

Covid-19 terapijas iespējas – no pētījumiem līdz praksei

Valdis Ģibietis, internās medicīnas rezidents, Rīgas Stradiņa universitātes stundu pasniedzējs, Paula Stradiņa Klīniskā universitātes slimnīca

Kārlis Rācenis, internists, nefroloģijas rezidents, Rīgas Stradiņa universitātes lektors, Paula Stradiņa Klīniskā universitātes slimnīca, Plaušu slimību un torakālās ķirurģijas centra Karantīnas nodaļas virsārsts, Latvijas Ārstu biedrības valdes loceklis

Matīss Šablinskis, reimatoloģijas rezidents, Paula Stradiņa Klīniskā universitātes slimnīca, Rīgas Stradiņa universitātes stundu pasniedzējs

Zaiga Kravale, interniste, pneimonoloģe, Rīgas Stradiņa universitātes stundu pasniedzēja, Paula Stradiņa Klīniskā universitātes slimnīca, Plaušu slimību un torakālās ķirurģijas centra virsārste

Ievads

Slimības izplatībai turpinot pieaugt, pasaulē 2021. gada 26. martā bija reģistrēti vairāk nekā 126 miljoni SARS-CoV-2 inficēšanās gadījumi, un vīruss izraisījis teju 2,8 miljonus zināmu nāves gadījumu. [1] Pandēmijas apstākļi ir prasījuši strauju un daudzpusīgu vīrusa un Covid-19 ārstēšanas iespēju izpēti. Pandēmijas laikā oficiāli reģistrēti vairāk nekā 3700 klīniskie pētījumi un iepriekš nepieredzēts skaits zinātnisko publikāciju. [2] Taču, neskatoties uz pētnieku aktivitāti un ieguldītajiem līdzekļiem, nav pietiekamu datu par efektīvām ārstēšanas metodēm. Pētījumi mēdz būt pat pretrunīgi. Kā viens no izaicinājumiem ir arī kritiska pieeja jaunu datu izvērtēšanai vidē, kurā notiek strauja apstākļu un pieejamās informācijas maiņa. Pierādījumu trūkuma dēļ veidojas situācijas, kad klīniskajā praksē tiek pielietota terapija *off-label* vai ar ļoti zemu pierādījumu līmeni, novedot pie apšaubāmas ārstniecības kvalitātes. Pieaugot izpratnei par Covid-19 patogēnēzes daudzveidīgajiem mehānismiem, paveras plašākas terapijas iespējas, taču Covid-19 augstās mirstības mazināšanā un slimības izskaušanā, kā viens no iztrūkstošajiem ķēdes posmiem saglabājas efektīvas etioloģiskās terapijas neesamība.

Rakstā aplūkosim šobrīd izpētītās ārstniecības metodes un medikamentus, analizējot datus, kas apliecina to efektivitāti un drošību Covid-19 ārstēšanā.

SARS-CoV-2 infekcijas ārstēšana

Skābekļa terapija

Ņemot vērā vīrusa tropismu un izteikto plaušu audu bojājumu, šobrīd SARS-CoV-2 infekcijas izraisītas pneimonijas gadījumā galvenais ārstēšanas līdzeklis ir skābeklis. Papildus skābekļa terapija ir indicēta hipoksēmiskiem pacientiem, un tiek lietotas praktiski visas šobrīd pieejamās

skābekļa pievades metodes atkarībā no hipoksijas pakāpes. Skābekļa mērķa saturācijas līmenis dažādu valstu vadlīnijās atšķiras, tomēr ir pieņemts, ka papildus skābekļa pievade nepieciešama pacientiem, kuru SpO₂ ir zem 92–96%. Šāds saturācijas līmenis ir noteikts arī kā sasniedzamais mērķis. Zemāks mērķis tiek noteikts pacientiem ar hronisku obstruktīvu plaušu slimību, un šajā gadījumā tas ir 88–92%. Tiek rekomendēts arī izmantot mazāko iespējamo skābekļa pievades apjomu un mazāk invazīvu metodi mērķa saturācijas nodrošināšanai. [3]

