



FARMAKOTERAPIE COVID-19

Česká odborná společnost klinické farmacie ČLS JEP

Pracovní skupina:

PharmDr. Jana Gregorová, Ph.D.

Odd. klinické farmacie, Fakultní nemocnice Bulovka, 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, Fakultní 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 dokument:

- Kümpel P, Holub M, Roháčová H, Plíšek S. **Doporučený postup SIL ČLS JEP léčby pacientů s onemocněním covid-19.** Vydáno 4. 12. 2020. Dostupné z: <https://www.infekce.cz/zprava20-132.htm>.

Oproti původním doporučením lze nyní v běžné klinické praxi podávat pouze medikaci uvedenou v doporučeném postupu Společnosti infekčního lékařství. 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 uvedeném dokumentu podrobně řešeny.



OBSAH

REMDESIVIR	3
KORTIKOSTEROIDY	8
HEPARINOVÁ ANTIKOAGULANCIA.....	9

REMDESIVIR

Renální insuficience, náhrada funkce ledvin (RRT)

Výrobce uvádí, že:

- u pacientů s renální insuficiencí nebyla farmakokinetika remdesiviru studována,
- pacientům s eGFR ≥ 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. Recentní malá retrospektivní hodnocení naznačují, že podání remdesiviru je bezpečné i u pacientů s GFR < 30 ml/min – podání remdesiviru u nich nevedlo ke zvýšení sérové koncentrace kreatininu, ani k těžké hepatotoxicitě. Pokud jde o pacienty na intermitentní hemodialýze (IHD), farmakokinetika remdesiviru a jeho metabolitu GS-441524 byla řešena v rámci kazuistických sdělení. Ta ukazují, že plazmatické koncentrace jak remdesiviru, tak metabolitu GS-441524 mohou být zvýšené, nedochází však k jejich významné kumulaci.

Rozebereme-li, metabolit GS-441524, který má malou molekulu (molekulová hmotnost 292,26 g/mol) a minimální vazbu na bílkoviny (cca 2 %), je dialýzou účinně odstraňován. Během 3- až 5-hodinové IHD s průtokem krve [QB] 200-250 ml/min stoupá clearance kreatininu na 140-170 ml/min. V interdialyzačním období pak opět klesá a blíží se nule. Při třech 4-hodinových IHD týdně tak průměrná clearance kreatininu v týdnu činí cca 10 ml/min. Lze proto předpokládat, že i u pacientů s renální insuficiencí s clearance kreatininu alespoň 10 ml/min, event. u pacientů na jakékoliv náhradě funkce ledvin, která zajistí clearance kreatininu alespoň 10 ml/min (viz tabulka), je krátkodobé podávání remdesiviru v doporučeném dávkování (1. den 1 x 200 mg, dále 1 x 100 mg, celkem 5 dnů) možné.

U pacientů na IHD je nutné vhodně časovat podání léčiva s ohledem na provedení IHD – IHD by měla být zahájena nejdříve za 3-4 h po podání remdesiviru, aby mohla proběhnout potřebná distribuce remdesiviru do tkání a intracelulárně). Obecně tedy lze doporučit podání remdesiviru po provedení IHD.

Tabulka: Clearance kreatininu u pacientů s renální insuficiencí a na náhradě funkce ledvin

Parametry renální insuficience, parametry metod náhrady funkce ledvin	Odpovídající clearance kreatininu
GFR < 30 ml/min	< 30 ml/min
Intermitentní hemodialýza (Q _B 200-250 ml/min, délka 4 h, frekvence 3x týdně)	v průběhu IHD: 140-170 ml/min, v interdialyzačním období: 0 ml/min, tj. v týdnu průměrně cca 10 ml/min
Peritoneální dialýza	cca 10 ml/min
Kontinuální hemodialýza (Q _D 2000 ml/h)	cca 30 ml/min

Pokud jde o **cyklodextriny**, pak zejm. přirozeně se vyskytující cyklodextriny jsou spojovány s toxickým působením – nejčastěji s nefrotoxitou, 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/min) a zřejmě ani kontinuální hemodialýza (Q_D 2000 ml/h) 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 – pokud pacient přijímá per os, lze zvážit favipiravir), délku terapie (zde rel. krátká – 5 dnů), souběžné podávání jiných injekčních přípravků s SBECD (např. Vfend), tíži renální insuficience (anurická ledvina je před působením SBECD rel. chráněna).

