

populace. V textu uvádíme doporučení pro ambulantní i nemocniční léčbu covidu-19.

## Ambulantní léčba pacientů s mírným až středním průběhem onemocnění

V současnosti je k dispozici několik terapeutických možností ambulantní léčby covidu-19 přímo působícími antiviroty. Týká se pacientů s mírným až středně závažným průběhem onemocnění, který nevyžaduje hospitalizaci ani léčbu kyslíkem (1). V případě omezené dostupnosti těchto preparátů by podle doporučení měli být rizikováni pacienti, jako jsou ti po orgánových transplantacích, upřednostňováni. Volbu preparátu vhodného pro ambulantní léčbu neovlivňuje jen klinická účinnost, ale i způsob podání. Například remdesivir je v případě ambulantní léčby nutno podávat v infuzi celkem tři dny, což může být organizační problém nejen pro pacienty, ale i nemocnice a jejich prostorové i personální kapacity. Dalším specifickým léčby transplantovaných pacientů je omezená možnost podání některých preparátů u pacientů s renální dysfunkcí a lékové interakce antiviroty, které obsahují ritonavir (viz níže). Z doporučovaných antiviroty jsou u nás v současnosti dostupné dva: přípravek Veklury (remdesivir) a Lagevrio (molnupiravir). Preferovanou volbou je vzhledem k vyšší účinnosti remdesivir. Ve studii PINETREE u pacientů bez nutnosti hospitalizace s alespoň jedním rizikovým faktorem progresu onemocnění (věk  $\geq$  60 let, obezita, koexistující onemocnění) s trváním symptomů do 7 dnů snížil remdesivir (200 mg 1. den, 100 mg 2. a 3. den) riziko hospitalizace či úmrtí o 87 % v porovnání s placebem (2). Přípravek Veklury obsahuje renálně eliminovanou pomocnou látku sodnou sůl sulfobutoxybetadexu, proto se jeho podání nedoporučuje pacientům s eGFR  $<$  30 ml/min a tito pacienti ani nebyli do intervenčních studií zařazováni. Avšak na základě observačních studií, které nezaznamenaly vyšší výskyt nežádoucích účinků u pacientů s pokročilou renální insuficiencí, může být jeho podání prospěšné (3). V případě nedostupnosti remdesiviru či kontraindikace podání je alternativou přípravek Lagevrio (molnupiravir). Vzhledem k nižší účinnosti je lékem druhé volby. V randomizované placebem kontrolované studii MOV-e OUT snížil molnupiravir riziko hospitalizace nebo úmrtí o 30 % (4). Výhodou oproti remdesiviru je však možnost perorálního podání a v případě renální insuficience není potřeba úprava dávkování. Ačkoliv farmakokinetika molnupiraviru a jeho metabolitu NHC (N-hydroxycytidinu) u pacientů s eGFR  $<$  30 ml/min nebyla hodnocena, renální clearance nepředstavuje významnou cestu eliminace. Jak remdesivir, tak molnupiravir vykazují aktivitu proti variantě Omicron (5). V neposlední řadě je potřeba zmínit třetí velmi účinný preparát indikovaný k ambulantní léčbě mírných až středně závažných onemocnění – přípravek Paxlovid (kombinace antiviroty nirmatrelviru a ritonaviru). Podle aktuálních amerických doporučení je první volbou, zatím (srpen 2022) však není v České republice dostupný. Ve studii EPIC-HR snížil Paxlovid riziko hospitalizace nebo úmrtí neočkovaných nemocných o 88 % ve srovnání s placebem (6). Vykazuje aktivitu proti Omicronu a jeho subvariantám. Pro transplantované pacienty mohou být limitací jeho podání lékové interakce. Ritonavir je silný inhibitor cytochromu P450 (CYP) 3A4 a vede ke zvýšení hladin kalcineurinových a mTOR inhibitorů. To by však vzhledem k jeho vysoké účinnosti nemělo

být absolutní kontraindikací podání. Možností je vysazení kalcineurinových inhibitorů po dobu léčby Paxlovidem (5 dní) a po ukončení léčby kontrola jejich hladin. U pacientů s chronickým onemocněním ledvin ve stadiu CKD G3 je nutná redukce dávky, pacientům s eGFR  $<$  30 ml/min není doporučován (1). Je potřeba uvést, že všechny 3 studie na dané preparáty zahrnovaly pouze neočkované pacienty.

Monoklonální protilátky jako bamlanivimab, bamlanivimab + etesivimab nebo casirivimab + imdevimab, dříve používané pro pacienty v riziku progresu onemocnění a bez nutnosti oxygenoterapie, již v současnosti nejsou doporučovány (1), vzhledem k neúčinnosti proti aktuálně dominující variantě omikron (5). U nehospitalizovaných pacientů s mírným průběhem není doporučována ani rutinní aplikace LMWH v prevenci tromboembolické nemoci, pokud k tomu není jiná indikace (1).

## Léčba hospitalizovaných pacientů se středně závažnou až těžkou formou onemocnění

Doporučení pro léčbu hospitalizovaných pacientů se odvíjí od závažnosti stavu a případné potřeby oxygenoterapie (1). U pacientů, kteří nevyžadují léčbu kyslíkem na základě dostupných dat, není doporučována léčba dexamethasonem ani jinými kortikosteroidy. Pro transplantované pacienty, vzhledem k riziku progresu, lze ale zvážit léčbu remdesivirem. V případě nutnosti oxygenoterapie je doporučován remdesivir (pouze v případě minimální kyslíkové podpory), dexamethason nebo kombinace. U pacientů s high-flow oxygenoterapií či na neinvazivní ventilaci je doporučována kombinace remdesiviru s dexamethasonem nebo dexamethason samotný. Remdesivir ve studii ACTT-1 zkrátil u nemocných s nutností kyslíkové podpory (bez potřeby high-flow oxygenoterapie či ventilace) dobu do zotavení a v post-hoc analýze snížil riziko úmrtí v prvních 28 dnech o 70 % v porovnání s placebem (7). Méně pacientů dospělo k high-flow oxygenoterapii, mechanické ventilaci, či nutnosti zahájení ECMO. Ve studii RECOVERY vedla terapie dexamethasonem u hospitalizovaných pacientů léčených kyslíkem k signifikantnímu snížení 28denní mortality ve srovnání se standardní léčbou (8). Naopak u hospitalizovaných pacientů bez nutnosti oxygenoterapie podání dexamethasonu nepřineslo benefit. Kombinovaná léčba dexamethasonem a remdesivirem nebyla v kontrolovaných studiích zkoumána. Specifika terapie na jednotkách intenzivní péče přesahují rámec tohoto příspěvku a odkazujeme čtenáře na recentní doporučení.

## Úpravy imunosupresivní terapie

Podobně jako u jiných infekčních onemocnění se v případě covidu-19 u imunosuprimovaných pacientů nabízí upravit či dokonce dočasně vysadit imunosupresi. Tyto zásahy by měly být provedeny po zhodnocení klinického průběhu infekce a rizika progresu, rizika rejekce štěpu a měly by být přísně individuální. Změny imunosuprese by měl vést lékař se zkušenostmi s imunosupresí a optimálně po dohodě s dispenzarizujícím transplantačním centrem. Pokud je redukce imunosuprese indikovaná, obecně je v prvním kroku přistupováno k redukci/vysazení antimetabolitu (mykofenolátu nebo azathioprinu) v případě, kdy pacient užívá současně kalcineurinový inhibitor a kortikoidy. V případě těžkého průběhu onemocnění je možno vysadit imunosupresi celou