

Použití léků vyvinutých pro jiné indikace v léčbě infekce covid-19

Na konci roku 2019 byly v Číně popsány první případy těžkého průběhu infekce novým typem koronaviru, který byl označen jako SARS-CoV-2 (běžněji covid-19). Na rozdíl od předchozích infekcí podobnými typy koronaviru SARS a MERS se bohužel nepodařilo šíření této infekce lokalizovat a od začátku roku 2020 se tento virus začal zpočátku nekontrolovaně šířit dalšími zeměmi Asie, Evropy a Severní i Jižní Ameriky. Během velmi krátké doby byla již na začátku roku 2020 popsána struktura viru SARS-CoV-2 a vyvinuta přesná diagnostika infekce pomocí polymerázové řetězové reakce (PCR). Byly popsány různé závažné formy průběhu onemocnění s postižením řady orgánů (dominantně respiračního traktu) a tromboembolickými komplikacemi a byly usilovně hledány možné léčebné postupy, které by zabránily vzniku infekce, event. zmírnily její průběh.

Vývoj terapeutických postupů proti covidu-19 se zaměřil (kromě hygienických intervencí zaměřených na snížení šíření viru) na několik hlavních oblastí: omezení replikace viru, tlumení těžké imunitní reakce časté u covidu-19 (cytokinové bouře), pasivní imunizaci (původně rekonvalescentní plazmou a později spíše monoklonálními protilátkami proti hrotovému proteinu viru covidu-19, např. kombinací bamlanivimabu s etesevimabem nebo kombinací casirivimabu s imdevimabem) a vývoj vakcíny proti covidu-19. Nedílnou součástí léčby je i preventivní antikoagulace vzhledem k vysokému riziku trombotických komplikací při infekci virem SARS-CoV-2.

V rámci intenzivního hledání účinných terapeutických intervencí byly vkládány velké naděje do různých známých molekul, používaných v jiných indikacích. Příkladem léků vyvolávajících velká očekávání, u kterých ale nebyl prokázán žádný terapeutický benefit, nebo se dokonce ukázaly pro pacienty jako potenciálně škodlivé, byl hydroxychlorochin. Jasně se ukázalo, že i v takovéto kritické situaci je nutné se řídit postupy medicíny založené na důkazech.

Vakcíny proti covidu-19 se podařilo vyvinout v rekordně krátké době méně než jednoho roku, ovlivnění průběhu onemocnění ale stále zůstává velmi důležitou součástí boje proti této nebezpečné infekci. Vzhledem k podobnostem replikace viru SARS-CoV-2 s jinými viry a vzhledem k podobné reakci imunitního systému na infekci virem covidu-19 a infekci způsobenou jinými viry se pochopitelně nabízel především zkusit u pacientů s infekcí virem SARS-CoV-2 léky původně vyvinuté pro jiné virové infekce nebo pro jiné stavy spojené s nepřiměřenou aktivací imunity.

Ve snaze omezit replikaci viru SARS-CoV-2 byla zkoušena řada antivirotik, vyvinutých původně proti viru eboly (remdesivir), chřipky (favipiravir) nebo HIV (lopinavir, ritonavir) a také interferon- α . Nejslibnější, i když nijak oslnivé výsledky byly získány s inhibitorem RNA-dependentní RNA polymerázy remdesivirem. Antivirová léčba může být pochopitelně

efektivní jen v časně fázi infekce a aktivní replikace viru před nástupem cytokinové bouře. V současné době se objevují velice povzbudivé zprávy o efektivitě molnupiraviru, který byl původně vyvíjen jako lék pro terapii chřipky a prokázal rovněž vysokou efektivitu v blokádě RNA-dependentní RNA polymerázy viru SARS-CoV-2. Toto perorální virostatikum ale zatím není pro běžnou praxi k dispozici.