Glikokortikosteroīdi

Glikokortikosteroīdu lietošana tiek rekomendēta pacientiem ar vidēji smagu, smagu un kritisku slimības gaitu (*skat. 1. tabulu*), kuriem nepieciešama papildus skābekļa terapija. Covid–19 gadījumā tiek novērota aktīva imūnās atbildes reakcija, slimībai pakāpeniski progresējot, kuru iespējams ierobežot, lietojot glikokortikosteroīdu terapiju. Šī brīža standartārstēšana ietver deksametazona 6 mg ievadi *p/o* vai *i/v*, taču iespējama ir arī citu glikokortikosteroīdu lietošana ekvivalentās devās. Galvenokārt tiek lietots deksametazons, kuru izmantoja vairumā pētījumu. *RECOVERY* pētījumā deksametazons par trešdaļu samazināja ventilēto pacientu (RR 0,65, *p*=0,0003) un par 20% samazināja skābekļa terapiju saņēmušo pacientu mirstību (RR 0,80; *p*=0,0021), bet neietekmēja mirstības rādītājus pacientu grupā, kuriem papildus skābekļa pievade nebija vajadzīga. [4] Šāds efekts skaidrojams ar sistēmiskās iekaisuma ainas attīstību, kas būtiski skar plaušas, bet papildus skābekļa terapija šajā gadījumā kalpo par indikatoru iekaisuma procesa progresēšanai. Tāpēc deksametazona kā imūnmodulatora efekts tiek novērots pacientiem ar vidēji smagu, smagu un kritisku slimības gaitu.

Antikoagulanti

SARS-CoV-2 infekcijas gadījumā tiek novērots hiperkoagulācijas stāvoklis, kura patoģenēze pilnībā nav skaidra – lielākoties tās ir mikrotrombozes dažādās orgānu sistēmās. Īpaši bieži trombozes novērotas pacientiem ar smagu slimības gaitu. Liela nozīme ir visiem Virhova triādes elementiem. Par svarīgāko faktoru tiek uzskatīts endotēlija bojājums, jo tiek novērota vīrusa invāzija asinsvadu šūnās, kā arī sistēmiska iekaisuma reakcija, tādējādi veicinot endotēlija bojājumu. Tāpat novērojama arī stāze asinsvados un izmaiņas koagulācijas kaskādē. [5] Tāpēc visi hospitalizētie pacienti saņem antikoagulantu terapiju, visbiežāk, mazmolekulāros heparīnus, piemēram, enoksaparīnu subkutāni, ja nav kontrindikāciju. Lielākoties tiek izmantotas profilaktiskās antikoagulantu devas, bet slimībai progresējot un/vai pastāvot citiem protrombotiskiem riska faktoriem, tiek lietotas ārstnieciskas devas.

Apjomīgā 4297 pacientu kohortas pētījumā profilaktiska antikoagulantu lietošana mazināja hospitalizēto pacientu kopējo nāves risku par 27%. [6]

Taču šāda veida terapija paaugstina asiņošanas risku, kā arī antikoagulantu lietošana Covid–19 pacientus ne vienmēr spēj pasargāt no trombozes attīstības. Tiek uzskatīts, ka trombozes risks krītas, mazinoties sistēmiskā iekaisuma reakcijai. Mazāka vienprātība valda jautājumā par antikoagulantu lietošanas nepieciešamību pēc izrakstīšanās no stacionāra, tāpēc tā tiek izvērtēta individuāli.

Remdesivīrs

Vīrusa RNS polimerāzes inhibitors remdesivīrs ir antivirāls preparāts, kas inhibē vīrusa RNS sintēzi, tādējādi kavējot vīrusa replikāciju. Medikaments radīts C hepatīta ārstēšanai un

izmēģināts arī Ebolas vīrusa epidēmijas laikā. Sākotnējos *in vitro* pētījumos remdesivīrs uzrādīja labu efektivitāti, tomēr klīniskie pētījumi šādu efektivitāti nav apstiprinājuši. Viens no skaidrojumiem ir tas, ka *in vitro* pētījumos medikaments tika lietots ļoti agrīnā eksperimentālās infekcijas stadijā, bet to nav iespējams pielietot SARS-CoV-2 infekcijas gadījumā, jo šajā periodā pacientam netiek novēroti simptomi. Neskatoties uz to, *ACTT-1* pētījumā tika konstatēts, ka vidējais izveseļošanās laiks pētījumā iekļautajiem pacientiem, kuri tika ārstēti ar remdesivīru, bija 10 dienas, bet pacientiem, kuri saņēma placebo, vidējais izveseļošanās laiks bija 15 dienas. [7]

