoljava svoje antivirusno djelovanje inhibicijom virusnih proteaza. Ritonavir smanjuje razgradnju lopinavira i time povećava njegovu koncentraciju u plazmi. Iako su se navedeni lijekovi pokazali uspješnima u suzbijanju SARS-CoV-1 i MERS-CoV, nisu doveli do smanjenja broja hospitaliziranih COVID-19 bolesnika (36,37).

Jedan od novijih antivirusnih lijekova koji se pokazao uspješnim u terapiji COVID-19 bolesnika jest remdesivir. Riječ je o predlijeku koji fosforilacijom prelazi u svoj aktivan oblik i djeluje inhibirajući RNA-polimerazu koja je odgovorna za replikaciju virusa. Indiciran je za pacijente u teškom, ali ne i kritičnom stanju, s manje od deset dana razvoja bolesti (37). Ovaj se lijek primjenjuje intravenskim putem. Kasnije su razvijeni i peroralni lijekovi za liječenje COVID-19 bolesnika: nukleozidnog analoga molnupiravira i inhibitor virusne proteaze paxlovida (35). Svoju su djelotvornost oba lijeka pokazala u ranim fazama bolesti te kod bolesnika s blažim i umjerenim oblikom COVID-19 (37).

Budući da proizvodnja citokina ima važnu ulogu u oštećenju pluća te u preživljenju COVID-19 bolesnika istraživani su i imunomodulacijski lijekovi. Tocilizumab i sarilumab su inhibitori IL-6. Baricitinib i tofacitinib male su molekule koje djeluju kao JAK (engl. *Janus kinase inhibitor*, JAK) inhibitori. Upoznavanje građe SARS-CoV-2 virusa potaknulo je razvoj neutralizacijskih monoklonskih protutijela koja djeluju na samu virusnu česticu. Sotrovimab se koristi kao monoterapija, a u kombinaciji se upotrebljavaju bamlanivimab i etesevimab (35,37). Zbog razvoja mutacija učinkovitost je ovih lijekova ograničena.

Uloga kortikosteroida kod teških bolesnika s COVID-19 dobro je utvrđena o čemu će se više raspravljati u idućem poglavlju (36).

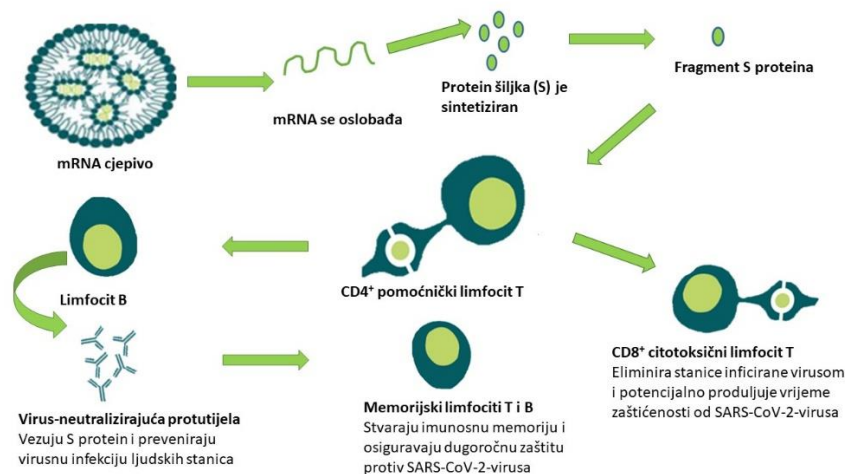
Značajan udio bolesnika koji razvije ARDS zahtijeva hospitalizaciju i liječenje mehaničkom ventilacijom (36). Terapija kisikom potrebna je i u bolesnika s teškom kliničkom slikom, a u slučaju razvoja šoka (najčešće septičkog) potrebno je primijeniti i hemodinamsku potpurnu terapiju (39). U velikog broja bolesnika razvijaju se laboratorijski i klinički znakovi koji ukazuju na povećanu opasnost od tromboembolijskih događaja te im se primjenjuje profilaktička ili terapijska antikoagulantna terapija (najčešće niskomolekularnim heparinom). Osim farmakoloških lijekova, neki dodaci prehrani pokazali su se korisnima u prevenciji ili oporavku nakon infekcije. Za cink, vitamin C i vitamin D smatra se da potiču jačanje imuniteta, posjeduju profilaktičko djelovanje i pridonose smanjenju umora i iscrpljenosti nakon preboljenja COVID-19 bolesti (38).

#### **1.3.4. COVID-19 cjepiva**

Postoje živa atenuirana, inaktivirana cjepiva, frakcionirana cjepiva, DNA i mRNA cjepiva te vektorska cjepiva. Svaki od njih ima specifičnu građu, a međusobno se razlikuju po imunogenosti, učinkovitosti i sigurnosti. Djelatnu tvar u živom atenuiranom cjepivu predstavljaju oslabljeni oblici virusa koji sadrže antigene što svrsishodno stimuliraju imunوسي odgovor. Pokretači imunološke reakcije inaktiviranih cjepiva jesu cijeli virusi koji su prethodno umrtvljeni ili inaktivirani. Za razliku od inaktiviranih cjepiva, frakcionirana cjepiva sadrže podjedinice patogenih mikroorganizama koje induciraju imunوسي odgovor. Ova cjepiva obično obuhvaćaju polisaharidne ili proteinske dijelove patogena. Proteinske komponente su uglavnom površinski proteini ili toksoidi. S druge strane DNA cjepiva temelje se na ugradnji genoma virusa, koji kodira određene antigene, u sintetsku DNA. Ovaj materijal u organizmu biva preuzet od strane antigen-prezentirajućih stanica koje stvaraju virusne proteinske antigene (65). Glasnička RNA (mRNA) genetski je materijal putem koje naše stanice proizvode antigene. Kod COVID-19 mRNA cjepiva, mRNA sadržava genetsku uputu za proizvodnju šiljastog proteina SARS-CoV-2, koji je ključan antigen za generiranje imunološkog odgovora. Budući da je mRNA podložna enzimatskoj razgradnji u organizmu, u cjepivu mora biti zaštićena. To se postiže uljnim mjehurićima koji se sastoje od lipidnih nanočestica, pri čemu se oko mRNA stvara zaštitni sloj (45). Nakon primjene cjepiva te čestice dolaze u dodir sa stanicama s kojima se spajaju, otpuštajući mRNA u unutrašnjost stanice. Nakon toga slijedi



proces translacije u kojem se sintetiziraju šiljasti proteini virusa. mRNA iz cjepiva ne ostavlja nikakve tragove u stanici jer biva uništena. Stanica može također razgraditi šiljaste proteine na fragmente i prezentirati ih na svojoj površini što doprinosi aktivaciji imunskog sustava. Mehanizmi djelovanja mRNA cjepiva prikazani su na Slici 2 (42,66).



**Slika 2.** Učinci mRNA cjepiva (protiv COVID-19 bolesti) na imunski sustav (66).

U vektorskim cjepivima djelatna je tvar neki drugi virus ili bakterija koji sadrže genetsku uputu za proizvodnju virusnog antigena. Najčešće se kao vektori primjenjuju virusi iz obitelji poksvirusa i adenovirusa ljudskog i životinjskog podrijetla. U vektorskom cjepivu protiv COVID-19 bolesti adenovirus čimpanze sadržava genetsku uputu u obliku DNA za proizvodnju virusnog proteina šiljka. Zahvaljujući genetskom inženjeringu onesposobljeni su za umnažanje i izazivanje bolesti u ljudi (65).

U Europskoj uniji, pa tako i u Republici Hrvatskoj, odobrenje za stavljanje u promet ima trenutno osam cjepiva: Bimervax, Comirnaty, Spikevax, Vaxzevria, Jcovden, Nuvaxovid, Valneva i VidPrevtyn Beta (41,43).

Comirnaty i Spikevax su mRNA cjepiva koja se primjenjuju za sprječavanje bolesti COVID-19 u djece u dobi od 6 mjeseci i više te odraslih osoba. Koriste se za primarno cijepljenje i docijepljivanje. Svoj učinak ostvaruju unošenjem mRNA virusa SARS-CoV-2 u stanice domaćina gdje slijedi prepisivanje nasljedne upute za sintezu proteina šiljka. Nakon toga slijedi njegova prezentacija imunskom sustavu domaćina i aktivacija imunskog odgovora. Primjenjuju se intramuskularno, poglavito u deltoidni mišić nadlaktice u dvjema dozama. Razmak između dvije doze iznosi 28 dana. Comirnaty je prije upotrebe nužno

razrijediti, dok kod Spikevaxa to nije potrebno. Ispitivanjem Comirnaty cjepiva utvrđena je djelotvornost od 95%. S druge strane, učinkovitost Spikewax cjepiva je 94%. Dodatno su odobrena prilagođena cjepiva Comirnaty Original/Omicron BA.1 i Comirnaty Original/Omicron BA.4-5, namijenjena samo osobama u dobi od 12 i više godina koje su prethodno dovršile barem primarno cijepljenje cjepivom protiv bolesti COVID-19. Isto vrijedi i za Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1. Ova cjepiva pružaju bolju zaštitu protiv varijanti virusa SARS-CoV-2, a s obzirom da su virusi mutirali pomažu u održavanju optimalne zaštite od bolesti COVID-19 (46,47).

