

■ nemocničné lekárenstvo

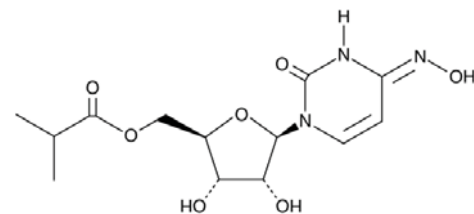
# Nové možnosti liečby koronavírusového ochorenia COVID-19

O ptimálny prístup k liečbe COVID-19 sa neustále vyvíja. Na základe patogenézy COVID-19 je pravdepodobnejšie, že prístupy, ktoré sa zameriavajú na samotný vírus (napr. antivirotiká, monoklonálne protilátky, interferóny), budú účinkovať na začiatku infekcie, zatiaľ čo prístupy, ktoré modulujú imunitnú odpoveď, môžu mať väčší vplyv neskôr, v priebehu rozvinutej choroby. Medzi najslubnejšie liečby u ambulantných pacientov so symptomatickým nezávažným ochorením COVID-19 patria perorálne antivirotiká a monoklonálne protilátky. U pacientov v kritickom stave tvoria dôležitú súčasť liečby imunosupresíva, ako napr. inhibítory JAK kinázy a inhibítory IL-6.

► V súčasnosti Európska lieková agentúra na liečbu koronavírusového ochorenia COVID-19 podmienene registrovala monoklonálne protilátky: *regdanvimab*, *sotrovimab* a *kasirivimab/imdavimab*, *bamlanivimab/etesevimab*, imunosupresíva *tocilizumab* a *anakinra*, a antivirotikum *remdesivir*. Antivirotiká ako *molnupiravir* a *nirmatrelvir/ritonavir* a imunosupresívum *baricitinib* majú podanú žiadosť o registráciu a kombinácia monoklonálnych protilátok *tixagevimab/cilgavimab* má podanú žiadosť o priebežné hodnotenie (18. 01. 2022).

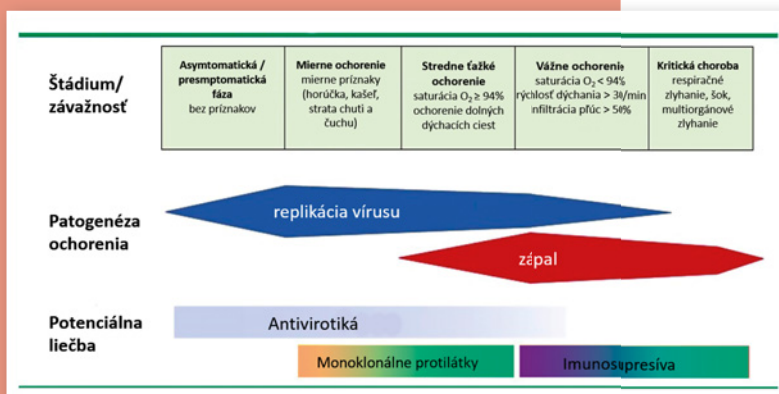
► **Antivirotiká** účinné na koronavírusové ochorenie inhibujú vstup vírusu SARS-CoV-2 cez receptor pre angiotenzín konvertujúci enzým 2 a transmembránovú serínovú proteázu 2, vírusovú membránovú fúziu a endocytózu, alebo inhibuje aktivitu enzýmu SARS-CoV-2 3-chymotrypsínu podobnej proteázy a RNA-dependentnej RNA polymerázy. Vzhľadom na to, že replikácia vírusu môže byť obzvlášť aktívna na začiatku priebehu ochorenia COVID-19, antivírusová terapia má najväčší význam na začiatku ochorenia, t. j. predtým, ako ochorenie progreduje do hyperzápalového stavu (obr. č. 1). Do terapie sa dostali nové liečivá zo skupiny antivirotik: *molnupiravir* a *nirmatrelvir/ritonavir*.

► **Molnupiravir** (obr. č. 2) je indikovaný u dospelých pacientov s RT-PCR potvrdeným miernym až stredne ťažkým priebehom ochorenia COVID-19, predovšetkým u rizikových pacientov, ktorí majú zvýšené riziko ťažkého priebehu ochorenia, do 5 dní od nástupu symptómov. V klinických štúdiách bol prínos potvrdený u pacientov, ktorí nevyžadovali liečbu kyslíkom. Odporúčaná dávka je dvakrát 800 mg (4 kapsule po 200 mg) denne po dobu 5 dní. Je určený ambulantným pacientom. Vydáva sa na lekárskej predpis na základe povolenia MZ SR na terapeutické použitie neregistrovaného lieku. Jeho použitie počas gravidity sa neodporúča, keďže *molnupiravir* je potenciálny teratogén!