Diemžēl tie paši pētījumu dati liecina, ka preparātam nav būtiskas ietekmes uz tādiem slimības iznākumiem kā mirstība vai pacientu slimības progresija ar nepieciešamību pēc mākslīgās plaušu ventilācijas. Ņemot vērā nepietiekamos pierādījumus par būtisku remdesivīra efektivitāti, tā lielās izmaksas un iespējamo lietošanu tikai slimnīcas apstākļos (medikaments pieejams tikai *i/v* formā), Pasaules Veselības organizācija šobrīd nerekomendē tā izmantošanu. [8] Vadlīniju dati atšķiras, tāpēc Latvijā par remdesivīra lietošanu lemj ārsts konsīlijs un tas galvenokārt tiek lietots hipoksēmiskiem pacientiem līdz 10. slimības dienai. Jādomā, ka nākotnē indikācijas remdesivīra lietošanā tiks atkārtoti pārskatītas pēc papildus datu iegūšanas par tā efektivitāti.

Citi medikamenti, kas pētīti Covid–19 ārstēšanā

Bez iepriekš minētajiem medikamentiem, dažādas kvalitātes pētījumi veikti arī ar citiem preparātiem, kuri nepietiekamu pierādījumu dēļ vairumā valstu, tostarp Latvijā, šobrīd nav iekļauti nacionālajās rekomendācijās. Salīdzinoši kvalitatīvos angļu valodā publicētos pētījumos aplūkoti antivirālie preparāti – lopinavira/ritonavira kombinācija un favipiravīrs, kā arī imūnmodulējošie aģenti – hidroksihlorohīns, kolhicīns, tocilizumabs, anakinra, baricitinibs, intravenozie imūnglobulīni, konvalescentā plazma, kā arī daži citi. Pretrunīgi dati par šo un citu preparātu iedarbību publicēti arī daudzos zemākas kvalitātes, maza apjoma pētījumos.

Visi šie medikamenti ir iepriekš radīti un izmantoti citu virālu un autoimūnu slimību ārstēšanai, un to teorētiskais pielietojums SARS-CoV-2 infekcijas ārstēšanā balstās divu slimības patoģenēzes procesu – vīrusa replikācijas un citokīnu vētras jeb masīvas pārspīlētas imūnās atbildes – kavēšanā. Pētot SARS-CoV-2 infekcijas laikā noritošos patofizioloģiskos procesus, daļai no pētījumos izmantotajiem medikamentiem novērota *in vitro* iedarbība, taču ne vienmēr tā rezultējas nozīmīgā klīniskā ieguvumā. Jāņem vērā, ka veiktajos klīniskajos pētījumos krasi atšķiras iekļauto pacientu skaits, kas bieži vien nepārsniedz simtu, tāpat atšķiras iekļaušanas un izslēgšanas kritēriji, pacientu slimības gaitas smagums, pielietotā standarta terapija, kā arī pētāmie iznākumi – nāve, smaga norise, mehāniska plaušu ventilācija, hospitalizācijas laiks, klīnisks uzlabojums utt., kas apgrūrina pētījumu savstarpējo salīdzināšanu un rada atšķirīgus rezultātus.