Cjepiva Vaxzevria i Janssen primjeri su vektorskih cjepiva koja sadrže adenoviruse, nesposobne za replikaciju. Indicirana su za aktivnu imunizaciju radi prevencije bolesti COVID-19 kod osoba u dobi od 18 ili više godina (48,49). Primjenjuju se intramuskularno i pohranjuju u hladnjaku. Cjepivo Vaxzevria daje se u dvije doze u razmaku od 28 dana, dok se kod cjepiva Janssen procjenjuje djelovanje pojedinačne doze. Prema Europskoj agenciji za lijekove (engl. *European Medicines Agency*, EMA) cjepivo Vaxzevria je pokazalo veću učinkovitost u populaciji starijih od 65 godina koja iznosi 74%, nego kod mlađe skupine gdje je brojka bila 60% (50). Rezultati kliničkog ispitivanja u kojem su sudjelovali ljudi u Sjedinjenim Državama, južnoj Africi i zemljama Latinske Amerike otkrili su da učinkovitost cjepiva Janssen iznosi 60 % u prevenciji COVID-19 kod ljudi starijih od 18 godina (51).

Cjepivo Nuvaxovid sadrži šiljaste proteine proizvedene pomoću rekombinantnih nanočestica, a uz adjuvantno sredstvo izazivaju jaki imunološki odgovor. Primjenjuje se u dobi od 12 godina i starije. Cjepivo se daje u mišić nadlaktice u dvjema dozama u razmaku od 21 dan. Pokazana je 90,4-postotna učinkovitost cjepiva (52).

VidPrevtyn Beta je proteinsko cjepivo koje se koristi za docjepljivanje u osoba u dobi od 18 i više godina koje su kao primarnu dozu primile mRNA ili adenovirusno vektorsko cjepivo. Cjepivo sadrži u laboratoriju proizvedenu verziju proteina šiljka koji se nalazi na površini beta-varijante SARS-CoV-2. Primjenjuje se obično u mišić nadlaktice jedanput kao docjepna doza, najmanje četiri mjeseca nakon prethodnog cjepiva protiv bolesti COVID-19 koje sadrži mRNA ili adenovirusni vektor (64). Slično je i rekombinantno proteinsko cjepivo Bimervax čija je djelatna tvar (antigen) fuzijski heterodimer domene za vezanje na receptor rekombinantnog proteina šiljka (S) virusa SARS-CoV-2 (44).

Osim novijih tehnoloških pristupa, cjepivo Valneva predstavlja tradicionalni model razvoja cjepiva koje se sastoji od pročišćenog, inaktiviranog i adjuvantiranog cjepiva koje sadrži cijeli virus SARS-CoV-2 proizveden u Vero stanicama. Primjenjuje se radi sprječavanja

širenja zaraze SARS-CoV-2 u osoba u dobi od 18 do 50 godina. Aplikira se intramuskularno u dvije doze. Drugu dozu treba primijeniti 28 dana nakon prve. Sva se COVID-19 cjepiva smatraju sigurnima u trudnoći i dojenju (53).

Kao i svi lijekovi i medicinski pripravci, tako i cjepiva mogu izazvati nuspojave. Neželjene reakcije koje nastaju nakon cijepljenja treba pratiti, analizirati i prijavljivati. Najčešće nuspojave koje se mogu pojaviti su crvenilo i bolnost na mjestu primjene, povišena tjelesna temperatura, glavobolja, bolovi u mišićima i zglobovima, umor, malaksalost, opća slabost te zimica. Ozbiljnije nuspojave kao što su miokarditis i tromboembolijski incidenti, pojavljuju se vrlo rijetko nakon cijepljenja, ali su učestalije u kliničkoj slici necijepljenih COVID-19 bolesnika. Unatoč neželjenim reakcijama, preventivno cijepljenje se pokazalo najsigurnijim i najkorisnijim načinom sprječavanja oboljenja i umiranja od COVID-19 bolesti (67).

Prema dosadašnjim podacima primljeno je gotovo 1 milijarda doza cjepiva u Europskoj uniji te Europskom gospodarskom prostoru. Procijenjeni su u desecima tisuća sudionika u kliničkim ispitivanjima i zadovoljili su EMA-ine znanstvene standarde za kvalitetu, djelotvornost i sigurnost (54).

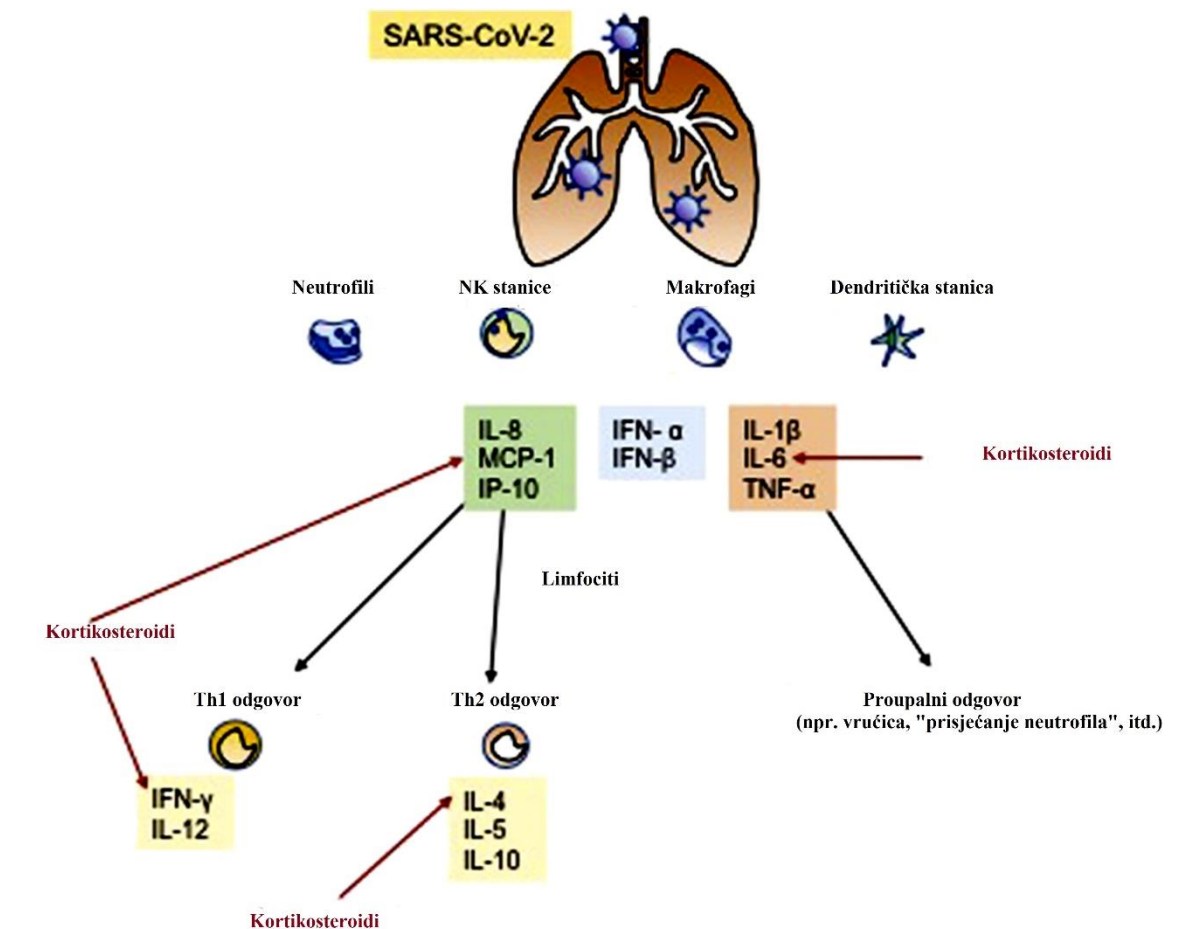
### **1.3.5. Utjecaj kortikosteroida u terapiji COVID-19**

Na temelju dosadašnjih istraživanja kortikosteroidi su se pokazali djelotvornim terapijskim sredstvom u odabranim skupinama COVID-19 bolesnika. Prije uvođenja kortikosteroida u terapiji treba uzeti u obzir težinu kliničke slike zbog SARS-CoV-2 infekcije, ali i karakteristike samog bolesnika kao što su primjerice komorbiditeti i dob. Produljeno liječenje glukokortikoidima treba izbjegavati, uz pažljivo praćenje njihovih štetnih učinaka (60,63).

Kao što je prethodno opisano COVID-19 bolesnici obično pokazuju 3 fenotipa, lakši, umjereno teški i teški. Intersticijska pneumonija prisutna je obično u umjereno teškim i teškim oblicima bolesti. Upalna reakcija u plućnom parenhimu potaknuta je proupalnim citokinima i kemokinima, među kojima najvažniju ulogu imaju interleukin 1 (IL-1), interleukin 6 (IL-6), interferon gama (IFN- $\Gamma$ ), vaskularni endotelni čimbenik rasta (engl. *vascular endothelial growth factor*, VEGF) i tumorski čimbenik nekroze alfa (engl. *tumor necrosis factor alpha*, TNF- $\alpha$ ). Kontrolirana i uravnotežena aktivacija upalnih čimbenika doprinosi smanjenoj

replikaciji virusa, ali prejak aktivacija može uzrokovati hiperupalni odgovor, citokinsku oluju što može dovesti do pogoršanja kliničke slike i ARDS-a (55).