Zdroje:

- 1) Aiswarya D, Arumugam V, Dineshkumar T, Gopalakrishnan N, Moses Lamech T, Nithya G, Sastry BVRH, Vathsalyan P, Dhanapriya J, Sakthirajan DR. Use of Remdesivir in Patients With COVID-19 on Hemodialysis: A Study of Safety and Tolerance. *Kidney Int Rep.* 2020 Dec 18. doi: 10.1016/j.ekir.2020.12.003. Epub ahead of print.
- 2) Hafner V, Czock D, Burhenne J, et al. 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; 54: 2596–2602.
- 3) Kiser TH, Fish DN, Aquilante CL, et al. Evaluation of sulfobutylether- β -cyclodextrin (SBECD) accumulation and voriconazole pharmacokinetics in critically ill patients undergoing continuous renal replacement therapy. *Crit Care* 2015; 19: 32.
- 4) Lê MP, Le Hingrat Q, Jaquet P, Wicky PH, Bunel V, Massias L, Visseaux B, Messika J, Descamps D, Mal H, Timsit JF, Peytavin G. Removal of Remdesivir's Metabolite GS-441524 by Hemodialysis in a Double Lung Transplant Recipient with COVID-19. *Antimicrob Agents Chemother.* 2020 Oct 20;64(11):e01521-20.
- 5) Luke DR, Tomaszewski K, Damle B, Schlamm HT. Review of the basic and clinical pharmacology of sulfobutylether-beta-cyclodextrin (SBECD). *J Pharm Sci* 2010; 99: 3291–3301.
- 6) Remdesivir: Drug information. Uptodate. Navštíveno 31. 1. 2021.
- 7) Sörgel F, Malin JJ, Hagmann H, Kinzig M, Bilal M, Eichenauer DA, Scherf-Clavel O, Simonis A, El Tabei L, Fuhr U, Rybniker J. Pharmacokinetics of remdesivir in a COVID-19 patient with end-stage renal disease on intermittent haemodialysis. *J Antimicrob Chemother.* 2020 Nov 30; dkaa500. doi: 10.1093/jac/dkaa500. Epub ahead of print.
- 8) Veklury: Souhrn údajů o přípravku. Dostupné z: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/veklury-epar-product-information_cs.pdf. Navštíveno: 31. 1. 2021.
- 9) 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; 46: 362–366.
- 10) Veklury: Souhrn údajů o přípravku. Dostupné z: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/veklury-epar-product-information_cs.pdf. Navštíveno: 31. 1. 2021.

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 pětinašobek horní hranice normy.

Podávání remdesiviru je třeba přerušit při vzestupu ALT nad pětinašobek horní hranice normy (při poklesu ALT pod pětinašobek 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.

Podle jiných zdrojů (americký Úřad pro kontrolu potravin a léčiv – FDA, databáze Uptodate či Livertox) je doporučeno přerušit podávání remdesiviru až při vzestupu hodnoty ALT nad desetinašobek horní hranice normy.

Zvýšení hodnoty aminotransferázy při terapii remdesivirem není neobvyklé – může se jednat o přímé toxické působení léčiva navozené inhibicí mitochondriální RNA polymerázy. Idiosynkratická reakce spojená s podáním remdesiviru nebyla dosud jasně prokázána.

Vzestup jaterních testů může mít rovněž nelékové příčiny. Samotný virus SARS-CoV-2 může infikovat játra – související poškození jater však bývá pouze mírné. Vliv na elevaci jaterních testů pak může mít i případný septický stav pacienta atd.

Zdroje:

- 1) Remdesivir: Drug information. Uptodate. Navštíveno: 31. 1. 2021.
- 2) Remdesivir. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [navštíveno 31. 1. 2021]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK564049/>.
- 3) Veklury: Highlights of Prescribing Information. Publikováno: 22. 10. 2020. Dostupné z: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/214787Orig1s000lbl.pdf.
- 4) Veklury: Souhrn údajů o přípravku. Dostupné z: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/veklury-epar-product-information_cs.pdf. Navštíveno: 31. 1. 2021.

