



FARMAKOTERAPIE COVID-19

Česká odborná společnost klinické farmacie ČLS JEP

Pracovní skupina:

PharmDr. Jana Gregorová

Odd. klinické farmacie, Nemocnice Na Bulovce, Praha

E-mail: jana.gregorova@bulovka.cz

PharmDr. Irena Murínová

Odd. klinické farmacie, Ústřední vojenská nemocnice – Vojenská fakultní nemocnice, Praha

E-mail: irena.murinova@uvn.cz

PharmDr. Alena Linhartová

Odd. klinické farmacie, Thomayerova nemocnice, Praha

E-mail: alena.linhartova@ftn.cz

Česká odborná společnost klinické farmacie (ČOSKF) reaguje na aktuální situaci a předkládá přepracovaný dokument k farmakoterapii COVID-19.

Text respektuje následující dokumenty:

- Kümpel P, Holub M, Roháčová H, Plíšek S. **Doporučený postup SIL ČLS JEP léčby pacientů s onemocněním covid-19.** Vydáno 28. 8. 2020. Dostupné z: <https://www.infekce.cz/zprava20-93.htm>.
- Mezioborové stanovisko (evidenční číslo ČSARIM: 11/2020). **Zásady účelné indikace remdesiviru u pacientů s COVID-19.** Vydáno 14. 9. 2020. Dostupné z: <https://www.coskf.cz/aktuality/covid-19/zasady-ucelne-indikace-remdesiviru-u-pacientu-scovid-19>.

Oproti původním doporučením lze nyní v běžné klinické praxi podávat pouze medikaci uvedenou v doporučeném postupu Společnosti infekčního lékařství (SIL). Jiná léčiva mohou být použita pouze v rámci studií.

Cílem dokumentu ČOSKF je zhodnotit v krátkém souhrnu podávání doporučených léčiv ve specifických situacích, které mohou v klinické praxi nastat a které přitom nejsou ve výše uvedených dokumentech podrobně řešeny.



OBSAH

REMDESIVIR	3
KORTIKOSTEROIDY	7
HEPARINOVÁ ANTIKOAGULANCIA.....	8

REMDESIVIR

Renální insuficience, náhrada funkce ledvin (RRT)

Výrobce uvádí, že:

- u pacientů s renální insuficiencí nebyla farmakokinetika remdesiviru studována,
- pacientům s eGFR \geq 30 ml/min byl remdesivir podáván bez úpravy dávkování,
- pacientům s eGFR $<$ 30 ml/min není remdesivir doporučeno podávat.

Nicméně, procento pacientů s těžší renální insuficiencí (akutní či chronickou) je nezanedbatelné.

V terénu renální insuficience lze očekávat kumulaci látek s významnou renální složkou eliminace, a to hlavního defosforylovaného metabolitu remdesiviru (GS-441524) a také pomocné látky sulfobutyléter-beta-cyklodextrinu, resp. sulfobutoxybetadexu (SBECD):

Důsledky kumulace metabolitu **GS-441524** nejsou známy. Studie odstraňování tohoto metabolitu náhradními eliminačními metodami nebyly provedeny.

Pokud jde o **cyklodextriny**, pak zejm. přirozeně se vyskytující cyklodextriny jsou spojovány s toxickým působením – nejčastěji s nefrotoxicitou, nicméně také s hepatotoxicitou a poškozením dalších orgánů. SBECD je synteticky modifikovaný cyklodextrin, který je ionizovaný, bez dispozice k reabsorpci a intracelulární koncentraci v renálních tubulech – tudíž teoreticky s nižším nefrotoxickým potenciálem. V rámci preklinických zkoušek byly popsány na dávce závislé, většinou reverzibilní histologické změny bez dopadu na funkci ledvin. Na základě klinických studií provedených s injekčním přípravkem obsahujícím vorikonazol se zdá, že podání přípravku s SBECD není rizikovým faktorem pro zhoršení renálních funkcí u pacientů s preexistující renální insuficiencí (pozn. injekční přípravek s vorikonazolem obsahuje srovnatelné množství SBECD jako přípravek s remdesivirem).