Kortikosteroidi, jeftini i lako dostupni lijekovi čija je primjena široko rasprostranjena upravo zbog imunosupresivnog i protuupalnog djelovanja činili su se kao dobra terapijska opcija u liječenju COVID-19 (56). Potencijalni mehanizmi i učinci kortikosteroida na upalne čimbenike prikazani su na slici 3 (57).



**Slika 3.** Modulacija upalnog odgovora kortikosteroidima. Kortikosteroidi smanjuju IL-8 (interleukin 8), MCP-1 (monocitni kemoatraktantni protein 1) i IP-10 (interferon- $\Gamma$ -inducibilni protein 10). Štoviše kortikosteroidi inhibiraju odgovore ribonukleinske kiseline IL-6 (interleukin 6), IFN- $\Gamma$  (interferon gama) i IL-4 (interleukin 4) (57).

Najsnažniji dokazi koji podupiru upotrebu kortikosteroida u COVID-19 bolesnika proizlaze iz RECOVERY istraživanja provedenog u Ujedinjenom Kraljevstvu (58). Ovim je istraživanjem pokazano da je terapija deksametazonom smanjila smrtnost u hospitaliziranih

COVID-19 bolesnika s teškom kliničkom slikom. Deksametazon je primijenjen u dozi od šest miligrama jednom dnevno tijekom deset dana (55,59). Pacijentima kojima nije bio potreban kisik nisu pokazali nikakvu korist, naprotiv imali su veći rizik štetnog djelovanja samih kortikosteroida. Primjena kortikosteroida u svrhu imunomodulacijskog liječenja u bolesnika s blagim i srednje teškim oblikom bolesti COVID-19 se ne preporučuje (60).

Ako deksametazon nije dostupan, mogu se koristiti alternativni glukokortikoidi uključujući prednizon, metilprednizolon i hidrokortizon. Međusobno se razlikuju u doziranju, vremenu eliminacije, trajanju djelovanja i učestalosti primjene kao što je prethodno opisano. Prednizon u dozi od 40 mg, metilprednizolon u dozi od 32 mg i hidrokortizon u dozi od 160 mg mogu se kao ekvivalenti deksametazonu (6 mg) primijeniti peroralnim ili intravenskim putem. Deksametazon se primjenjuje jednom dnevno budući da ga svrstavamo u skupinu dugodjelujućih kortikosteroida, a srednjedugo-djelujući kortikosteroidi, prednizon i metilprednizolon mogu se primjenjivati jednom dnevno ili u dvije podijeljene doze na dan. Kratkodjelujući hidrokortizon daje se u dvije do četiri podijeljene doze dnevno i obično se koristi u liječenju septičkog šoka tijekom COVID-19. Ukoliko se kortikosteroidi primjenjuju dulje od dva tjedna dozu je potrebno postupno smanjivati (61,62).

## **2. CILJ ISTRAŽIVANJA**

Cilj provedenog istraživanja bio je utvrditi učestalost primjene i vrstu kortikosteroidne terapije pri liječenju COVID-19 bolesnika na području KBC-a Split hospitaliziranih tijekom studenog i prosinca 2020. godine te prikazati korelaciju primjene kortikosteroidne terapije s komorbiditetima i smrtnim ishodom.

Hipoteze:

1. Kortikosteroidna terapija primijenjena je svim hospitaliziranim COVID-19 bolesnicima.
2. COVID-19 bolesnici s više komorbiditeta u većoj su mjeri bili liječeni kortikosteroidnom terapijom.
3. COVID-19 bolesnici s kortikosteroidnom terapijom u većoj su mjeri imali smrtni ishod liječenja.

### **3. ISPITANICI I POSTUPCI**



### **3.1. Ispitanici i dizajn istraživanja**

Opisano presječno istraživanje dio je multicentrične studije provedene u KBC Split, OB Šibenik, OB Zadar, KBC Rijeka, KB Dubrava i OB Varaždin u periodu od ožujka 2020. godine do lipnja 2021. godine te je odobreno od Etičkog povjerenstva KBC Split (dokument u Prilogu 1).

Navedeno multicentrično istraživanje provelo se sukladno smjernicama Svjetske zdravstvene organizacije i Helsinške deklaracije.

Kohortna skupina ispitanika iz dijela istraživanja koje je izloženo u diplomskom radu uključivala je 282 bolesnika hospitaliziranih na Klinici za infektologiju, starijih od 18 godina, kojima je bolest COVID-19 prethodno dijagnosticirana pozitivnim nalazom specifičnog PCR molekularnog testa za SARS-CoV-2 virus u KBC Split. Svi uključeni ispitanici bili su hospitalizirani tijekom studenog i prosinca 2020. godine. U istraživanje nisu bili uključene trudnice, bolesnici mlađi od 18 godina, prebačeni u drugu ustanovu, umrli pri prijemu i oni u kojih su dostupni podatci o tijeku bolesti i liječenja bili nedostatni.

### **3.2. Postupci**

Prikupljanje podataka za potrebe opisanog istraživanja odvijalo se pomoću otpusnih pisama ispitanika primjenom Bolničkog informacijskog sustava (BIS-a), a svi su se prikupljeni podatci pohranjivali u bazu te su zaštićeni lozinkom i dostupni samo istraživačima. Također, svakom ispitaniku dodijeljen je jedinstveni identifikacijski broj kako bi se osigurala anonimnost. Istraživački tim multicentričnog istraživanja definirao je tablicu sa zadanim varijablama (Excel datoteku, Ver. Office 2007, Microsoft Corporation, Redmond, WA, SAD) koju smo nadopunili varijablama o kortikosteroidnoj i antibiotskoj terapiji. Nakon analize otpusnog pisma za svakog pojedinog ispitanika ekstrahirani su relevantni podatci koji su se potom unosili u tablicu. Prije početka ovog postupka provedena je edukacija od strane mentorice i predstavnice multicentričnog istraživanja. Za svakog ispitanika pretraživano je 244 stavke, a za potrebe ovog istraživanja u analizu su uključene sljedeće varijable: dob i spol ispitanika, broj dana provedenih u bolničkom liječenju, podatci o prethodnom pobolijevanju (prema zahvaćenom anatomskom sustavu), primijenjena kortikosteroidna terapija, dijagnosticirana pneumonija, vrijednost saturacije periferne krvi kisikom, vrijednosti sistoličkog i dijastoličkog arterijskog tlaka te laboratorijski nalazi: koncentracija ureje, kreatinina, ukupnog bilirubina, D dimera te udjeli neutrofila i limfocita.

Prikupljeni podatci o laboratorijskoj analizi temeljeni su isključivo na nalazima unutarbolničkih pretraga izdanih od strane Zavoda za medicinsku laboratorijsku dijagnostiku Kliničkog bolničkog centra Split.

### **3.3. Statistička analiza**

Cijeli brojevi i postotci koristili su se za prikaz kategorijskih varijabli, dok su međusobne razlike ispitivane hi-kvadrat testom. Normalnost je distribucije kontinuiranih varijabli procjenjivana Kolmogorov-Smirnovljevim testom te su varijable prikazane u obliku medijana i interkvartilnog raspona. Kako podatci nisu pokazali normalnu distribuciju, razlike između skupina testirane su Mann-Whitney U testom. Nadalje, binarni logistički regresijski model korišten je za procjenu prediktora upotrebe kortikosteroida. Model je uključivao dob, spol, postojanje najmanje jednog simptoma, postojanje najmanje jedne prethodne bolesti, prisutnost upale pluća i smrtni ishod kao kovarijable. Izračunati su omjeri izgleda (engl. *odds ratio*, OR) s 95% intervalom pouzdanosti. Vrijednosti  $P < 0.05$  smatrane su statistički značajnima.

Za potrebe statističke analize prikupljenih podataka korišten je statistički program IBM SPSS Statistics za Windows, verzije 22.0 (IBM Corp., Armonk, N.Y., SAD), a za grafički prikaz rezultata GraphPad Prism, verzije 9.3.1 (GraphPad Software, San Diego, CA, SAD).

## **4. REZULTATI**

Istraživanje je obuhvatilo 282 COVID-19 bolesnika, 184 muškarca i 98 žena, hospitaliziranih u KBC-u Split u periodu od studenoga do prosinca 2020. godine. Prosječna dob ispitanika bila je  $70 \pm 12$  godina (najmlađi ispitanik imao je 45 godina, a najstariji 96 godina). U tom vremenskom razdoblju ukupno je hospitalizirano 567 COVID-19 bolesnika te naša kohorta čini 49,7 % ukupnog broja COVID -19 bolesnika hospitaliziranih putem prijema Klinike za zarazne bolesti KBC Split.

Ispitanici su pri hospitalizaciji najčešće već bolovali od najmanje jedne bolesti. Više od jednog dijagnosticiranog komorbiditeta imalo je 184 (65 %) ispitanika, 118 muškaraca (42 % od ukupnog broja bolesnika) i 66 žena (23 %). Samo jedan komorbiditet imalo je 63 ispitanika (38 (60 %) muškarca i 25 (40 %) žena), a 35 ispitanika bilo je bez komorbiditeta (28 (80 %) muškarca i 7 (20 %) žena).

Najčešće su zastupljene bile arterijska hipertenzija i kardiovaskularne bolesti, a nije bilo razlike u njihovoj raspodjeli prema spolu.