Extrakorporální membránová oxygenace (ECMO)

V případě rozhodování o zahájení léčby remdesivirem u pacienta na ECMO je třeba nejprve kriticky zvážit indikaci tohoto léčiva.

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>. Navštíveno: 30. 9. 2020.
- 2) Veklury: EPAR – Public assessment report. Publikováno: 25. 6. 2020. 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.

V rámci programu Compassionate Use byl remdesivir zatím podáván pouze 67 těhotným ženám, a to ve standardním dávkování. 12 žen užívalo remdesivir v období do 24. týdne těhotenství, 44 žen v 24.-32. týdnu těhotenství, 11 žen v období od 32. týdne těhotenství dále. Nežádoucí účinky byly obdobné jako u netěhotných žen. Kvůli výskytu nežádoucích účinků byla terapie přerušena u 10 % těhotných žen (nejčastěji z důvodu elevace hodnot jaterních testů).

Těhotenství je podle Centers for Disease Control and Prevention považováno za vysoce rizikový zdravotní stav. Riziko závažného onemocnění vyvolaného infekcí COVID-19 je u těhotných pacientek zvýšeno. Pokud je potřeba, použití remdesiviru by nemělo být těhotným ženám odepřeno.

Zdroje:

- 1) Burwick RM, Yawetz S, Stephenson KE, Collier AY, Sen P, Blackburn BG, Kojic EM, Hirshberg A, Suarez JF, Sobieszczyk ME, Marks KM, Mazur S, Big C, Manuel O, Morlin G, Rose SJ, Naqvi M, Goldfarb IT, DeZure A, Telep L, Tan SK, Zhao Y, Hahambis T, Hindman J, Chokkalingam AP, Carter C, Das M, Osinusi AO, Brainard DM, Varughese TA, Kovalenko O, Sims MD, Desai S, Swamy G, Sheffield JS, Zash R, Short WR. Compassionate Use of Remdesivir in Pregnant Women with Severe Covid-19. Clin Infect Dis. 2020 Oct 8;ciaa1466. doi: 10.1093/cid/ciaa1466. Epub ahead of print.
- 2) Centers for Disease Control and Prevention. Considerations for Inpatient Obstetric Healthcare Settings. Aktualizováno: 1. 12. 2020. Dostupné z: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/inpatient-obstetric-healthcare-guidance.html>.
- 3) National Institute of Health. COVID-19 and Special Populations. Aktualizováno: 9. 10. 2020. Dostupné z: https://files.covid19treatmentguidelines.nih.gov/guidelines/section/section_44.pdf.
- 4) Remdesivir: Drug information. Uptodate. Navštíveno: 31. 1. 2021.
- 5) Veklury: Highlights of Prescribing Information. Publikováno: 22. 10. 2020. Dostupné z: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/214787Orig1s000lbl.pdf.
- 6) Veklury: Souhrn údajů o přípravku. Dostupné z: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/veklury-epar-product-information_cs.pdf. Navštíveno: 31. 1. 2021.

Komedikace s potenciálem k lékovým interakcím

Klinické studie lékových interakcí remdesiviru nebyly provedeny.

Ovlivnění remdesiviru jinými léčivými:

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 léčivými.*

V rámci kazuistického sdělení byl reportován případ akutní hepatotoxicity po nasazení amiodaronu pacientovi léčenému remdesivirem – vzestup hodnot AST a ALT na více než dvacetinásobek horní hranice normy, ALP, GMT a bilirubinu na více než dvojnásobek až šestinásobek horní hranice normy. Po vysazení remdesiviru došlo k rychlému poklesu hodnot. Podle autorů sdělení se na pozorované elevaci jaterních testů mohla spolupodílet farmakokinetická interakce mezi oběma léčivými (mechanismus: inhibice P-glykoproteinu amiodaronem, tj. inhibice efluxu remdesiviru z hepatocytu do žluči a v konečném důsledku vzestup hepatocelulární koncentrace remdesiviru nad práh pro hepatotoxické působení).