Antibakteriāla terapija

Pamata terapija neiekļauj antibakteriālu līdzekļu lietošanu, jo tie paredzēti bakteriālu infekciju ārstēšanai, bet, ņemot vērā, ka SARS-CoV-2 ir vīruss, tā replikāciju un dzīvotspēju šie līdzekļi neietekmē. Tikai 2–7% SARS-CoV-2 infekciju gadījumu pievienojas sekundāra bakteriāla infekcija, kuras ārstēšanā tiek izmantota antibakteriāla terapija. [9]

Antivirālie preparāti

Šo medikamentu grupā pārlicinoši dati par ieguvumiem atlabšanas laikā un mirstības mazināšanā ir iegūti tikai par remdesivīru. Turpmāk īsumā izklāstīsim pieejamos pierādījumus par pētīto preparātu efektivitāti vai tās trūkumu.

Lopinavīrs/ritonavīrs

Lopinavīrs ir cilvēka imūndeficīta vīrusa (HIV) 1. tipa aspartāta proteāzes inhibitors, bet ritonavīrs pagarina tā pusizvades periodu. Šim kombinētajam preparātam novērota antivirāla iedarbība *in vitro*, taču divos Covid-19 pacientu klīniskajos pētījumos neizdevās pierādīt nozīmīgu uzlabojumu, salīdzinot ar standarta terapiju, attiecībā uz drudža ilgumu, hospitalizācijas laiku, laiku līdz klīniskam uzlabojumam, mirstības un vīrusa slodzes mazināšanu. [10,11]

Favipiravīrs

RNS polimerāzes inhibitors favipiravīrs ar *in vitro* antivirālu efektu pret SARS-CoV-2 nesen publicētā nelielā randomizētā pētījumā neparādīja statistiski ticamus ieguvumus attiecībā uz mirstību, bet pacientiem, kuri šo preparātu lietoja, tika novērota tendence, ka saīsinājās hospitalizācijas laiks. [12]

Imūnmodulējošie aģenti

Hidroksihlorohīns

Hidroksihlorohīns ir klasisks medikaments, kas tiek lietots malārijas un vairāku reimatoloģisku slimību ārstēšanā. Tas novērš pārmērīgu imūno atbildi, kā arī *in vitro* kavē SARS-CoV-2 saistīšanos pie ACE-2 receptoriem.

2020. gada pavasarī tika publicēti ziņojumi no Ķīnas par gadījumu sērijām, kurās novērota klīniska uzlabošanās, lietojot hidroksihlorohīnu Covid-19 pacientiem. Drīz sekoja neliels nerandomizēts pētījums no Francijas ar daudzsoļiem rezultātiem attiecībā uz vīrusa slodzes mazināšanu, kur hidroksihlorohīns tika kombinēts ar azitromicīnu. [13] Pētījums tika kritizēts par tā metodoloģiskajiem trūkumiem. Retrospektīvos pētījumos hidroksihlorohīns nemazināja vai pat palielināja mirstību Covid-19 pacientiem. [14,15] Pētījumā ar 665 pacientiem hidroksihlorohīns neuzlaboja slimības klīnisko gaitu ne kombinācijā ar azitromicīnu, ne bez tā. [16] Nozīmīga blakusparādība hidroksihlorohīna lietošanā bija QT intervāla pagarināšanās ar paaugstinātu aritmiju risku. Arī vairākos citos randomizētos pētījumos ticamu atšķirību starp hidroksihlorohīna un placebo grupu attiecībā uz mirstību neizdevās novērot. Viena pētījuma hidroksihlorohīna grupā biežāk tika novērota slimības progresija – bija nepieciešams veikt mākslīgo plaušu ventilāciju. [17,18]

Tocilizumabs

Tocilizumabs ir monoklonāla antiiviela pret interleikīna-6 (IL-6) receptoru. Šī medikamentu grupa izraisīja īpašu interesi Covid-19 pacientu ārstēšanā, ņemot vērā IL-6 nozīmīgo lomu slimības patogēnēzē un citokīnu vētras norisē. Piecos randomizētos pētījumos pacientiem ar vismaz vidēji smagu slimības gaitu netika novērotas būtiskas atšķirības mirstībā starp medikamenta un placebo grupām. [19,20,21,22,23] *CORIMUNO-19* pētījumā gan tika novērota zemāka progresija uz kombinētu iznākumu – neinvazīvo ventilāciju, invazīvo mehānisko ventilācijas terapiju vai nāvi –, taču 28 dienu mirstība starp pētījuma grupām