Hospitalizirani su COVID-19 bolesnici imali višestruko izražene tipične simptome infekcije SARS-Cov-2 virusom: kašalj (N = 133 (47 %)), vrućicu (N = 120 (43 %)), otežano disanje (N = 107 (38 %)), gubitak apetita (N = 94 (33 %)), umor (N = 69 (24 %)), mučninu i/ili povraćanje (N = 26 (9 %)) i glavobolju (N = 23 (8 %)).

Podatci o primjeni kortikosteroidne terapije odnose se na sve ispitanike uključene u istraživanje. Većina je ispitanika bila liječena kortikosteroidima (N = 214 (80 %)). Nije bilo razlike između udjela bolesnika i bolesnica s kortikosteroidnom terapijom (64 % vs. 36 %, za muškarce vs. žene) ili bez nje (68 % vs. 32 % za muškarce vs. žene),  $P=0,633$ .

Pneumonija je dijagnosticirana u 83 % ispitanika kojima je primijenjena kortikosteroidna terapija, a 13 % bolesnika s pneumonijom nije zahtijevalo kortikosteroidno liječenje (Tablica 3).

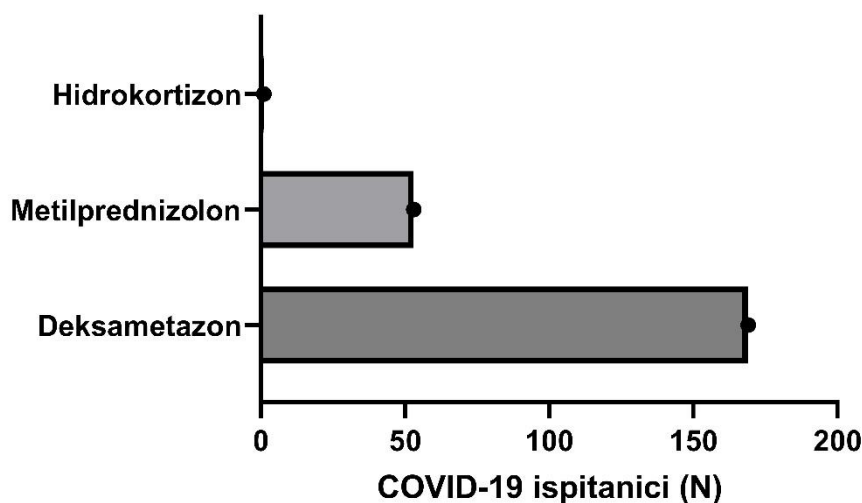
Saturacija periferne krvi kisikom bila je značajno niža kod ispitanika koji su primali kortikosteroidnu terapiju ( $P < 0,001$ ). Vrijednosti saturacije od 93 % i manje izmjerene su u 52 % bolesnika na kortikosteroidnoj terapiji. Zanimljivo je da je nisku saturaciju imalo i 13 ispitanika kojima nije bila primijenjena kortikosteroidna terapija (Tablica 3). Niska zasićenost periferne krvi kisikom bila je jednoliko raspodijeljena među spolovima pri čemu je 54 % ispitanika i 65 % ispitanica imalo vrijednost saturacije kisikom 93 % ili manje ( $P = 0,104$ ).

**Tablica 3.** Pneumonija i hipoksemija u ispitanika s ili bez kortikosteroidne terapije

<i>Pokazatelj</i>	<i>Kortikosteroidna terapija</i>		<i>P*</i>
	<b>DA</b> N = 214	<b>NE</b> N = 68	
<i>Pneumonija (N (%))</i>	178 (83)	26 (38)	<0,001*
<i>Zasićenost periferne krvi kisikom ≤93% (N (%))</i>	112 (52)	13 (19)	<0,001*

\* $\chi^2$  test

Deksametazon je bio najčešće primijenjen kortikosteroid i u rasponu od 4 do 40 mg/dan primijenjen je u 169 (60 %) bolesnika. Drugi najčešće primijenjeni kortikosteroid bio je metilprednizolon, primijenjen u terapijskom rasponu od 4 do 120 mg/dan u 53 (19 %) bolesnika. Samo jedan bolesnik liječio se hidrokortizonom (0,4 %). Slika 4. prikazuje raspodjelu kortikosteroidne terapije prema broju bolesnika. Višestruku kortikosteroidnu terapiju primalo je 9 bolesnika.

**Slika 4.** Raspodjela bolesnika obzirom na primijenjenu kortikosteroidnu terapiju

Koncentracija ureje, kreatinina, ukupnog bilirubina te D-dimera nije se razlikovala među bolesnicima s obzirom na primjenu kortikosteroidne terapije (Tablica 4). Suprotno tome, udjeli neutrofila i limfocita bili su značajno različiti u bolesnika koji su primali terapiju kortikosteroidima u odnosu na one bez terapije (Tablica 4).

**Tablica 4.** Biokemijski i hematološki pokazatelji u ispitanika s ili bez terapije kortikosteroidima

<i>Biokemijski i hematološki pokazatelj</i>	<i>Kortikosteroidna terapija</i>		<i>P*</i>
	<b>DA</b>	<b>NE</b>	
<i>Ureja (mmol/L)</i>	5±8	10±13	0.469
<i>Kreatinin (μmol/L)</i>	85±46	98±54	0.097
<i>Ukupni bilirubin (μmol/L)</i>	9±9	10±8	0.983
<i>D-dimeri (μg/L)</i>	2±2	2±4	0.534
<i>Neutrofili (%)</i>	82±11	74±18	0.001
<i>Limfociti (%)</i>	12±10	16±11	0.001

\*Mann-Whitney U test; podatci su prikazani kao medijan ± interkvartilni raspon

Sistolički arterijski tlak bio je viši u bolesnicima u odnosu na bolesnike, ali nije bilo razlike među ispitanicima s i bez kortikosteroidne terapije. Tablica 5. prikazuje raspodjelu vrijednosti sistoličkog i dijastoličkog tlaka obzirom na primijenjenu terapiju kortikosteroidima i prema spolu.

**Tablica 5.** Arterijski tlak u ispitanika s ili bez kortikosteroidne terapije

<i>Arterijski tlak</i>	<i>Spol</i>		<i>P*</i>	<i>Terapija kortikosteroidima</i>		<i>P*</i>
	Muški	Ženski		DA	NE	
<i>Sistolički</i>	132±35	141±48	0,030	140±44	136±26	0,369
<i>Dijastolički</i>	80±20	91±39	0,189	83±18	80±22	0,930

\*Mann-Whitney U test; podatci su prikazani kao medijan±interkvartilni raspon

Trajanje bolničkog liječenja bilo je 6 do 8 dana i nije se razlikovalo među ispitanicima niti s obzirom na primjenu kortikosteroidne terapije ( $P = 0,975$ ), niti među spolovima ( $P = 0,304$ ).

Bolesnici na kortikosteroidnoj terapiji nisu imali više komorbiditeta u odnosu na bolesnike bez terapije ( $P = 0,287$ ). Podatci su prikazani u Tablici 6.

**Tablica 6.** Zastupljenost komorbiditeta COVID-19 bolesnika s ili bez kortikosteroidne terapije

<i>Postojeća bolest pri hospitalizaciji</i>	<i>Kortikosteroidna terapija N (%)</i>		<i>P*</i>
	<b>DA</b>	<b>NE</b>	
<i>Arterijska hipertenzija</i>	25 (12)	6 (9)	
<i>Kardiovaskularne bolesti</i>	14 (7)	3 (4)	
<i>Arterijska hipertenzija s dodatnim bolestima</i>	86 (40)	35 (51)	
<i>Kardiovaskularne bolesti s dodatnim bolestima</i>	49 (23)	21 (31)	0,287
<i>Diabetes mellitus tip 2</i>	8 (4)	0 (0)	
<i>Diabetes mellitus tip 1</i>	0 (0)	0 (0)	
<i>Diabetes mellitus tip 2 s dodatnim bolestima</i>	45 (21)	13 (19)	
<i>Diabetes mellitus tip 1 s dodatnim bolestima</i>	5 (2)	1 (1,5)	
<i>Bolesti probavnog sustava</i>	5 (2)	1 (1,5)	
<i>Bolesti probavnog sustava s dodatnim bolestima</i>	22 (10)	20 (29)	
<i>Neurološke bolesti</i>	3 (1)	0 (0)	
<i>Neurološke bolesti s dodatnim bolestima</i>	26 (12)	18 (26)	
<i>Maligne bolesti</i>	7 (3)	2 (3)	
<i>Bubrežno zatajenje s dodatnim bolestima</i>	12 (6)	10 (15)	
<i>Autoimune bolesti s dodatnim bolestima</i>	2 (1)	1 (1,5)	
<i>Astma</i>	2 (1)	0 (0)	
<i>Bez bolesti</i>	39 (18)	7 (10)	

\* $\chi^2$  test

Primjena kortikosteroidne terapije nije bila povezana sa smrtnim ishodom COVID-19 (N = 23 (8,2%)) bolesnika ( $P = 0,341$ ).

Dob, spol, te postojanje najmanje jednog komorbiditeta također nisu bili povezani s primjenom kortikosteroidne terapije. Međutim, bolesnici kojima je primijenjena kortikosteroidna terapija češće su pri prijemu na bolničko liječenje prijavili postojanje najmanje jednog simptoma COVID-19 bolesti te im se tijekom liječenja češće dijagnosticirala pneumonija. Pripadajući omjeri izgleda i  $P$  vrijednosti prikazani su u Tablici 7.