Ovlivnění jiných léčiv remdesivirem:

In vitro je **remdesivir inhibítorem** CYP 3A4, OATP 1B1 a OATP 1B3 a může tak zvyšovat expozici jejich substrátům. 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 jejich substrátům. 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) Leegwater E, Strik A, Wilms EB, Bosma LBE, Burger DM, Ottens TH, van Nieuwkoop C. Drug-induced liver injury in a COVID-19 patient: potential interaction of remdesivir with P-glycoprotein inhibitors. Clin Infect Dis. 2020 Jun 28:ciaa883. Epub ahead of print.
- 2) Veklury: Souhrn údajů o přípravku. Dostupné z: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/veklury-epar-product-information_cs.pdf. Navštíveno: 31. 1. 2021.
- 3) 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. Nicméně, rozhodnutí o podání kortikoidu musí vždy respektovat stav a komorbidity konkrétního pacienta. Protože stále chybí jednoznačná data a doporučení, je třeba sledovat aktuální názory odborníků – viz např. dokument autorů Balík et al. (Česká společnost intenzivní medicíny, 2020).

Dexametazon má významný protizánětlivý efekt, přitom postrádá efekt mineralokortikoidní. 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), prednison 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 systémovým užíváním kortikosteroidů a výskytem rozštěpů, absolutní riziko je však malé. V těhotenství je lépe preferovat nefluorované kortikosteroidy, jako jsou prednison a metylprednizolon, protože jsou efektivněji metabolizovány placentárními enzymy.

Zdroje:

- 1) Balík M, Votruba J, Matějovič M, Suk P, Šrámek V. Použití kortikosteroidů u COVID-19. Publikováno: 5. 10. 2020. Dostupné z: https://csim.cz/wp-content/uploads/Kortikosteroidy-u-Covid-19_5.10.2020.pdf.
- 2) 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.
- 3) 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.
- 4) 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.

Výskyt tromboembolie je nezanedbatelný i u pacientů, kterým je podávána standardní profylaktická antikoagulace. V této souvislosti je významná otázka rezistence k heparinu (UFH i LMWH), jejíž výskyt byl popsán u pacientů s COVID-19 v intenzivní péči. O příčinách se spekuluje, může se jednat o důsledek elevace faktoru VIII, fibrinogenu, bílkovin akutní fáze; event. poklesu antitrombinu.

Studii hodnotících účinnost antikoagulace v závislosti na její intenzitě je stále málo. Práce se liší sledovaným endpointem i souborem zařazených pacientů.

Pokud jde o prevenci žilní tromboembolie u kriticky nemocných pacientů s COVID-19, podle výsledku meta-analýzy autorů Hasan et al. (J Thromb Thrombolysis, 2020) by terapeutická dávka UFH nebo LMWH mohla být účinnější než dávka profylaktická. Závěry práce je však třeba interpretovat s opatrností – většina studií zařazených do meta-analýzy neuváděla 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.

Pokud jde o snížení potřeby orgánové podpory u hospitalizovaných pacientů s COVID-19, průběžné výsledky 3 probíhajících studií (REMAP-CAP, ACTIV-4 a ATTACC) naznačují, že přínos terapeutické antikoagulace ve srovnání s antikoagulací profylaktickou závisí na tíži onemocnění, resp. na načasování terapie v průběhu onemocnění COVID-19. Zatímco u pacientů se středně závažným průběhem COVID-19 je terapeutická antikoagulace spojena se snížením potřeby orgánové podpory a s trendem k poklesu mortality, pacientům v intenzivní péči terapeutická antikoagulace tento benefit zřejmě nepřináší. Doplňující analýzy i odborné recenze výsledků stále pokračují.

Odborné společnosti a expertní skupiny doporučují podávat antikoagulancia všem hospitalizovaným pacientům s COVID-19, a to minimálně ve standardní profylaktické dávce – řada z nich navrhuje či doporučuje zvážit navýšení dávky na dávku intermediární nebo dokonce terapeutickou, nejčastěji u pacientů v intenzivní péči. Téměř všechna doporučení však byla formulována před zveřejněním průběžných výsledků ze studií REMAP-CAP, ACTIV-4 a ATTACC (viz výše). Pokud jde o podávání antikoagulace pacientům v domácím léčení, lze jej zvážit u vysoce rizikových osob (ve standardní profylaktické dávce).