neatšķirās. Līdzīgi rezultāti novēroti *EMPACTA* pētījumā hipoksiskiem pacientiem ar SARS-CoV-2 pneimoniju, kur tocilizumaba terapija mazināja kombinēto iznākumu – invazīvu mehānisko ventilāciju vai nāvi –, taču arī šajā pētījumā pacientu izdzīvošanu medikaments nepalielināja. Turpretī *REMAP-CAP* pētījumā, kurā tika iekļauti Covid-19 pacienti kritiski smagā stāvoklī, tocilizumabu saņēmušajiem pacientiem bija mazāka hospitalitāte (28,0% pret 35,8%) mirstība un lielāka 90 dienu izdzīvošana. Uzlabojums 28 dienu mirstībā hipoksiskiem pacientiem novērots arī *RECOVERY* pētījumā – 29% tocilizumaba un 33% kontroles grupā. Savukārt pētījumā pacientiem, kuriem nepieciešama skābekļa terapija, tocilizumaba grupā novēroja pat lielāku 15 dienu mirstību nekā standarta aprūpes grupā, tādēļ pētījums tika pārtraukts priekšlaikus. Līdz ar to veikto pētījumu rezultāti vērtējami kā neviennozīmīgi.

REMAP-CAP pētījumā mazā pacientu grupā tika vērtēts arī cits IL-6 inhibitors – sarilumabs, kas kritiski slimiem pacientiem mazināja hospitalitāti un palielināja dienu skaitu bez orgānu atbalsta. Savukārt 2021. gada martā publicētā pētnieku grupas randomizētā pētījumā 416 no skābekļa atkarīgiem pacientiem pēc sarilumaba saņemšanas netika novērots uzlabojums atlabšanas laikā vai mirstībā. [24]

Konvalescentā plazma

Viens no paņēmieniem Covid-19 ārstēšanā jau pandēmijas sākumā bija izslimojušo pacientu plazmas pielietošana, lai slima pacienta asinīs nogādātu antivielas pret SARS-CoV-2. Trīs randomizētos pētījumos netika novērotas nozīmīgas atšķirības starp pētījuma grupām attiecībā uz mirstību, slimības progresiju vai klīnisku uzlabojumu 28 vai 30 dienu laikā. [25,26,27]

Baricitinibs

ACTT-2 pētījumā tika vērtēta JAK inhibitoru grupas reimatoīdā artrīta preparāta baricitiniba efektivitāte. Šajā pētījumā hospitalizētiem Covid-19 pacientiem, kuri saņēma remdesivīru kombinācijā ar baricitinibu, vidējais laiks līdz atveseļošanās brīdim bija 7 dienas, salīdzinot ar 8 dienām pacientiem, kuri saņēma remdesivīru un placebo. Šī atšķirība bija statistiski ticama, bet klīniski maznozīmīga. Toties pacientiem, kuri iekļaušanas brīdī jau saņēma augstas plūsmas skābekļa terapiju vai neinvazīvu ventilāciju, atveseļošanās laiks bija attiecīgi 10 dienas, salīdzinot ar 18 dienām. Atšķirības mirstībā netika novērotas. [28]

Kolhicīns

Podagras paasinājumu, kā arī perikardīta ārstēšanā izmantotais pretiekaisuma preparāts kolhicīns Covid-19 pacientiem aplūkots divos klīniskos randomizētos pētījumos. Kolhicīna teorētiskais darbības pamatojums ir citokīnu vētras izraisīšanā nozīmīgās šūnu NLRP3 inflammasomās aktivācijas kavēšana. Pētījumā ar 105 pacientiem kolhicīna grupā bija retāk novērojama klīniska pasliktināšanās. [29] Kanādā veiktajā, apjomīgajā pētījumā riska grupu pacientiem ar Covid-19, kurā kopumā tika iekļauti 4488 sākotnēji ambulatori pacienti, kolhicīns (0,5 mg divas reizes dienā trīs dienas, pēc tam vienu reizi dienā) tika salīdzināts ar placebo 30 dienu garumā. Kombinēts primārais iznākums šajā pētījumā bija nāve un hospitalizācija Covid-19 dēļ. Statistiska ticamība atšķirībā starp kolhicīna un placebo grupām netika sasniegta, taču, izdalot pacientu apakšgrupu ar polimerāzes ķēdes reakcijā apstiprinātu SARS-CoV-2 infekciju (pētījumā tika iekļautas arī laboratoriski pierādītu gadījumu ciešas kontaktpersonas ar simptomiem), izdevās novērot statistiski ticamu (lai gan nelielu) atšķirību iznākuma biežumā – attiecīgi 4,6% kolhicīna un 6,0% placebo grupā, $p=0,04$. [30] Jāņem vērā, ka šis pētījums tika pārtraukts priekšlaikus, un primārais iznākums faktiski statistisku ticamību nesasniedza, tādēļ rezultāti jāvērtē piesardzīgi.