**Tablica 7.** Povezanost pojedinih obilježja ispitanika i primjene kortikosteroidne terapije

<i>Obilježje ispitanika</i>	<i>Omjer izgleda (95% CI)</i>	<i>P</i>
<i>Dob</i>	1,03 (1,00-1,06)	0,062
<i>Spol</i>	0,52 (0,23-1,19)	0,557
<i>Pneumonija</i>	8,58 (4,01-18,33)	<0,001*
<i>Smrt</i>	0,57 (0,18-1,80)	0,341
<i>Simptomi COVID-19 bolesti</i>	7,10 (2,85-17,69)	<0,001*
<i>Komorbiditeti</i>	0,61 (0,19-1,92)	0,393

\*Binarna logistička regresija za primjenu kortikosteroidne terapije; CI, interval pouzdanosti



## **5. RASPRAVA**

Rezultati istraživanja provedenog na kohorti COVID-19 bolesnika hospitaliziranih u KBC-u Split o učestalosti primjene kortikosteroidne terapije (80 %) usporedivi su s publiciranim izvješćima. Nedavno objavljena meta analiza koja uspoređuje učinkovitost kortikosteroidne s drugim imunomodulacijskim lijekom (baricitinibom, JAK inhibitorom) iznosi da je terapija kortikosteroidima ordinirana čak u u 95 % hospitaliziranih COVID-19 bolesnika (68). To je donekle u suprotnosti s ranije objavljenom meta analizom Wanga i suradnika prema kojoj je tek oko 35 % bolesnika primalo kortikosteroidnu terapiju. U ovu su analizu, međutim, uključene studije provedene na bolesnicima koji nisu bili hospitalizirani kao i one koje uključuju djecu (69).

COVID-19 se pojavljuje u različitim kliničkim prezentacijama, kao asimptomatska bolest, ali i kao blaža ili teža upala pluća koja zahtjeva hospitalizaciju i može progredirati do akutnog respiratornog distres sindroma (ARDS-a) i septičkog šoka (70). U središtu su patofizioloških zbivanja teških oblika COVID-19 poremećaji imunosnog sustava koji se manifestiraju imundeficijencijom s jedne strane, a s druge strane hiperinflamatornim odgovorom koji se može očitovati citokinskom olujom (71).

U kohorti naših ispitanika najzastupljeniji simptomi bili su kašalj, povišena temperatura i otežano disanje. Teški oblik COVID-19 bolesti karakteriziraju ovi simptomi uz razvoj pneumonije i porast upalnih parametara i za 30 – 73 % su učestaliji u ovih bolesnika u odnosu na bolesnike s blagim i srednje teškim oblikom bolesti. Prisutnost više od jednog simptoma bolesti i razvoj pneumonije jedina su dva obilježja naših ispitanika koja su povezana s primjenom kortikosteroidne terapije ( $P < 0,001$ ).

U provedenom je istraživanju dijagnoza pneumonije potvrđena u 83 % bolesnika, a svako drugi bolesnik imao je zasićenost periferne krvi kisikom  $\leq 93\%$ . Naime, pneumonija iz opće populacije treći je najčešći uzrok smrti na globalnoj razini, odmah poslije kardiovaskularnih i malignih oboljenja. Usprkos učinkovitoj antimikrobnoj terapiji, stopa mortaliteta i dalje je relativno visoka, čak i u visoko razvijenim zemljama Europe i SAD-u. Neuspjeh u samome liječenju najčešće nastaje zbog prekomjerne aktivacije upalnih procesa koji nastaju neposredno nakon dodira s uzročnikom infekcije. Većina antibiotika djeluje na uzročnika pneumonije, ali nemaju nikakvog antiinflamatornog učinka. S druge strane kortikosteroidi pokazali su se učinkoviti u smanjenju upale i poboljšanju ishoda liječenja nekoliko infektivnih bolesti (pneumokokni meningitis, tuberkulozni meningoencefalitis, P. jirovecci pneumonija). Protuupalno djelovanje kortikosteroida temelji se na snižavanju proupalnih citokina (IL-8, IL-6) i poticanju sinteze protuupalnih citokina (IL-10). Primjena se

kortikosteroida preporuča kod teške pneumonije (79). Ovo je potaknulo njihovu primjenu i u terapiji COVID-19 pneumonije. Oštećenje pluća u sklopu COVID-19 može biti izravno povezano s virusnim oštećenjem alveolarnih stanica tipa 2 te proizvodnjom proupalnih citokina, odnosno citokinskom olujom, u sklopu imunološkog odgovora na infekciju (78).

Iako su neutrofilija i limfopenija bile prisutne u obje skupine naših COVID-19 ispitanika, oba su poremećaja bila više izražena u bolesnika kojima je ordinirana kortikosteroidna terapija (Tablica 4). Ovi su parametri neizravni pokazatelji sistemskog upalnog odgovora (72). Dodatni pokazatelj upalnih procesa koji ujedno predstavlja i prognostički marker u bolesnika jest omjer neutrofila i limfocita (73). U kohorti naših ispitanika ovaj je omjer očekivano viši u bolesnika kojima je ordinirana kortikosteroidna terapija (6,8 u odnosu na 4,6) i upućuje na uznapredovali upalni proces koji doprinosi slabijoj aktivaciji imunskog sustava, što rezultira neuravnoteženom imunskom odgovoru. Posljedična imunodeficijencija očituje se smanjenim udjelom limfocita što je, kao što je prethodno rečeno, više zastupljeno u bolesnika koji su primali kortikosteroidnu terapiju.

Vodeći razlog uporabe kortikosteroida u COVID-19 bolesti je pogoršanje općeg stanje bolesnika praćeno upravo laboratorijskim pokazateljima uznapredovalog upalnog procesa, a strategija liječenja temelji se na jačanju antivirusnog imunskog odgovora i slabljenju hiperinflamatornih zbivanja.

Na početku pandemije Svjetska zdravstvena organizacija objavila je negativnu preporuku, odnosno izričito nije preporučila primjenu kortikosteroida bez obzira na kliničku sliku. Međutim u rujnu 2020. godine objavljene su smjernice u kojima se preporučuje sistemska primjena kortikosteroida u COVID-19 bolesnika s teškom kliničkom slikom (74). Sukladno tome kasnije su objavljene i smjernice o primjeni kortikosteroida u COVID-19 bolesnika na mehaničkoj ventilaciji, ARDS-om i refraktornim šokom (75).

Najčešće primijenjeni kortikosteroid u kohorti naših ispitanika bio je deksametazon. Podatci o primijenjenim dozama (4 do 40 mg /dan) upućuju na to da je nekim bolesnicima primijenjen u dozi manjoj od preporučene doze od 6 mg / dan, kao i da su neki bolesnici bili liječeni visokim dozama. Metilprednizolon, ordiniran u oko petine bolesnika spada u srednjedugodjelujuće kortikosteroide i uobičajeno se dozira 0,5 mg/kg dnevno podijeljen u dvije doze. Budući da nemamo dovoljno precizne podatke o trajanju terapije i točnom doziranju pojedinih predstavnika kortikosteroida možemo malo toga zaključiti o razlozima odabira upravo tog određenog kortikosteroida u zadanoj dozi. Tijekom pandemije često su se smjernice o primjeni kortikosteroida mijenjale te je provedba ove terapije predstavljala izazov s ciljem da

se liječenje vrši u što manjoj dozi, što kraće i u pravom trenutku, tj. u inflamatornoj fazi same bolesti (58).

Zbog značajnih kardio-metaboličkih učinaka kortikosteroida važno je evaluirati neželjene događaje i učinke tijekom provođenja terapije. Najveći broj izvješća u literaturi odnosi se na hiperglikemiju i pojavu superinfekcija (57). Mi smo se u našem istraživanju osvrnuli na potencijalne štetne učinke provedene terapije na vrijednost krvnog tlaka. Nije bilo razlike u vrijednosti krvnog tlaka u bolesnika koji su primali kortikosteroidnu terapiju u odnosu na one kojima ona nije bila ordinirana (Tablica 5). S obzirom na kratki boravak bolesnika u bolnici ovaj je rezultat očekivan, iako je deksametazon potentan u izazivanju hipertenzije te se primjenjuje u eksperimentalnim životinjskim modelima kako bi izazvao hipertenziju (76). Smatra se da za ovaj učinak nisu odgovorni samo mineralokortikoidni učinci kortikosteroida već i brojni drugi mehanizmi (77).

U kohorti opisanog istraživanja žene su bile prosječno deset godina starije od muškaraca te je njihov sistolički tlak također bio značajno veći u odnosu na muškarce. U drugim predodređenim parametrima nije bilo razlika prema spolu.

Promatrajući 'ulazne' komorbiditete bolesnika liječenih kortikosteroidima zaključujemo kako njihovo zdravstveno stanje nije bilo lošije gore u odnosu na hospitalizirane bolesnike koji nisu bili liječeni kortikosteroidima. Promatrajući povezanost primjene kortikosteroidne terapije s ishodima liječenja, nema razlike u vjerojatnosti smrtnog ishoda s obzirom na primijenjenu kortikosteroidnu terapiju. Međutim, bolesnici kojima je primijenjena kortikosteroidna terapija češće su pri prijemu na bolničko liječenje imali više od jednog simptoma COVID-19 bolesti (omjer izgleda 7,1,  $P < 0,001$ ).