Intermitentní hemodialýza s běžnými parametry (high-fluxová membrána, Q_b 250 ml/h) a zřejmě ani kontinuální hemodialýza (Q_D 2000 ml/min) nejsou schopny odstraňovat SBECD zdaleka tak účinně jako zdravé ledviny. Efektivní by však mohly být jiné kontinuální metody, konkrétně hemofiltrace nebo hemodiafiltrace (v závislosti na výši Q_{UF}).

Při posuzování poměru risk/benefit je třeba vzít v úvahu dostupnost terapeutických alternativ (zde t.č. prakticky žádné), délku terapie (zde rel. krátká – 5-10 dnů), souběžné podávání jiných injekčních přípravků s SBECD (např. Vfend), tíži renální insuficience (anurická ledvina je před působením SBECD rel. chráněna).

Zdroje:

- 1) Kiser TH, Fish DN, Aquilante CL, Rower JE, Wempe MF, MacLaren R, Teitelbaum I. Evaluation of sulfobutylether- β -cyclodextrin (SBECD) accumulation and voriconazole pharmacokinetics in critically ill patients undergoing continuous renal replacement therapy. *Crit Care*. 2015 Feb 3;19(1):32.
- 2) Luke DR, Tomaszewski K, Damle B, Schlamm HT. Review of the basic and clinical pharmacology of sulfobutylether-beta-cyclodextrin (SBECD). *J Pharm Sci*. 2010 Aug;99(8):3291-301.
- 3) Turner RB, Martello JL, Malhotra A. Worsening renal function in patients with baseline renal impairment treated with intravenous voriconazole: A systematic review. *Int J Antimicrob Agents*. 2015 Oct;46(4):362-6.
- 4) Hafner V, Czock D, Burhenne J, Riedel KD, Bommer J, Mikus G, Machleidt C, Weinreich T, Haefeli WE. Pharmacokinetics of sulfobutylether-beta-cyclodextrin and voriconazole in patients with end-stage renal failure during treatment with two hemodialysis systems and hemodiafiltration. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010 Jun;54(6):2596-602.

5) Veklury: Souhrn údajů o přípravku.

Dostupné z: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/veklury-epar-product-information_cs.pdf.

Hepatální insuficience

Výrobce uvádí, že:

- u pacientů s poruchou funkce jater nebyla farmakokinetika remdesiviru studována,
- u pacientů s poruchou funkce jater lze remdesivir použít pouze v případě, že potenciální přínos převáží riziko; není známo, zda je potřeba upravit dávkování.

S ohledem na případy **elevace aminotransferázy** reportované v rámci klinických hodnocení provedených s remdesivirem:

Podávání remdesiviru nemá být zahájeno při elevaci ALT nad pětinasobek horní hranice normy.

Podávání remdesiviru je třeba přerušit při vzestupu ALT nad pětinasobek horní hranice normy (při poklesu ALT pod pětinasobek horní hranice normy lze v terapii opět pokračovat) nebo pokud je zvýšená koncentrace ALT doprovázena příznaky zánětu jater či elevací konjugovaného bilirubinu, ALP nebo INR.

Zdroje:

1) Remdesivir: Drug information. Uptodate. Navštíveno: 27. 9. 2020.

2) Veklury: Souhrn údajů o přípravku.

Dostupné z: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/veklury-epar-product-information_cs.pdf.

Extrakorporální membránová oxygenace (ECMO)

V případě rozhodování o nasazení remdesiviru pacientovi na ECMO je třeba kriticky zvážit použití remdesiviru u pacienta na ECMO (viz mezioborové stanovisko).

Pokud je remdesivir indikován:

U pacientů na ECMO nebyla farmakokinetika remdesiviru studována.

Při hodnocení možných změn farmakokinetiky je třeba vzít v úvahu následující skutečnosti:

- remdesivir je lipofilní léčivo (logP v závislosti na zdroji 2,01, resp. 2,2),
- vazba na bílkoviny – remdesivir (proléčivo) 88 %, hlavní metabolit GS-441524 pouze cca 2 %,
- plazmatický poločas – remdesivir cca 1 h (tj. krátký), GS-441524 25,3 h (tj. podstatně delší), farmakodynamicky aktivní trifosforylovaný metabolit GS-443902 43,4 h,
- c_{max} v rovnovážném stavu – remdesivir 2,23 mg/l, GS-441524 0,14 mg/l,
- distribuční objem – údaje nejsou známy, lze však předpokládat velký distribuční objem (viz lipofilní charakter léčiva, distribuce do intracelulárního prostoru), k odhadu lze použít vzorec $V_d = D * c_p$ (V_d = distribuční objem, D = dávka, c_p = plazmatická koncentrace),
- plazmatická clearance – remdesivir 1171 ml/min.