Citi imūnmodulējošie aģenti

ASV izstrādātais divu mākslīgu monoklonālo antivielu “kokteilis” ar nosaukumu *REGN-COV2*, kas satur kasirivimabu un imdevimabu, Eiropā ir apstiprināts lietošanai pacientiem, kuriem nav vajadzīga skābekļa terapija, bet pastāv augsts risks smagai Covid-19 gaitai. Vēl viena perspektīva monoklonāla anti-viels ir bamlanivimabs. Šīs antivielas piesaistās dažādiem SARS-CoV-2 pīķa (*spike*) olbaltumvielas reģioniem. Tomēr šie preparāti pagaidām netiek rekomendēti rutīnas lietošanai Covid-19 pacientiem, jo trūkst rezultātu no trešās fāzes pētījumiem par to efektivitāti.

Randomizētos pētījumos vērtēti arī citi imūnmodulējoši līdzekļi, kā anakinra, ruksolitinibs, interferons beta, intravenozi imūnglobulīni (IVIG), vilobelimabs. Interferona beta pētījumos publicēti strīdīgi rezultāti. Tikai pirmajā no minētajiem pētījumiem bija novērojama zemāka mirstība preparātu saņēmušajiem pacientiem, taču netika pierādīta retāka vajadzība pēc skābekļa atbalsta un neinvazīvas vai invazīvas mehāniskas ventilācijas. [31] Intravenozu imūnglobulīnu terapija pētīta divos randomizētos pētījumos. Pētījumā ar 59 smagas gaitas Covid-19 pacientiem IVIG grupā hospitālā mirstība bija nozīmīgi zemāka – 20% pret 48%. [32] Savukārt citā pētījumā ar 84 smagas gaitas Covid-19 pacientiem nenovēroja nekādu ieguvumu attiecībā uz mirstību un mehāniskās ventilācijas nepieciešamību. [33]

Nelielos prospektīvos nerandomizētos pētījumos aplūkotas arī citas monoklonālas antivielas vai kināžu inhibitori, taču pārliecinoši dati par pozitīvu efektu nav gūti.

Ivermektīns

Pretparazītu medikaments ivermektīns izraisījis interesi Covid-19 ārstēšanas potenciāla ziņā, jo *in vitro* tas inhibē alfa/beta-1 kodola transporta olbaltumvielas, ko vīrusi izmanto imūnās atbildes mazināšanai. Ivermektīns, iespējams, arī traucē SARS-CoV-2 pīķa (*spike*) olbaltumvielas piesaisti šūnas membrānai. Tomēr nevienā ivermektīna pētījumā nav novērota pārliecinoša klīniskās gaitas uzlabošanās Covid-19 pacientiem. [34]

Secinājumi

Šobrīd Covid-19 infekcijas ārstēšanā labs pierādījumu līmenis un klīniski nozīmīga efektivitāte ir glikokortikosteroīdiem, skābekļa un antikoagulantu terapijai. Citu pētīto medikamentu efektivitāte ir neskaidra vai strīdīga, un nav balstīta uz pārliecinošiem pierādījumiem, atsevišķos gadījumos izraisot pretēju iedarbību uz slimības iznākumu. Turpinoties Covid-19 pandēmijai, būtiska ir vienotu starptautisku vadlīniju izstrāde un koordinēta sadarbība pētniecības centru vidū. Īpaši nozīmīgi ir mazināt nepietiekami pierādītu ārstniecības metožu pielietošanu klīniskajā praksē, kā arī nodrošināt jaunu un perspektīvu terapijas iespēju savlaicīgu iekļaušanu pacientu aprūpē.