Sukladno meta analizi randomiziranih kliničkih pokusa procijenjena ukupna stopa smrtnosti COVID-19 bolesnika kojima je ordinirana kortikosteroidna terapija iznosila je oko 23% (56). Ipak, vrijeme utvrđivanja smrtnog ishoda značajno se razlikuje među istraživanjima i varira od 10 do 30 dana nakon hospitalizacije. U našem je istraživanju stopa smrtnosti bolesnika na kortikosteroidnoj terapiji relativno niska (8 %). Iako nije precizno određeno u kojem se danu nakon prijema u bolnicu dogodio smrtni ishod, prosječno trajanje bolničkog liječenja bilo je 6 do 8 dana pa možemo pretpostaviti da je u malom broju naših ispitanika došlo do akutnog pogoršanja kliničke slike koje je bez obzira na primijenjenu kortikosteroidnu terapiju završilo letalnim ishodom.

Svjesni smo brojnih ograničenja provedenog istraživanja. Otpusna pisma nisu bila dostatna kao izvor svih potrebitih podataka uključujući i one o primjeni kortikosteroidne

terapije. Nadalje, značajno unaprijeđenje studije bilo bi predložiti preciznije podatke o trajanju kortikosteroidne terapije i primijenjenim dozama. U budućnosti bi se uvidom u kompletnu medicinsku dokumentaciju ovi nedostaci mogli donekle nadomjestiti. Nadalje, bilo bi vrijedno imati dodatne laboratorijske pokazatelje upalnog odgovora, primjerice CRP, IL-1, IL-6 i proučiti njihovu povezanost s primjenom kortikosteroidne terapije.

## **6. ZAKLJUČCI**

Kortikosteroidna terapija primijenjena je u većine hospitaliziranih COVID-19 bolesnika (80%) te je bila provedena uglavnom kao monoterapija deksametazonom, metilprednizolonom i hidrokortizonom. Bolesnici na kortikosteroidnoj terapiji češće su imali više simptoma COVID-19 bolesti pri prijemu u bolnicu, češće su bolovali od pneumonije i imali hipoksemiju. Omjer neutrofila i limfocita bio je viši u ovih bolesnika. Unatoč tome što je arterijska hipertenzija bila učestali komorbiditet, arterijski tlak nije se razlikovao među bolesnicima koji uzimaju ili ne uzimaju kortikosteroidnu terapiju.

Primjena kortikosteroidne terapije nije bila povezana s komorbiditetima niti sa smrtnim ishodom.

## **7. LITERATURA**



1. Rice JB, White AG, Scarpati LM, Wan G, Nelson WW. Long-term Systemic Corticosteroid Exposure: A Systematic Literature Review. *Clin Ther.* 2017;39:2216-29.
2. Timmermans S, Souffriau J, Libert C. A General Introduction to Glucocorticoid Biology. *Front Immunol.* 2019;10:1545.
3. Scherholz ML, Schlesinger N, Androulakis IP. Chronopharmacology of glucocorticoids. *Adv Drug Deliv Rev.* 2019;151-152:245-61.
4. Becker DE. Basic and clinical pharmacology of glucocorticosteroids. *Anesth Prog.* 2013;60:25-31.
5. Corticosteroids. *LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury* [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012. 2021 [citirano 7. svibnja 2021.]. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31643719/>.
6. Williams DM. Clinical Pharmacology of Corticosteroids. *Respir Care.* 2018;63:655-70.
7. Greff MJE, Levine JM, Abuzgaia AM, Elzagallaai AA, Rieder MJ, van Uum SHM. Hair cortisol analysis: An update on methodological considerations and clinical applications. *Clin Biochem.* 2019;63:1-9.
8. Wang H, Zhou J, Guo X, Li Y, Duan L, Si X i sur. Use of glucocorticoids in the management of immunotherapy-related adverse effects. *Thorac Cancer.* 2020;11:3047-52.
9. Swarbrick M, Zhou H, Seibel M. Mechanisms in endocrinology: Local and systemic effects of glucocorticoids on metabolism: new lessons from animal models. *Eur J Endocrinol.* 2021;18:R113-R129.
10. Paragliola RM, Papi G, Pontecorvi A, Corsello SM. Treatment with Synthetic Glucocorticoids and the Hypothalamus-Pituitary-Adrenal Axis. *Int J Mol Sci.* 2017;18:2201.
11. Gaballa SA, Kompella UB, Elgarhy O, Alqahtani AM, Pierscionek B, Alany RG i sur. Corticosteroids in ophthalmology: drug delivery innovations, pharmacology, clinical applications, and future perspectives. *Drug Deliv Transl Res.* 2021;11:866-93.
12. Stacey SK, McEleney M. Topical Corticosteroids: Choice and Application. *Am Fam Physician.* 2021;103:337-43.
13. Delara M, Chauhan BF, Le ML, Abou-Setta AM, Zarychanski R, 'tJong GW. Efficacy and safety of pulmonary application of corticosteroids in preterm infants with respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2019;104:F137-F144.

14. Dogra P, Vijayashankar NP. Dexamethasone Suppression Test. StatPearls [Internet]. 2022 [citirano 8. kolovoza 2022]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542317/>.
15. Mehta AB, Nadkarni NJ, Patil SP, Godse KV, Gautam M, Agarwal S. Topical corticosteroids in dermatology. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2016;82:371-8.
16. Prete A, Bancos I. Glucocorticoid induced adrenal insufficiency. *BMJ.* 2021;374:n1380.
17. Lane NE. Glucocorticoid-Induced Osteoporosis: New Insights into the Pathophysiology and Treatments. *Curr Osteoporos Rep.* 2019;17:1-7.
18. Simion C, Campello E, Bensi E, Bellio A, Pontarin A, Spiezia L i sur. Use of Glucocorticoids and Risk of Venous Thromboembolism: A Narrative Review. *Semin Thromb Hemost.* 2021;47:654-61.
19. Liu H, Liu D, Ji M, Xiao P, Qin Y, Zhao J i sur. Inflammation-targeted sialic acid-dexamethasone conjugates for reducing the side effects of glucocorticoids. *Int J Pharm.* 2022;622:121900.
20. Scotland's national health information servise, NHS inform. Corticosteroids. [Internet]. Škotska; 2023 [citirano 1. lipnja 2023.]. Dostupno na: <https://www.nhsinform.scot/tests-and-treatments/medicines-and-medical-aids/types-of-medicine/corticosteroids>.
21. Medical news today. What to know about corticosteroids. Medical review. 2020 [citirano 18. ožujka 2020.]. Dostupno na: <https://www.medicalnewstoday.com/articles/corticosteroids>.
22. Healthline. Corticosteroids: Uses, Types, Side Effects and Interactions. Medical review [Internet]. San Francisco; Healthline; 2023 [citirano 24. travnja 2023.]. Dostupno na: <https://www.healthline.com/health/corticosteroids-what-are-they>.
23. Chu CC, Hsing CH, Shieh JP, Chien CC, Ho CM, Wang JJ. The cellular mechanisms of the antiemetic action of dexamethasone and related glucocorticoids against vomiting. *Eur J Pharmacol.* 2014;722:48-54.
24. Sharma A, Balda S, Apreja M, Kataria K, Capalash N, Sharma P. COVID-19 Diagnosis: Current and Future Techniques. *Int J Biol Macromol.* 2021;193:1835-44.
25. Umakanthan S, Sahu P, Ranade AV, Bukelo MM, Rao JS, Abrahao-Machado LF i sur. Origin, transmission, diagnosis and management of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Postgrad Med J.* 2020;96:753-8.

26. Medscape. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Drugs & Diseases [Internet]. New York: Medscape; 2023 [citirano 6. travnja 2023.]. Dostupno na: <https://emedicine.medscape.com/article/2500114-overview>.
27. Hasöksüz M, Kiliç S, Saraç F. Coronaviruses and SARS-COV-2. *Turk J Med Sci*. 2020;50:549-56.
28. Peeling RW, Heymann DL, Teo YY, Garcia PJ. Diagnostics for COVID-19: moving from pandemic response to control. *Lancet*. 2022;399:757-68.
29. Medscape. In COVID-19, Testing is everything [Internet]. New York: Medscape; 2020 [citirano 8. kolovoza 2020.]. Dostupno na: <https://www.medscape.com/viewarticle/938498>.
30. Otto SP, Day T, Arino J, Colijn C, Dushoff J, Li M, i sur. The origins and potential future of SARS-CoV-2 variants of concern in the evolving COVID-19 pandemic. *Curr Biol*. 2021;31:R918-R929.
31. Choi JY, Smith DM. SARS-CoV-2 Variants of Concern. *Yonsei Med J*. 2021;62:961-8.
32. Chilamakuri R, Agarwal S. COVID-19: Characteristics and Therapeutics. *Cells*. 2021;10:206.
33. Elrobaa IH, New KJ. COVID-19: Pulmonary and Extra Pulmonary Manifestations. *Front Public Health*. 2021;9:711616.
34. Rahman S, Montero MTV, Rowe K, Kirton R, Kunik F. Epidemiology, pathogenesis, clinical presentations, diagnosis and treatment of COVID-19: a review of current evidence. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2021;14:601-21.
35. Kim S. COVID-19 Drug Development. *J Microbiol Biotechnol*. 2022;32:1-5.
36. Gavriatopoulou M, Ntanasis-Stathopoulos I, Korompoki E, Fotiou D, Migkou M, Tzanninis IG i sur. Emerging treatment strategies for COVID-19 infection. *Clin Exp Med*. 2021;21:167-79.
37. García-Lledó A, Gómez-Pavón J, González Del Castillo J, Hernández-Sampelayo T, Martín-Delgado MC, Martín Sánchez FJ i sur. Pharmacological treatment of COVID-19: an opinion paper. *Rev Esp Quimioter*. 2022;35:115-30.
38. Chams N, Chams S, Badran R, Shams A, Araji A, Raad M, i sur. COVID-19: A Multidisciplinary Review. *Front Public Health*. 2020;8:383.
39. Ochani R, Asad A, Yasmin F, Shaikh S, Khalid H, Batra S i sur. COVID-19 pandemic: from origins to outcomes. A comprehensive review of viral pathogenesis, clinical manifestations, diagnostic evaluation, and management. *Infez Med*. 2021;29:20-36.