Velké úsilí bylo také vyvinuto ve snaze vyzkoušet u rozvinuté infekce virem covidu-19, kde k orgánovému poškození přispívá nepřiměřená aktivace imunitního systému, dostupné imunomodulační léky. V prvních měsících byly velké naděje vkládány (jak již zmíněno výše) do hydroxychlorochinu (event. v kombinaci s azitromycinem), následné studie ale příznivý efekt hydroxychlorochinu neprokázaly, naopak byla akcentována potenciální rizika léčby hydroxychlorochinem, zejména arytmie spojené s prodloužením intervalu QT. Z léků ovlivňujících „cytokinovou bouři“ byly získány největší, ale také poměrně kontroverzní zkušenosti s monoklonální protilátkou proti IL-6 tocilizumabem. Převážně pozitivní výsledky byly také získány s léčbou kortikosteroidy, zejména dexamethasonem. Nejperspektivnější dopadly randomizované kontrolované studie s inhibitorem JAK/Stat baricitinibem (a to i v kombinaci s kortikosteroidy). Ukázalo se, že i u léků potlačujících nepřiměřenou imunitní reakci velice záleží na fázi onemocnění, kdy je tato léčba podávána. Omezený efekt má příliš časná, ale i příliš pozdní léčba. Např. ve studii s baricitinibem se ukázalo, že největší efekt byl zaznamenán u ještě neventilovaných pacientů závislých na kyslíkové terapii (HFNO).

I když někteří pacienti, ale i lékaři, možná očekávali rychlejší vývoj specifické účinné léčby infekce covid-19, je třeba si uvědomit, že byl v této oblasti dosažen během velmi krátké doby velký pokrok a na rozdíl od převážně symptomatické léčby, která musela být v důsledku absence účinných léčebných prostředků aplikována před rokem, máme dnes k dispozici široké spektrum možných intervencí pro různé fáze onemocnění a často jde spíše o to, aby např. i z důvodu pozdního příchodu pacienta do zdravotnického zařízení nebyla některá z dostupných možností (např. podání terapeutického „koktejlu“ monoklonálních protilátek) promeškána.

V současné době je infekce covid-19 v České republice na výrazném ústupu, zřejmě vedle zavedených preventivních opatření zejména v důsledku postupující vakcinace, ale i (v některých případech) subklinického průběhu onemocnění covid-19 u relativně významné části naší populace. Pokud tedy nedojde k šíření některé z variant rezistentních na vakcíny a podávané monoklonální protilátky, mohli bychom se další vlně infekce covid-19 úspěšně vyhnout. Ale i v případě nové vlny infekce novými variantami budeme jistě vzhledem k získaným zkušenostem a rozšiřujícím se terapeutickým možnostem lépe připraveni, než tomu bylo např. na podzim loňského roku.

LITERATURA

1. Andrade BS, de Souza Rangel F, Oliveira Santos NO et al. Repurposing Approved Drugs for Guiding COVID-19 Prophylaxis: A Systematic Review. *Front Pharmacol* 2020; 11: 590598.
2. Atzeni F, Masala IF, Rodríguez-Carrio J et al. The Rheumatology Drugs for COVID-19 Management: Which and When? *J Clin Med* 2021; 10: 783.
3. Borbone N, Piccialli G, Roviello GN et al. Nucleoside Analogs and Nucleoside Precursors as Drugs in the Fight against SARS-CoV-2 and Other Coronaviruses. *Molecules* 2021; 26: 986.
4. Santos J, Brierley S, Gandhi MJ et al. Repurposing Therapeutics for Potential Treatment of SARS-CoV-2: A Review. *Viruses* 2020; 12: 705.

prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.,

editor hlavního tématu

Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN, Praha

PharmDr. Jan Hartinger, Ph.D.,

Oddělení klinické farmakologie a farmacie VFN, Praha

Recenzované články na téma **covid-19**, které vycházejí v našich odborných časopisech, najdete v plném znění na **www.solen-covid.cz**

Akutní infekce horních cest dýchacích a jejich management / Akutní respirační infekce – symptomatická samoléčba u dospělých / Mohou sérologické metody pomoci při diagnostice covid-19 v případě opakované falešné negativity výsledku PCR testu? / Nejčastější chyby při používání osobních ochranných pomůcek / Koagulopatie asociovaná s onemocněním covid-19 / Etické konotace léčby onemocnění covid-19 / Molekula erdosteine společnosti Recipharm byla s pozitivním výsledkem testována jako součást léčby pacientů s covid-19 / Antioxidační a bronchoprotektivní účinek erdosteine / Suplementace vitamínu D jako důležitý faktor v prevenci a léčbě ochorenia covid-19: aké máme důkazy? / Akutní infekce, žilní trombóza a doporučená tromboprofylaxe / Zpráva z TCT 2020 / Pětileté zkušenosti z ECMO programu regionálního kardiocentra bez kardiochirurgie / Jsou vakcíny bezpečné? ... A ŘADA DALŠÍCH ČLÁNKŮ