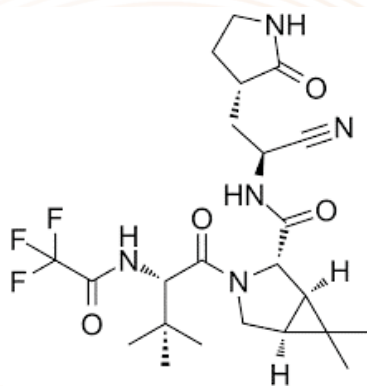
Obrázok č. 2.: Chemická štruktúra liečiva molnupiravir

► **Nirmatrelvir / ritonavir** (obr. č. 3), kombinácia perorálnych inhibítorov proteázy, je jednou z preferovaných možností liečby špecifickej pre COVID-19 pre symptomatických ambulantných pacientov s rizikovými faktormi pre závažné ochorenie. Dávka je 300 mg nirmatrelviru (dve 150 mg tablety) s jednou 100 mg tabletou ritonaviru, ktoré sa užívajú spolu perorálne dvakrát denne počas 5 dní. Terapia by sa mala začať čo najskôr po potvrdení ochorenia, najneskôr však do piatich dní od nástupu symptómov. *Nirmatrelvir* má veľký interakčný potenciál. Je inhibítorom CYP3A (zväziť súbežné podávanie s liečivami, ako sú alfuzosín, kvetiapín, piroxicam, amiodarón, klopidogrel, kolchicín, klozapín, simvastatín). Súbežné podávanie je kontraindikované s liekmi, ktoré sú silnými induktormi CYP3A (napr. karbamazepín, fenobarbital, fenytoín, rifampín, ľubovník bodkovaný), kde významne znížené plazmatické koncentrácie nirmatrelviru a ritonaviru môžu byť spojené s potenciálom straty virologickej odpovede a možnou rezistenciou.



Obrázok č. 1: Potenciálne ciele terapií COVID-19 podľa štádia infekcie

**Obrázok č.3:**  
Chemická štruktúra  
nirmatrelviru



► **Monoklonálne protilátky** sa viažu na tzv. *spike*-proteín SARS-CoV-2, čím blokujú vstup vírusu do bunky a následné vytváranie nových vírusov. Sú určené na liečbu nehospitalizovaných pacientov s miernym až stredne závažným ochorením COVID-19, ktorí sú vystavení vysokému riziku klinickej progresie ochorenia do závažnej formy COVID-19, ale nevyžadujú doplnkovú kyslíkovú liečbu. Medzi rizikovú skupinu patria starší pacienti nad 65 rokov, obézni alebo chronicky chorí. Podanie monoklonálnych protilátok sa odporúča čo najskôr po potvrdení ochorenia RT-PCR testom. Najneskôr však do 5 až 7 dní od nástupu príznakov v závislosti od typu monoklonálnych protilátok. Momentálne máme dostupné monoklonálne protilátky **sovotrovimab**, **kasirivimab/imdevimab**, **regdanvimaba bamlanivimab/etesevimab**.

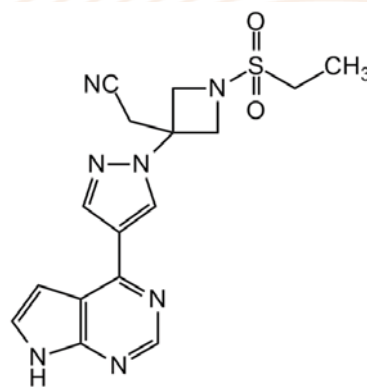
► V neskorších štádiách choroby je snaha o potlačenie prehnanej zápalovej reakcie. Štandardnou súčasťou terapie sa stal **dexametazón** v dávke 6 mg raz u hospitalizovaných pacientov na akejkolvek forme kyslíkovej terapie, vrátane umelej pľúcnej ventilácie. V indikovaných prípadoch sa v klinickej praxi využívajú aj ďalšie imunosupresíva **baricitinib**, **tofacitinib**, **anakinra** a **tocilizumab**.

► **Baricitinib** (obr. č. 4) je selektívny a reverzibilný inhibitor Janus kinázy (JAK1). Používa sa predovšetkým na liečbu reumatoidnej artritídy. Janus kinázy (JAK) sú enzýmy, ktoré z receptorov na povrchu bunky prenášajú intracelulárne signály pre množstvo cytokínov a rastových faktorov zapojených do hematopoézy, zápalu a funkcie imunitného systému. V rámci vnútrobunkovej signálnej dráhy JAK fosforylujú a tým aktivujú signálne transduktory a aktivátory transkripcie (STAT), čím dochádza k aktivácii génovej expzie vo vnútri bunky. Baricitinib moduluje tieto signálne dráhy čiastočnou inhibíciou enzymatickej aktivity JAK1 a JAK2, čím sa znižuje fosforylácia a aktivácia STAT.