Shrneme-li:

- remdesivir disponuje vlastnostmi, které byly identifikovány jako rizikové z hlediska možné sekvestrace léčiva v mimotělním okruhu (lipofilita, vyšší vazba na bílkoviny) – nelze proto vyloučit potřebu podávat vyšší dávky,
- nicméně, skutečná změna distribučního objemu remdesiviru u pacientů na ECMO není známa,
- s ohledem na velmi krátký plazmatický poločas a rychlou plazmatickou clearance remdesiviru, které vypovídají o rychlé distribuci do tkání a intracelulárně, se do doby, než budou provedeny odpovídající studie, přikláníme k podávání remdesiviru ve standardním dávkování.

Zdroje:

- 1) Remdesivir. DrugBank. Dostupné z: <https://go.drugbank.com/drugs/DB14761>.
- 2) Veklury: EPAR – Public assessment report.
Dostupné z: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/veklury-epar-public-assessment-report_en.pdf.

Těhotenství

Výrobce uvádí, že:

- údaje o použití remdesiviru u těhotných žen jsou omezené (nízký počet žen v programu Compassionate Use),
- studie reprodukční toxicity na zvířatech jsou nedostatečné,
- remdesivir lze v těhotenství použít pouze tehdy, když tuto léčbu vyžaduje klinický stav ženy.

Zdroje:

- 1) Remdesivir: Drug information. Uptodate. Navštíveno: 27. 9. 2020.
- 2) Veklury: Souhrn údajů o přípravku.
Dostupné z: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/veklury-epar-product-information_cs.pdf.

Komedikace s potenciálem k lékovým interakcím

Klinické studie lékových interakcí remdesiviru nebyly provedeny.

Ovlivnění remdesiviru jinými léčivy:

In vitro je **remdesivir substrátem** řady metabolizujících enzymů a transportních proteinů (plazmatické a tkáňové esterázy, CYP 3A4, CYP 2D6, CYP 2C8, P-glykoprotein, OATP 1B1). Jejich silné inhibitory mohou expozici remdesiviru zvyšovat, silné induktory snižovat. Klinický význam interakcí nebyl ověřen. Vyšší riziko lze teoreticky očekávat při podávání s induktory CYP 450 – jejich efekt bývá nespecifický, tj. obvykle postihuje více různých izoform CYP 450 (ale také transportérů), a proto může být spojen s výraznějším kumulativním ovlivněním koncentrace substrátu. Nicméně, metabolismus remdesiviru je pravděpodobně zprostředkován převážně hydrolázami, nikoliv enzymy CYP 450. S ohledem na vysoký extrakční koeficient remdesiviru je jeho jaterní clearance limitována průtokem krve játry, nikoliv aktivitou metabolizujících enzymů. Toto i krátký plazmatický poločas remdesiviru zřejmě předznamenává obecně nízké riziko ovlivnění koncentrace remdesiviru interakcemi s jinými léčivy.



Ovlivnění jiných léčiv remdesivirem:

In vitro je **remdesivir inhibítorem** CYP 3A4, OATP 1B1 a OATP 1B3 a může tak zvyšovat expozici jejich substrátů. Klinický význam interakcí nebyl ověřen. Lze doporučit, aby substráty uvedených enzymů/proteinů byly podávány s odstupem alespoň 2 h po podání remdesiviru.

In vitro je **remdesivir induktorem** CYP 1A2 a potenciálně i CYP 3A4 a může tak snižovat expozici a účinnost jejich substrátů. Klinický význam interakcí nebyl ověřen.

Interakce remdesiviru a dexametazonu:

Dexametazon, který je běžnou součástí lékových režimů pacientů léčených remdesivirem, je substrátem CYP 3A4 a zároveň induktorem CYP 3A4 a P-glykoproteinu. Klinický význam interakce remdesiviru s dexametazonem je málo pravděpodobný (příčiny jsou podrobněji rozebrány výše).