40. Samudrala PK, Kumar P, Choudhary K, Thakur N, Wadekar GS, Dayaramani R, i sur. Virology, pathogenesis, diagnosis and in-line treatment of COVID-19. *Eur J Pharmacol.* 2020;883:173375.
41. Mohamed K, Rzymiski P, Islam MS, Makuku R, Mushtaq A, Khan A i sur. COVID-19 vaccinations: The unknowns, challenges, and hopes. *J Med Virol.* 2022;94:1336-49.
42. Fiolet T, Kherabi Y, MacDonald CJ, Ghosn J, Peiffer-Smadja N. Comparing COVID-19 vaccines for their characteristics, efficacy and effectiveness against SARS-CoV-2 and variants of concern: a narrative review. *Clin Microbiol Infect.* 2022;28:202-21.
43. HALMED - Agencija za lijekove i medicinske proizvode. COVID-19: Informacije o odobrenim cjepivima [Internet]. Zagreb: HALMED – Agencija za lijekove i medicinske proizvode; 2023 [citirano 30. ožujka 2023.]. Dostupno na: <https://www.halmed.hr/COVID-19/Informacije-o-odobrenim-cjepivima/>.
44. HALMED - Agencija za lijekove i medicinske proizvode. COVID-19: Informacije o cjepivu Bimervax [Internet]. Zagreb: HALMED – Agencija za lijekove i medicinske proizvode; 2023 [citirano 30. ožujka 2023.]. Dostupno na: <https://halmed.hr/COVID-19/Informacije-o-odobrenim-cjepivima/Informacije-o-cjepivu-Bimervax/>.
45. Zhou Z, Zhu Y, Chu M. Role of COVID-19 Vaccines in SARS-CoV-2 Variants. *Front Immunol.* 2022;13:898192.
46. European Medicines Agency. Comirnaty [Internet]. Amsterdam: European Medicines Agency; 2023 [citirano 25. Siječnja 2023.]. Dostupno na: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/comirnaty>.
47. European Medicines Agency. Spikevax (previously COVID-19 Vaccine Moderna [Internet]. Amsterdam: European Medicines Agency; 2023 [citirano 20. Siječnja 2023.]. Dostupno na: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/spikevax>.
48. HALMED - Agencija za lijekove i medicinske proizvode. COVID-19: Informacije o cjepivu Vaxzevria (COVID-19 Vaccine AstraZeneca) [Internet]. Zagreb: HALMED – Agencija za lijekove i medicinske proizvode; 2021 [citirano 29. siječnja 2021.]. Dostupno na: <https://www.halmed.hr/COVID-19/Informacije-o-odobrenim-cjepivima/Informacije-o-cjepivu-COVID-19-Vaccine-AstraZeneca/>.
49. HALMED - Agencija za lijekove i medicinske proizvode. COVID-19: Informacije o cjepivu Jcovden (COVID-19 Vaccine Janssen) [Internet]. Zagreb: HALMED – Agencija za lijekove i medicinske proizvode; 2021 [citirano 11. ožujka 2021.].

- Dostupno na: <https://www.halmed.hr/COVID-19/Informacije-o-odobrenim-cjepivima/Informacije-o-cjepivu-COVID-19-Vaccine-Janssen/>.
50. European Medicines Agency. Vaxzevria (previously COVID-19 Vaccine AstraZeneca [Internet]. Amsterdam: European Medicines Agency; 2022 [citirano 30. Studenog 2022.]. Dostupno na: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/vaxzevria>.
51. European Medicines Agency. Jcovden (previously COVID-19 Vaccine Janssen [Internet]. Amsterdam: European Medicines Agency; 2023 [citirano 12. Siječnja 2023.]. Dostupno na: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/jcovden-previously-covid-19-vaccine-janssen>.
52. European Medicines Agency. Nuvaxovid [Internet]. Amsterdam: European Medicines Agency; 2022 [citirano 16. Studenog 2022.]. Dostupno na: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/nuvaxovid>.
53. European Medicines Agency. COVID-19 Vaccine (inactivated, adjuvanted) Valneva [Internet]. Amsterdam: European Medicines Agency; 2022 [citirano 27. lipnja 2022.]. Dostupno na: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/covid-19-vaccine-inactivated-adjuvanted-valneva>.
54. European Medicines Agency. Safety of COVID-19 vaccines [Internet]. Amsterdam: European Medicines Agency; 2022. Dostupno na: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/treatments-vaccines/vaccines-covid-19/safety-covid-19-vaccines>.
55. Pulakurthi YS, Pederson JM, Saravu K, Gupta N, Balasubramanian P, Kamrowski S i sur. Corticosteroid therapy for COVID-19: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100:e25719.
56. Agenzia Italiana del Farmaco. Corticosteroidi nella terapia dei pazienti adulti con COVID-19 [Internet]. 2020 [citirano 6. listopada 2020.]. Dostupno na: [https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1123276/Corticosteroidi\\_06.10.2020.pdf](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1123276/Corticosteroidi_06.10.2020.pdf).
57. Mattos-Silva P, Felix NS, Silva PL, Robba C, Battaglini D, Pelosi P i sur. Pros and cons of corticosteroid therapy for COVID-19 patients. *Respir Physiol Neurobiol*. 2020;280:103492.

58. Ghanei M, Solaymani-Dodaran M, Qazvini A, Ghazale AH, Setarehdan SA, Saadat SH, i sur. The efficacy of corticosteroids therapy in patients with moderate to severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter, randomized, open-label trial. *Respir Res.* 2021;22:245.
59. THE LANCET. Respiratory Medicine. Corticosteroids for COVID-19: the search for an optimum duration of therapy [Internet]. 2020 [citirano 26. Studenog 2020.]. Dostupno na: [https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600\(20\)30530-0/fulltext#seccesstitle10](https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600(20)30530-0/fulltext#seccesstitle10).
60. Närhi F, Moonesinghe SR, Shenkin SD, Drake TM, Mulholland RH, Donegan C i sur. Implementation of corticosteroids in treatment of COVID-19 in the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol UK: prospective, cohort study. *Lancet Digit Health.* 2022;4:e220-e234.
61. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Smjernice za liječenje oboljelih od COVID-19 verzija 8. do 17. listopada 2022 [Internet]. Zagreb: Ministarstvo zdravstva Republike Hrvatske; 2022 [citirano 22. siječnja 2023.]. Dostupno na: [https://www.koronavirus.hr/uploads/Smjernice\\_za\\_lijecenje\\_oboljelih\\_od\\_koronaviruse\\_bolesti\\_2019\\_COVID\\_19\\_verzija\\_8\\_od\\_17\\_listopada\\_2022\\_godine\\_d2316d7a70.pdf](https://www.koronavirus.hr/uploads/Smjernice_za_lijecenje_oboljelih_od_koronaviruse_bolesti_2019_COVID_19_verzija_8_od_17_listopada_2022_godine_d2316d7a70.pdf).
62. National Institutes of Health. COVID-19 Treatment Guidelines. Corticosteroids [Internet]. Bethesda: National Institutes of Health; 2023 [citirano 20. travnja 2023.]. Dostupno na: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapies/immunomodulators/corticosteroids/>.
63. Maia R, Melo L, Mendes JJ, Freitas PT. Corticosteroids in COVID-19: A double-edged sword - a retrospective study. *Med Intensiva (Engl Ed).* 2021;46:229–31.
64. European Medicines Agency. VidPrevtyn Beta [Internet]. Amsterdam: European Medicines Agency; 2022 [citirano 11. Studenog 2022.]. Dostupno na: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/vidprevtyn-beta>.
65. Nakagami H. Development of COVID-19 vaccines utilizing gene therapy technology. *Int Immunol.* 2021;33:521-7.
66. Hussain A, Yang H, Zhang M, Liu Q, Alotaibi G, Irfan M, i sur. mRNA vaccines for COVID-19 and diverse diseases. *J Control Release.* 2022;345:314-33.

