



Remdezivir v liečbe COVID-19

▣ Výbor pre lieky na humánne použitie Európskej liekovej agentúry (EMA) 5. júna 2020 odporučil udeliť podmienené povolenie na uvedenie lieku Veklury (remdezivir) na trh na liečbu nového koronavírusového ochorenia (COVID-19) u dospelých a dospievajúcich nad 12 rokov so zápalmi pľúc, ktorých stav si vyžaduje podpornú liečbu kyslíkom.

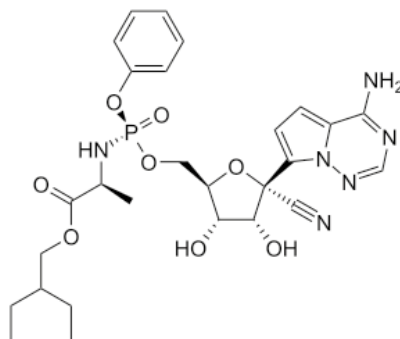
■ Remdezivir je prvý liek proti COVID-19, ktorý sa odporúča v Európskej únii. Údaje o remdezivire sa hodnotili vo výnimočne krátkom čase prostredníctvom priebežného revízneho postupu, ktorý používa EMA počas mimoriadnych udalostí v oblasti verejného zdravia. EMA vyhodnotila pomer medzi prínosom a rizikami tohto lieku na základe doteraz dostupných údajov. Preukázateľný benefit lieku sa ukázal pri pacientoch vo vážnom stave, ktorí si vyžadujú podpornú liečbu kyslíkom. U pacientov s ľahkým či miernym priebehom ochorenia benefit lieku doteraz nebol preukázaný.

■ Remdezivir (GS-5734) bol vyvinutý spoločnosťou Gilead Sciences Inc., USA v roku 2009 ako súčasť výskumného a vývojového programu tejto spoločnosti voči hepatitíde C. V tejto indikácii sa remdezivir neosvedčil. Neskôr, v roku 2014 bol remdezivir skúšaný na liečbu ochorenia Ebola. Hoci remdezivir bol pozitívne hodnotený v predklinických štúdiách, nespĺňal koncové klinické ukazovatele účinnosti v randomizovanej štúdií vykonanej počas epidémie Eboly.

■ Remdezivir je výskumný nukleozidový analóg, ktorý pôsobí ako kompetitívny inhibítor vírusovej RNA-dependentnej RNA polymerázy. Ide o proliečivo s molekulovým vzorcom $C_{27}H_{35}N_6O_8P$ a hmotnosťou 602,23 Da. V tele sa remdezivir metabolizuje na aktívnu molekulu známu ako GS-441524 s molekulárnym vzorcom $C_{12}H_{13}N_5O_4$ (291,10 Da).

■ Remdezivir patrí do farmakoterapeutickej skupiny Antivirotiká pre systémové použitie a do podskupiny Priamo pôsobiace antivirotiká; ATC skupinu zatiaľ nemá pridelenú.

■ Chemická štruktúra je znázornená na obrázku č. 1:



Mechanizmus účinku:

■ Remdezivir je prekurzor na báze nukleotidu adenosínu, ktorý sa metabolizuje v bunkách hostiteľa na farmakologicky účinný metabolit nukleozidtrifosfát. Remdezivir-trifosfát pôsobí ako analóg adenosíntrifosfátu (ATP) a konkuruje prirodzenému substrátu ATP pri začleňovaní do vznikajúcich reťazcov RNA prostredníctvom SARS-CoV-2 RNA dependentnej RNA polymerázy, čo má za následok oneskorené ukončenie reťazca pri replikácii vírusovej RNA.

■ Životný cyklus koronavírusu SARS-CoV-2 v hostiteľských bunkách je znázornený na obrázku č. 2.