Shrneme-li:

Zdá se, že antikoagulace v terapeutické intenzitě by mohla být v různých ohledech, minimálně pro některé podskupiny pacientů s COVID-19 prospěšná. S ohledem na možný výskyt heparinové rezistence doporučujeme zvážit rutinní a opakovaný monitoring účinnosti antikoagulace. Definitivní závěry a jednoznačná doporučení však zatím nelze učinit.

Zdroje:

- 1) American College of Cardiology. Thrombosis and COVID-19: FAQs For Current Practice. Aktualizováno: 22. 4. 2020. Dostupné z: <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2020/04/17/14/42/thrombosis-and-coronavirus-disease-2019-covid-19-faqs-for-current-practice>.
- 2) Antitrombotická profylaxe u nemocných s Covid-19. Doporučený postup České společnosti pro trombózu a hemostázu ČLS JEP. Aktualizováno: 13. 11. 2020. Dostupné z: https://csth.cz/wp-content/uploads/2020/11/COVID_tromboprofylaxe_doporuc%CC%8Ceni%CC%81_C%CC%8CSTH_final_2020-11-13.pdf.
- 3) ASH Guidelines on Use of Anticoagulation in Patients with COVID-19 (draft recommendation). Aktualizováno: 8. 10. 2020. Dostupné z: <https://www.hematology.org/education/clinicians/guidelines-and-quality-care/clinical-practice-guidelines/venous-thromboembolism-guidelines/ash-guidelines-on-use-of-anticoagulation-in-patients-with-covid-19>.
- 4) Barnes GD, Burnett A, Allen A, Blumenstein M, Clark NP, Cuker A, Dager WE, Deitelzweig SB, Ellsworth S, Garcia D, Kaatz S, Minichiello T. Thromboembolism and anticoagulant therapy during the COVID-19 pandemic: interim clinical guidance from the anticoagulation forum. J Thromb Thrombolysis. 2020 Jul;50(1):72-81.
- 5) Cuker A, Peyvandi F. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Hypercoagulability. Uptodate. Aktualizováno: 27. 1. 2021.
- 6) 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.
- 7) Hughes S. COVID-19 Anticoagulation Trials 'Paused' for Futility, Safety. Medscape. Publikováno: 22. 12. 2020. Dostupné z: https://www.medscape.com/viewarticle/943085?nlid=138829_1842&src=WNL_mdplsfeat_201225_mscpedit_wir&uac=65829CZ&spon=17&impID=2759731&faf=1.
- 8) Moores LK, Tritschler T, Brosnahan S, Carrier M, Collen JF, Doerschug K, Holley AB, Jimenez D, Le Gal G, Rali P, Wells P. Prevention, Diagnosis, and Treatment of VTE in Patients With Coronavirus Disease 2019: CHEST Guideline and Expert Panel Report. Chest. 2020 Sep;158(3):1143-1163.
- 9) National Institute of Health. Antithrombotic Therapy in Patients with COVID-19. Aktualizováno: 17. 12. 2020. Dostupné z: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/adjunctive-therapy/antithrombotic-therapy/>.
- 10) Spyropoulos AC, Levy JH, Ageno W, Connors JM, Hunt BJ, Iba T, Levi M, Samama CM, Thachil J, Giannis D, Douketis JD; Subcommittee on Perioperative, Critical Care Thrombosis, Haemostasis of the Scientific, Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Scientific and Standardization Committee communication: Clinical guidance on the diagnosis, prevention, and treatment of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. J Thromb Haemost. 2020 Aug;18(8):1859-1865.
- 11) Wendling P. Full-Dose Anticoagulation Reduces Need for Life Support in COVID-19. Medscape. Publikováno: 22. 1. 2021. Dostupné z: https://www.medscape.com/viewarticle/944584?src=WNL_mdpls_210129_mscpedit_wir&uac=65829CZ&spon=17&impID=3161330&faf=1.
- 12) 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.