Literatūra

1. <https://systems.jhu.edu>
2. <https://www.who.int/clinical-trials-registry-platform>
3. *Clinical Management of COVID-19, Interim guidance, 27 May 2020, WHO.*

4. *Ledford H. Coronavirus breakthrough: dexamethasone is first drug shown to save lives. Nature. 2020 Jun; 582 (7813): 469.*
5. *Wiersinga W.J., Rhodes A., Cheng A.C., Peacock S.J., Prescott H.C. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. JAMA. 2020 Aug 25; 324 (8): 782–793.*
6. *Rentsch C.T., Beckman J.A., Tomlinson L., Gellad W.F., Alcorn C., Kidwai-Khan F. et al. Early initiation of prophylactic anticoagulation for prevention of coronavirus disease 2019 mortality in patients admitted to hospital in the United States: cohort study BMJ 2021; 372: n311.*
7. *Beigel et al. Remdesivir for the treatment of Covid-19 – final report. N Engl J Med 2020; 383: 1813–1826.*
8. <https://www.who.int/news-room/feature-stories/detail/who-recommends-against-the-use-of-remdesivir-in-covid-19-patients>
9. *Langford B.J., So M., Raybardhan S., et al. Bacterial co-infection and secondary infection in patients with COVID-19: a living rapid review and meta-analysis. Clin Microbiol Infect. 2020 Dec; 26(12): 1622–1629.*
10. *Ye X.T., Luo Y.L., Xia S.C., Sun Q.F., Ding J.G., Zhou Y., et al. Clinical efficacy of lopinavir/ritonavir in the treatment of Coronavirus disease 2019. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2020; 24: 3390–3396.*
11. *Cao B., Wang Y., Wen D., Liu W., Wang J., Fan G., et al. A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19. N Engl J Med. 2020; 382: 1787–1799.*
12. *Dabbous H.M., Abd-Elsalam S., El-Sayed M.H., Sherief A.F., Ebeid F.F.S., El Ghafar M.S.A., Soliman S., Elbahnasawy M., Badawi R., Tageldin M.A. Efficacy of favipiravir in COVID-19 treatment: a multi-center randomized study. Arch Virol. 2021 Mar; 166(3): 949–954.*
13. *Gautret P., Lagier J.C., Parola P., et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. Int J Antimicrob Agents. 2020 Jul; 56(1): 105949.*
14. *Rosenberg E.S., Dufort E.M., Udo T., et al. Association of Treatment With Hydroxychloroquine or Azithromycin With In-Hospital Mortality in Patients With COVID-19 in New York State. JAMA. 2020 Jun 23; 323(24): 2493–2502.*
15. *Magagnoli J., Narendran S., Pereira F., et al. Outcomes of Hydroxychloroquine Usage in United States Veterans Hospitalized with COVID-19. Med (N Y). 2020; 1(1): 114–127.e3. DOI: 10.1016/j.medj.2020.06.001*
16. *Cavalcanti A.B., Zampieri F.G., Rosa R.G., et al. Hydroxychloroquine with or without Azithromycin in Mild-to-Moderate Covid-19. N Engl J Med. 2020 Nov 19; 383(21): 2041–2052.*
17. *Abd-Elsalam S., Esmail E.S., Khalaf M., et al. Hydroxychloroquine in the Treatment of COVID-19: A Multicenter Randomized Controlled Study. Am J Trop Med Hyg. 2020; 103(4): 1635–1639. DOI:10.4269/ajtmh.20-0873*
18. *Self W.H., Semler M.W., Leither L.M., et al. Effect of Hydroxychloroquine on Clinical Status at 14 Days in Hospitalized Patients With COVID-19: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2020; 324(21): 2165–2176.*