■ SARS-CoV-2 primárne infikuje dýchacie cesty (bunky nazálneho epitelu, pneumocyty a alveolárne makrofágy) a gastrointestinálny trakt (enterocyty). Vírus vstupuje priamou interakciou medzi vírusovým proteínom S a bunkovým receptorom angiotenzín-konvertujúcim enzýmom 2 (ACE2). Po vstupe sa vírusový genóm uvoľní a preloží do vírusových replikázových polyproteínov PP1a a PP1ab, ktoré sa štiepia na funkčné proteíny vírusovými proteázami. Replikácia vírusového genómu je sprostredkovaná komplexom vírusovej replikácie vrátane RNA-dependentnej RNA polymerázy. Vírusové nukleokapsidy sú zostavené zo zabalených vírusových genómov a vírusových štruktúrnych bielkovín, následne uvoľnené exocytózou z bunky.

■ Potenciálne ciele a predpokladaný mechanizmus účinku antivírusových intervencií voči koronavírusu SARS-CoV-2:

1. blokovanie interakcie vírus/hostiteľská bunka pomocou protilátok, nanočastíc alebo rekombinantného proteínu ACE2;

2. podávanie hydroxychlorochínu (na základe údajov in vitro) na inhibíciu dozrievania endozómov;

3. podávanie proteázových inhibítorov (lopinavir) na inhibíciu fúzie vírusovej/endozómovej membrány alebo dozrievania vírusových polypeptidov;

4. nukleozidové resp. nukleotidové analógy (remdezivir) na inhibíciu replikácie vírusového genómu.

Dávkovanie:

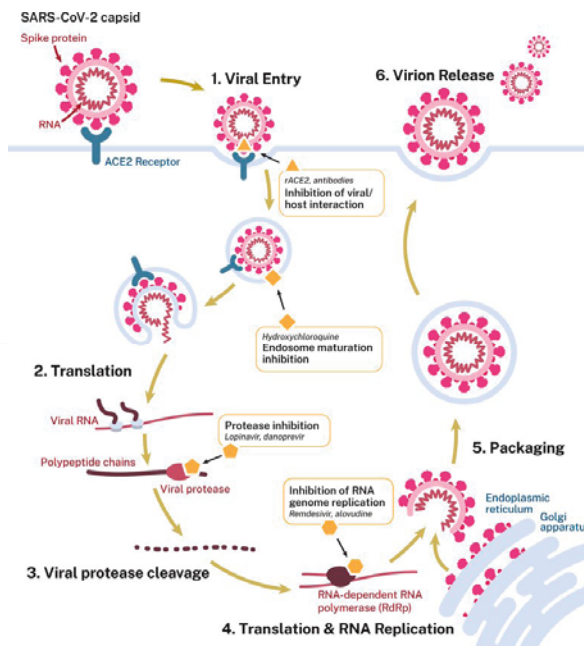
■ Odporúčané dávkovanie remdeziviru u pacientov vo veku 12 rokov a starších a vážiacich najmenej 40 kg je v prvý deň jednorazová úvodná dávka remdeziviru 200 mg podávaná intravenóznou infúziou, následne 100 mg sa podáva raz denne intravenóznou infúziou. Celková dĺžka liečby by mala byť najmenej 5 dní a nie viac ako 10 dní.

Interakcie:

■ V podmienkach in vitro je remdezivir substrátom pre esterázy v plazme a tkanive, pre enzýmy metabolizujúce liečivá CYP2C8, CYP2D6 a CYP3A4 a je substrátom pre polypeptidové transportéry organických aniónov 1B1 (OATP1B1) a transportéry P-glykoproteínu (P-gp). Súbežné podávanie remdeziviru a chlóróchínium-fosfátu alebo hydroxychlóróchínium-sulfátu sa neodporúča na základe in vitro údajov dokazujúcich antagonistický účinok chlóróchínu na intracelulárnu metabolickú aktiváciu a antivírusový účinok remdeziviru. Dexametazón je substrátom CYP3A4 a hoci remdezivir inhibuje CYP3A4, v dôsledku rýchleho klírensusu remdeziviru po intravenóznom podaní pravdepodobne nebude mať významný vplyv na expozíciu dexametazónu.