Zdroje:

- 1) Veklury: Souhrn údajů o přípravku.
Dostupné z: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/veklury-epar-product-information_cs.pdf.
- 2) Yang K. What Do We Know About Remdesivir Drug Interactions? Clin Transl Sci. 2020 Sep;13(5):842-844.



KORTIKOSTEROIDY

Ve studii RECOVERY byl použit dexametazon v relativně nízkém dávkování 6 mg každých 24 hodin po dobu 10 dní, kortikoid byl podáván perorálně nebo intravenózně.

Dexametazon má významný protizánětlivý efekt. Jeho plazmatický poločas je krátký (cca 4 h), ale poločas biologického účinku je dlouhý (až 36 h). V ČR je doporučována dávka 8 mg – praktickým důvodem k této dávce je síla přípravku registrovaného pro parenterální podání (Dexamed inj), který obsahuje 8 mg dexametazonu.

Přípravek registrovaný pro perorální podání (Fortecortin tbl) obsahuje 4 mg dexametazonu – dexametazon se po perorálním podání rychle a téměř úplně vstřebává v žaludku a tenkém střevě.

Vzhledem k dlouhému biologickému poločasu by neměla být terapie prodlužována na více než 10 dní a postupné vysazování často nemá opodstatnění.

Dávka 6–8 mg je považována za nízkou, nicméně ve vztahu k navození enzymové indukce je tato dávka dostatečná. Tzn., že dexametazon může v tomto dávkování významně ovlivnit plazmatické koncentrace a efekty některých souběžně podávaných léčiv (např. midazolamu, quetiapinu, fentanyl, alprazolamu, imunosupresiv). V těchto případech lze použít z důvodu minimalizace dopadu lékových interakcí ekvivalentní dávku jiného kortikoidu: metylprednizolon 40 mg i.v. (Solu-Medrol inj), metylprednizolon 32 mg p.o. (Medrol tbl), prednizon 50 mg p.o. (Prednison tbl), hydrokortizon 200 mg i.v. (Hydrocortison VUAB inj).

Systémové kortikosteroidy jsou dle FDA řazeny do kategorie C, pokud jsou podávány v průběhu druhého a třetího trimestru těhotenství. V prvním trimestru byl nalezen sice malý, ale významný vztah mezi systémem užíváním kortikosteroidů a výskytem rozštěpů, absolutní riziko je však malé. V těhotenství je lépe preferovat nefluorované kortikosteroidy, jako jsou prednizon a metylprednizolon, protože jsou efektivněji metabolizovány placentárními enzymy.

Zdroje:

- 1) Kemp MW, Newnham JP, Challis JG, Jobe AH, Stock SJ. The clinical use of corticosteroids in pregnancy. Hum Reprod Update. 2016 Mar-Apr;22(2):240-59.
- 2) RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, Linsell L, Staplin N, Brightling C, Ustianowski A, Elmahi E, Prudon B, Green C, Felton T, Chadwick D, Rege K, Fegan C, Chappell LC, Faust SN, Jaki T, Jeffery K, Montgomery A, Rowan K, Juszczak E, Baillie JK, Haynes R, Landray MJ. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 - Preliminary Report. N Engl J Med. 2020 Jul 17;NEJMoa2021436.
- 3) Wilmer E, Chai S, Kroumpouzou G. Drug safety: Pregnancy rating classifications and controversies. Clin Dermatol. 2016 May-Jun;34(3):401-9.

HEPARINOVÁ ANTIKOAGULANCIA

Záněť a hemostáza jsou vzájemně provázané děje.

U pacientů s COVID-19:

Typickými laboratorními změnami na úrovni hemostázy je elevace D-dimerů a fibrinogenu, zároveň pouze minimální změny PT, aPTT a počtu trombocytů (pozn. pokles antitrombinu se vyskytuje pouze zřídka).

Typickými klinickými projevy poruchy hemostázy jsou trombotické komplikace – venózní, arteriální, v katétrech, v umělých okruzích (RRT, ECMO). S ohledem na postižení plicních funkcí je zvláštní pozornost věnována mikrovaskulárním trombům v plicích.