19. Salvarani C., Dolci G., Massari M., et al. Effect of Tocilizumab vs Standard Care on Clinical Worsening in Patients Hospitalized With COVID-19 Pneumonia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med.* 2021 Jan 1; 181(1): 24–31.
20. Hermine O., Mariette X., Tharaux P.L., et al. Effect of Tocilizumab vs Usual Care in Adults Hospitalized With COVID-19 and Moderate or Severe Pneumonia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med.* 2021 Jan 1; 181(1): 32–40.
21. Stone J.H., Frigault M.J., Serling-Boyd N.J., et al. Efficacy of Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19. *N Engl J Med.* 2020 Dec 10; 383(24): 2333–2344.
22. Salama C., Han J., Yau L., et al. Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19 Pneumonia. *N Engl J Med.* 2021 Jan 7; 384(1): 20–30.
23. Rosas I.O., Bräu N., Waters M. et al. Tocilizumab in Hospitalized Patients with Severe Covid-19 Pneumonia. *N Engl J Med.* 2021 Feb 25: NEJMoa2028700
24. Francois-Xavier Lescure, Hitoshi Honda, Robert A. Fowler, et al. Sarilumab treatment of hospitalised patients with severe or critical COVID-19: a multinational, randomised, adaptive, phase 3, double-blind, placebo-controlled trial medRxiv 2021.02.01.21250769
25. Simonovich V.A., Burgos Pratx L.D., Scibona P., et al. A Randomized Trial of Convalescent Plasma in Covid-19 Severe Pneumonia. *N Engl J Med.* 2021 Feb 18; 384(7): 619–629.
26. Li L., Zhang W., Hu Y., et al. Effect of Convalescent Plasma Therapy on Time to Clinical Improvement in Patients With Severe and Life-threatening COVID-19: A Randomized Clinical Trial [published correction appears in *JAMA.* 2020 Aug 4; 324(5): 519]. *JAMA.* 2020; 324(5): 460–470. DOI:10.1001/jama.2020.10044
27. Agarwal A., Mukherjee A., Kumar G., et al. Convalescent plasma in the management of moderate covid-19 in adults in India: open label phase II multicentre randomised controlled trial (PLACID Trial). *BMJ.* 2020 Oct 22; 371: m3939
28. Kalil et al. Remdesivir for Hospitalized Adults with Covid-19. *N Engl J Med.* 2021; 384(9): 795–807.
29. Deftereos, S. G., Giannopoulos, G., Vrachatis, D. et al. Effect of Colchicine vs Standard Care on Cardiac and Inflammatory Biomarkers and Clinical Outcomes in Patients Hospitalized With Coronavirus Disease 2019: The GRECCO-19 Randomized Clinical Trial. *JAMA network open*, 3(6).
30. Jean-Claude Tardif, Nadia Bouabdallaoui, Philippe L. et al. Efficacy of Colchicine in Non-Hospitalized Patients with COVID-19 medRxiv 2021.01.26.21250494
31. Davoudi-Monfared E., Rahmani H., Khalili H., et al. A Randomized Clinical Trial of the Efficacy and Safety of Interferon β -1a in Treatment of Severe COVID-19. *Antimicrob Agents Chemother.* 2020 Aug 20; 64(9).
32. Gharebaghi N., et al. The use of intravenous immunoglobulin gamma for the treatment of severe coronavirus disease 2019: a randomized placebo-controlled double-blind clinical trial. *BMC Infect Dis.* 2020; 20: 786.
33. Payam Tabarsi, Saghar Barati, Hamidreza Jamaati et al. Evaluating the effects of Intravenous Immunoglobulin (IVIg) on the management of severe COVID-19 cases: A randomized controlled trial. *International Immunopharmacology*, Vol 90, 2021, 107205, ISSN 1567-5769

34. *Heidary F., Gharebaghi R. Ivermectin: a systematic review from antiviral effects to COVID-19 complementary regimen. J Antibiot (Tokyo). 2020; 73(9): 593–602. DOI:10.1038/s41429-020-0336-z*

Avots: Latvijas Ārstu biedrības izdevums Latvijas Ārsts