Nežiaduce účinky:

■ Medzi časté nežiaduce účinky patria: bolesť hlavy, nauzea a vyrážka. V klinických skúšaníach s remdezivrom boli pozorované zvýšenia hladiny transamináz, a to u zdravých dobrovoľníkov aj u pacientov s ochorením COVID-19. Pred začatím liečby remdezivrom je preto potrebné u všetkých pacientov stanoviť funkciu pečene a je potrebné ju monitorovať aj počas liečby. Remdezivir obsahuje sodnú soľ sulfobutoxybetadexu, ktorá sa vylučuje obličkami a akumuluje sa



Obrázok č. 2: Životný cyklus koronavírusu SARS-CoV-2 (Eastman R. T. et al: Remdesivir: A Review of Its Discovery and Development Leading to Emergency Use Authorization for Treatment of COVID-19. ACS Cent Sci. 2020 May 27; 6(5): 672–683)

u pacientov so zníženou funkciou obličiek, čo môže mať potenciálny nežiaduci vplyv na funkciu obličiek. Remdezivir sa preto nemá používať u pacientov s hodnotou eGFR < 30 ml/min.

■ Údaje o podávaní lieku remdezivir počas tehotenstva, dojčenia sú zatiaľ neznáme, taktiež vplyv na fertilitu je nepreskúmaný.

■ Farmakokinetické vlastnosti remdeziviru a hlavného cirkulujúceho metabolitu GS-441524 sa vyhodnocovali u zdravých dospelých účastníkov. Po intravenóznom podaní remdeziviru v dávkovacom režime určenom pre dospelých sa maximálna plazmatická koncentrácia pozorovala na konci infúzie bez ohľadu na veľkosť dávky a následne rýchlo klesala s polčasom približne 1 hodina. Maximálne plazmatické koncentrácie jeho metabolitu GS-441524 sa pozorovali 1,5 až 2,0 hodiny po začiatku 30-minútovej infúzie. Remdezivir sa približne na 88 % viaže na ľudské plazmatické proteíny. Remdezivir sa extenzívne metabolizuje na farmakologicky aktívny trifosfát nukleozidového analógu

GS-443902. Remdezivir a jeho metabolit GS-441524 sa eliminujú prevažne obličkami, menšia časť stolicou.

Podávanie:

■ Remdezivir sa má podávať intravenóznou infúziou v celkovom objeme 100 ml alebo 250 ml 0,9 % roztoku chloridu sodného počas 30 až 120 minút. Remdezivir sa nesmie miešať ani podávať súbežne s inými liekmi. Zriadený infúzný roztok remdeziviru sa uchováva maximálne 4 hodiny pri teplote do 25 °C alebo 24 hodín v chladničke (2 °C až 8 °C).

■ Od augusta 2020 sa liek Veklury (remdezivir) používa aj na Slovensku. V rámci EÚ je distribuovaný centrálnou prostredníctvom Európskej komisie. Skúsenosť s jeho podávaním má už viac ako desať nemocníc v SR.

Autorka:
PharmDr. Hajnalka Komjáthy, PhD.
Nemocničná lekárňa,
Nemocnica AGEL Komárno s.r.o.

Zoznam použitej literatúry:

1. SmPC lieku Veklury, dostupné na stránke https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/veklury-epar-product-information_sk.pdf
2. First COVID-19 treatment recommended for EU authorisation. Tlačová správa, dostupná na stránke: <https://www.ema.europa.eu/en/news/first-covid-19-treatment-recommended-eu-authorisation>
3. Eastman R. T. et al: Remdesivir: A Review of Its Discovery and Development Leading to Emergency Use Authorization for Treatment of COVID-19. ACS Cent Sci. 2020 May 27; 6(5): 672 –
4. Yu-chen Cao, Qi-xin Deng, Shi-xue Daib. Remdesivir for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 causing COVID-19: An evaluation of the evidence. Travel Med Infect Dis. 2020 May-June; 35: 101647.