Podávání antikoagulancií se zdá mít příznivý efekt na prognózu pacientů s COVID-19:

Ve studii autorů Tang et al. (J Thromb Haemost, 2020) vedlo podávání heparinu (většinou enoxaparinu) v profylaktické dávce k poklesu 28-denní mortality u pacientů s těžkým průběhem COVID-19 a se SIC skóre¹ ≥ 4 nebo elevací D-dimerů nad šestinásobek horní hranice normy.

U antikoagulovaných pacientů přesto zůstává výskyt tromboembolie podstatný.

V této souvislosti je významná otázka rezistence k heparinu (UFH i LMWH), jejíž výskyt byl u pacientů s COVID-19 v intenzivní péči popsán. Zejm. v případě UFH se může jednat o důsledek elevace faktoru VIII, fibrinogenu, bílkovin akutní fáze; event. poklesu antitrombinu.

Podle výsledku meta-analýzy autorů Hasan et al. (J Thromb Thrombolysis, 2020) by u kriticky nemocných pacientů s COVID-19 mohla být terapeutická dávka UFH nebo LMWH v prevenci žilní tromboembolie účinnější než dávka profylaktická. Závěry práce je však třeba interpretovat s opatrností – většina studií zařazených do meta-analýzy neuvádí cílové aPTT, resp. cílové anti-Xa a mnohdy ani dávkování použité v rámci terapeutických režimů. S ohledem na riziko výskytu heparinové rezistence tedy chybí informace o reálně dosažené intenzitě antikoagulace.

Prevence tromboembolie antikoagulací v terapeutické intenzitě tč. není podpořena spolehlivými daty z klinických studií.

Odborné společnosti a expertní skupiny nedoporučují provádět **prevenci tromboembolie** antikoagulací v terapeutické intenzitě. Pouze minimum z nich doporučuje či navrhuje zvážit antikoagulaci ve vyšší profylaktické dávce, většinou u kriticky nemocných pacientů (vyšší profylaktická dávka – např. UFH 3 x 7500 IU nebo enoxaparin 2 x 40 mg).

Shrneme-li:

V současné době není jasné, jaká intenzita antikoagulace je **u pacientů bez prokázané hluboké žilní trombózy či plicní embolie** optimální (zejm. u pacientů v intenzivní péči).

¹ SIC (sepsis-induced coagulopathy) skóre: trombocyty 100-150 x 10⁹/l = 1 bod, trombocyty < 100 = 2 body, PT/INR 1,02-1,4 = 1 bod, PT/INR > 1,4 = 2 body, SOFA skóre 1 = 1 bod, SOFA skóre ≥ 2 = 2 body.



V případě, že je aplikován režim v profylaktické intenzitě, doporučujeme volit přednostně **LMWH** v dávkování 1x denně a s ohledem na možný výskyt heparinové rezistence monitorovat anti-Xa. Považujeme přitom za vhodné cílit anti-Xa k horní hranici rozmezí pro profylaktické podávání, tj. k hodnotě 0,5 kIU/l.

Zdroje:

- 1) Cuker, A, Peyvandi, F. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Hypercoagulability. Uptodate. Navštíveno: 29. 9. 2020.
- 2) Flaczyk A, Rosovsky RP, Reed CT, Bankhead-Kendall BK, Bittner EA, Chang MG. Comparison of published guidelines for management of coagulopathy and thrombosis in critically ill patients with COVID 19: implications for clinical practice and future investigations. Crit Care. 2020 Sep 16;24(1):559.
- 3) Hasan SS, Radford S, Kow CS, Zaidi STR. Venous thromboembolism in critically ill COVID-19 patients receiving prophylactic or therapeutic anticoagulation: a systematic review and meta-analysis. J Thromb Thrombolysis. 2020 Aug 3:1–8.
- 4) National Institute of Health. Antithrombotic Therapy in Patients with COVID-19. Aktualizováno: 12. 5. 2020. Dostupné z: https://files.covid19treatmentguidelines.nih.gov/guidelines/section/section_10.pdf.
- 5) Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. J Thromb Haemost. 2020 May;18(5):1094-1099.
- 6) White D, MacDonald S, Bull T, Hayman M, de Monteverde-Robb R, Sapsford D, Lavinio A, Varley J, Johnston A, Besser M, Thomas W. Heparin resistance in COVID-19 patients in the intensive care unit. J Thromb Thrombolysis. 2020 Aug;50(2):287-291.