► Okrem imunomodulačných účinkov sa predpokladá, že baricitinib má aj potenciálne antivírusové účinky, a to prostredníctvom interference so vstupom vírusu do bunky. Odporúča sa ako možnosť pre pacientov vyžadujúcich vysokoprietokový kyslík alebo neinvazívnu ventiláciu a pre pacientov, ktorí sú na nízkoprietokovom kyslíku, ale napriek začatiu liečby dexametazónom majú stále vyššiu potrebu podpory dýchania. Baricitinib je vhodný pre pacientov, ktorí sú do 96 hodín od hospitalizácie alebo do 24 až 48 hodín od začatia starostlivosti na úrovni JIS. Baricitinib sa nepodáva u pacientov, ktorí dostali inhibitor dráhy IL-6, keďže tieto látky neboli skúmané spoločne a bezpečnosť spoločného podávania je neistá. Je nutná opatrnosť aj u pacientov s oslabenou imunitou.

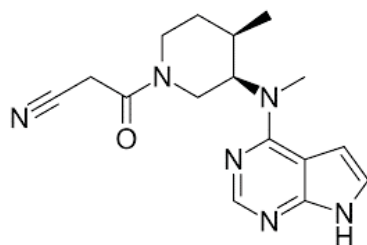
► Baricitinib sa podáva v dávke 4 mg perorálne raz denne počas 14 dní. Dávka sa znižuje u pacientov s renálnou insuficienciou a jej použitie sa neodporúča, ak je odhadovaná rýchlosť glomerulárnej filtrácie (eGFR) <15 ml/min na 1,73 m<sup>2</sup>.

**Obrázok č. 4:**  
Chemická štruktúra  
liečiva baricitinib



► **Tofacitinib** (obr. č. 5) je silným selektívnym inhibítorom Janus kináz (JAK1, JAK2 a JAK3) a v liečbe koronavírusového ochorenia prichádza do úvahy ako alternatíva baricitinibu, hoci údaje o jeho prínose sú zatiaľ obmedzené. Odporúča sa podávať 10 mg 2 x denne počas 14 dní. Pri zníženej glomerulárnej filtrácii GFR <60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> sa dávka redukuje na 5 mg 2 x denne počas 14 dní.

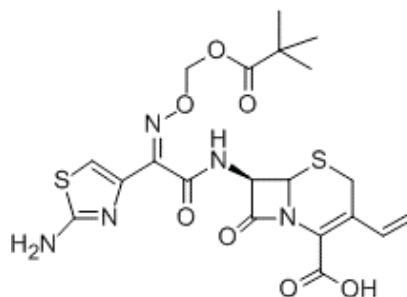
**Obrázok č. 5:**  
Chemická štruktúra  
liečiva tofacitinib



► U hospitalizovaných pacientov v kritickom stave prichádza do úvahy ďalšia možnosť liečby, podanie blokátorov interleukínu, ktoré sa podieľajú na patogenéze zápalových ochorení.

► **Anakinra** (obr. č. 6) neutralizuje biologickú aktivitu interleukínu-1 $\alpha$  a interleukínu-1 $\beta$ . Anakinra je indikovaná na liečbu COVID-19 u dospelých pacientov s pneumóniou vyžadujúcich suplementáciu kyslíkom (kyslík s nízkym alebo vysokým prietokom), u ktorých existuje riziko progresie do závažného respiračného zlyhania stanoveného plazmatickou koncentráciou aktivátora plazminogénu urokinázového typu  $\geq 6$  ng/ml.

**Obrázok č. 6.:**  
Chemická štruktúra  
liečiva anakinra



► **Tocilizumab** sa špecificky viaže na rozpustný aj na membránovo-viazaný receptor pre interleukín 6, dôsledkom čoho znižuje zápalový proces. Tocilizumab je určený pre pacientov, ktorým sa zdravotný stav do 48 až 96 hodín od prijatia do nemocnice výrazne zhoršil a dostali sa na jednotku intenzívnej starostlivosti. Podáva sa pacientom, ktorí užívajú dexametazón alebo iný glukokortikoid, sú na vysoko prietokovom kyslíku a zápalové markery majú výrazne zvýšené (CRP  $\geq 75$  mg/l).

autorka:  
**PharmDr. Hajnalka Komjáthy, PhD.**  
nemocničná lekárka Nemocnice AGEL Komárno

#### Literatúra:

- » **Smpc liekov** dostupné na stránke [www.sukl.sk](http://www.sukl.sk)  
» **Cohen P.** Outpatient evaluation and management of acute illness in adults. Dostupné na internete: [https://www.uptodate.com.ezproxy.is.cuni.cz/contents/covid-19-outpatient-evaluation-and-management-of-acute-illness-in-adults?search=covid%20treatment&source=search\\_result&selectedTitle=2~150&usage\\_type=default&display\\_rank=2](https://www.uptodate.com.ezproxy.is.cuni.cz/contents/covid-19-outpatient-evaluation-and-management-of-acute-illness-in-adults?search=covid%20treatment&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2)

- » **Kim A., Gandhi R.** COVID-19: Management in hospitalized adults. Dostupné na internete: [https://www.uptodate.com.ezproxy.is.cuni.cz/contents/covid-19-management-in-hospitalized-adults?search=covid%20treatment&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1#H1731570618](https://www.uptodate.com.ezproxy.is.cuni.cz/contents/covid-19-management-in-hospitalized-adults?search=covid%20treatment&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H1731570618)