67. HALMED - Agencija za lijekove i medicinske proizvode. Podaci o zaprimljenim prijavama sumnji na nuspojave cjepiva protiv bolesti COVID-19 [Internet]. Zagreb: HALMED – Agencija za lijekove i medicinske proizvode; 2023 [citirano 2. lipnja 2023.]. Dostupno na: <https://www.halmed.hr/COVID-19/Kako-prijaviti-sumnju-na-nuspojavu/Podaci-o-zaprimljenim-prijavama-sumnji-na-nuspojave-cjepiva-protiv-bolesti-COVID-19/>.
68. Abani O, Abbas A, Abbas F, Abbas J, Abbas K, Abbas M i sur. Baricitinib in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial and updated meta-analysis. *Lancet*. 2022;400:359-68
69. Wang J, Yang W, Chen P, Guo J, Liu R, Wen P i sur. The proportion and effect of corticosteroid therapy in patients with COVID-19 infection: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2021;16:e0249481.
70. van Paassen J, Vos JS, Hoekstra EM, Neumann KMI, Boot PC, Arbous SM. Corticosteroid use in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis on clinical outcomes. *Crit Care*. 2020;24:696.
71. Jamilloux Y, Henry T, Belot A, Viel S, Fauter M, El Jammal T i sur. Should we stimulate or suppress immune responses in COVID-19? Cytokine and anti-cytokine interventions. *Autoimmun Rev*. 2020;19:102567.
72. Yang AP, Liu JP, Tao WQ, Li HM. The diagnostic and predictive role of NLR, d-NLR and PLR in COVID-19 patients. *Int Immunopharmacol*. 2020;84:106504.
73. Pimentel GD, Dela Vega MCM, Laviano A. High neutrophil to lymphocyte ratio as a prognostic marker in COVID-19 patients. *Clin Nutr ESPEN*. 2020;40:101-2.
74. World Health Organization. WHO. Corticosteroids for COVID-19 [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2020 [citirano 2. rujna 2020.]. Dostupno na: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Corticosteroids-2020.1>.
75. Alhazzani W, Møller MH, Arabi YM, Loeb M, Gong MN, Fan E i sur. Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Intensive Care Med*. 2020;46:854-87.
76. Soto-Piña AE, Franklin C, Rani CS, Gottlieb H, Hinojosa-Laborde C, Strong R. A Novel Model of Dexamethasone-Induced Hypertension: Use in Investigating the Role of Tyrosine Hydroxylase. *J Pharmacol Exp Ther*. 2016;358:528-36.

77. Goodwin JE, Geller DS. Glucocorticoid-induced hypertension. *Pediatr Nephrol.* 2012;27:1059-66.
78. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, i sur. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med.* 2020;8:420.-2.
79. Kotarski V. Kortikosteroidi kod teške pneumonije. Pregledni rad. *Infektol Glasn.* 2019;39:119-23.



## **8. SAŽETAK**

**Uvod:** Na temelju dosadašnjih istraživanja kortikosteroidi su se pokazali djelotvornim terapijskim sredstvom u težim oblicima COVID-19 bolesti. Prije uvođenja kortikosteroida u terapiju, treba uzeti u obzir težinu kliničke slike zbog SARS-CoV-2 infekcije, ali i karakteristike samog bolesnika kao što su primjerice komorbiditeti i dob. Produljeno liječenje glukokortikoidima treba izbjegavati, uz pažljivo praćenje njihovih štetnih učinaka. **Ciljevi:** Primarni cilj provedenog istraživanja bio je utvrditi učestalost primjene i vrstu kortikosteroidne terapije COVID-19 bolesnika hospitaliziranih u KBC Split. Sekundarni cilj bio je pokazati korelaciju primjene kortikosteroidne terapije s komorbiditetima, odabranim laboratorijskim nalazima i smrtnim ishodom.

**Ispitanici i postupci:** Retrospektivno istraživanje dio je multicentrične studije i provedeno je na kohorti od 282 bolesnika hospitaliziranih na Klinici za infektologiju u Splitu tijekom studenog i prosinca 2020. godine. Za svakog ispitanika pretraživano je 244 stavki iz otpusnih pisama, a u analizu su uključene varijable: dob i spol ispitanika, broj dana provedenih u bolničkom liječenju, podatci o prethodnom pobolijevanju, primijenjena kortikosteroidna terapija, dijagnosticirana pneumonija, vrijednost saturacije periferne krvi kisikom, vrijednosti sistoličkog i dijastoličkog arterijskog tlaka te laboratorijski nalazi: koncentracija ureje, kreatinina, ukupnog bilirubina, D-dimera te udjeli neutrofila i limfocita.

**Rezultati:** Podatci o primjeni kortikosteroidne terapije odnose se na sve ispitanike uključene u istraživanje. Većina je ispitanika bila liječena kortikosteroidima (N = 214 (80%)). Pneumonija je dijagnosticirana u većine ispitanika kojima je primijenjena kortikosteroidna terapija. Saturacija periferne krvi kisikom bila je značajno niža kod ispitanika koji su primali kortikosteroidnu terapiju te je bila jednoliko raspodijeljena među spolovima. Kortikosteroid izbora bio je deksametazon, primijenjen u 169 (60%) bolesnika. Drugi najčešće primijenjeni kortikosteroid bio je metilprednizolon, primijenjen u 53 (19%) bolesnika. Samo jedan bolesnik liječio se hidrokortizonom (0,4%). Višestruku kortikosteroidnu terapiju primalo je 9 bolesnika. Koncentracija ureje, kreatinina, ukupnog bilirubina te D-dimera nije se razlikovala među bolesnicima obzirom na primjenu kortikosteroidne terapije. Bolesnici na kortikosteroidnoj terapiji nisu imali više komorbiditeta u odnosu na bolesnike bez terapije.

**Zaključci:** Bolesnici na kortikosteroidnoj terapiji češće su imali više simptoma COVID-19 bolesti pri prijemu u bolnicu, češće su bolovali od pneumonije i imali hipoksemiju. Omjer neutrofila i limfocita bio je niži u ovih bolesnika. Unatoč tome što je arterijska hipertenzija bila učestali komorbiditet, arterijski tlak nije se razlikovao među bolesnicima koji uzimaju ili ne uzimaju kortikosteroidnu terapiju. Primjena kortikosteroidne terapije nije bila povezana s komorbiditetima niti sa smrtnim ishodom.

## **9. SUMMARY**

**Introduction:** Based on previous research, corticosteroids have proven to be an effective therapeutic agent for more severe forms of COVID-19. Before initiating corticosteroid therapy, the severity of SARS-CoV-2 infection should be considered, as well as patient characteristics, such as comorbidities and age. Treatment with glucocorticoids for a prolonged period should be avoided and involves careful monitoring of adverse effects. **Objectives:** The primary objective of the research was to determine the frequency of use and type of corticosteroid therapy for COVID-19 patients hospitalized at the University Hospital Center Split. The secondary objective was to determine the correlation of corticosteroid therapy with comorbidities, selected laboratory findings, and death. **Subjects and procedures:** This retrospective study is part of a multicenter study and was conducted on a cohort of 282 patients hospitalized at the Clinic for Infectious Diseases in Split during November and December 2020. For each subject, 244 items from the discharge letters were searched, and the variables included in the analysis were age and sex of the patient, number of days receiving treatment in the hospital, data on previous illness, receipt of corticosteroid therapy, diagnosed pneumonia. Additionally, measurements of peripheral blood oxygen saturation, systolic and diastolic arterial pressure, and laboratory findings, including the concentration of urea, creatinine, total bilirubin, D-dimer, and proportions of neutrophils and lymphocytes were assessed. **Results:** Data on the use of corticosteroid therapy refer to all subjects included in the study. Most subjects were treated with corticosteroids (N = 214 [80%]). Pneumonia was diagnosed in the majority of subjects who received corticosteroid therapy. Peripheral blood oxygen saturation was significantly lower in subjects receiving corticosteroid therapy and was equally distributed between the sexes. The corticosteroid of choice was dexamethasone used by 169 (60%) patients. The second most frequently used corticosteroid was methylprednisolone used by 53 (19%) patients. Only one patient was treated with hydrocortisone (0.4%). 9 patients received multiple corticosteroid therapy. The concentration of urea, creatinine, total bilirubin, and D-dimer did not differ between patients regarding their use of corticosteroid therapy. Patients on corticosteroid therapy did not have more comorbidities compared to patients without therapy. **Conclusions:** Patients on corticosteroid therapy more often had more symptoms of COVID-19 when admitted to the hospital, more often suffered from pneumonia, and had hypoxemia. The ratio of neutrophils to lymphocytes was lower in these patients. Although arterial hypertension was a frequent comorbidity, the arterial pressure did not differ between patients taking and not taking corticosteroid therapy. The use of corticosteroid therapy was not associated with comorbidities or death.

## **10. ŽIVOTOPIS**

**Ime i prezime:** Vedrana Sršen

**Datum i mjesto rođenja:** 16. lipnja 1998, Dubrovnik, Hrvatska

**Državljanstvo:** hrvatsko

**Elektronička pošta:** vedra1506@gmail.com

## **OBRAZOVANJE**

- 2005-2013. Osnovna škola Vladimira Nazora, Ploče
- 2013-2017. Srednja škola fra Andrije Kačića Miošića, Ploče, opća gimnazija
- 2017-2023. Sveučilište u Splitu, Kemijsko-tehnološki i Medicinski fakultet, studij farmacije

## **RADNO ISKUSTVO**

- 21.2. – 26.8.2022. Stručno osposobljavanje u Ljekarnama Splitsko-dalmatinske županije, ljekarna Skalice te u Galenskom i Analitičkom laboratoriju Ljekarni Splitsko-dalmatinske županije

## **MATERINSKI JEZIK**

- Hrvatski jezik

## **OSTALI JEZICI**

- Engleski jezik-aktivno
- Njemački jezik- pasivno