



Česká odborná společnost klinické farmacie ČLS JEP  
Farmakoterapie COVID-19 – verze 15, 31. 1. 2022  
[www.coskf.cz](http://www.coskf.cz)

## 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](mailto:jana.gregorova@bulovka.cz)

**PharmDr. Alena Linhartová**

Odd. klinické farmacie, Fakultní Thomayerova nemocnice, Praha  
E-mail: [alena.linhartova@ftn.cz](mailto:alena.linhartova@ftn.cz)

**PharmDr. Irena Murínová**

Odd. klinické farmacie, Ústřední vojenská nemocnice – Vojenská fakultní nemocnice, Praha  
Ústav aplikované farmacie, Farmaceutická fakulta, Masarykova univerzita, Brno  
E-mail: [irena.murinova@uvn.cz](mailto:irena.murinova@uvn.cz)

**Národní doporučené postupy pro diagnostiku a léčbu COVID-19 jsou vypracovány a aktualizovány Společností infekčního lékařství (SIL) – poslední verze: Štefan M, Chrdle A, Husa P, Beneš J, Dlouhý P. Covid-19: diagnostika a léčba (velký doporučený postup). Publikováno: 22. 9. 2021. Dostupné z: <https://www.infekce.cz/zprava21-49.htm>.**

**Česká odborná společnost klinické farmacie (ČOSKF) se ve svém dokumentu zaměřuje na vybrané oblasti farmakoterapie COVID-19. Cílem je doplnit nebo okomentovat důležité informace pro racionální a bezpečné podávání léčiv v indikaci COVID-19, a to zejm. v některých specifických situacích a zejm. u hospitalizovaných dospělých pacientů.**



## OBSAH

<b>REMDESIVIR .....</b>	<b>3</b>
<b>MOLNUPIRAVIR .....</b>	<b>9</b>
<b>BARICITINIB .....</b>	<b>10</b>
<b>TOCILIZUMAB .....</b>	<b>13</b>
<b>SARILUMAB .....</b>	<b>15</b>
<b>ANAKINRA .....</b>	<b>17</b>
<b>MONOKLONÁLNÍ PROTILÁTKY .....</b>	<b>20</b>
<b>KORTIKOSTEROIDY .....</b>	<b>21</b>
<b>HEPARINOVÁ ANTIKOAGULANCIA .....</b>	<b>22</b>



## REMDESIVIR

### On-label indikace

COVID-19:

- a) dospělí a dospívající pacienti (ve věku od 12 let a s tělesnou hmotností alespoň 40 kg) s pneumonií na oxygenoterapii (nízký nebo vysoký průtok kyslíku nebo jiná neinvazivní ventilace na začátku léčby),
- b) dospělí pacienti bez oxygenoterapie, se zvýšeným rizikem progresu do závažného onemocnění.

### Dávkování

ad a) 1. den 1 x 200 mg i.v., dále 1 x 100 mg i.v., celkem 5 dní,

ad b) 1. den 1 x 200 mg i.v., dále 1 x 100 mg i.v., celkem 3 dny.

### 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-cyklohextrinu, 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.

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  $Q_{UF}$ ).

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

Výsledky malých studií a kazuistik, které sledovaly bezpečnost podávání remdesiviru u pacientů s renální insuficiencí (eGFR < 30 ml/min), neukazují na zvýšené riziko renálního selhání a dalších nežádoucích účinků oproti pacientům s eGFR  $\geq$  30 ml/min.

Farmakovigilanční výbor pro posuzování rizik léčiv Evropské agentury pro léčivé přípravky (EMA) nyní přehodnocuje nahlášené případy poškození ledvin u pacientů s onemocněním COVID-19 léčených remdesivirem s cílem posoudit, zda mezi poškozením ledvin a podáváním remdesiviru byl příčinný vztah.

Při rozhodování, zda u konkrétního pacienta s renální insuficiencí remdesivir podat či nikoliv, je třeba individuálně posoudit poměr risk/benefit. Je nutno vzít v úvahu závěry a sílu evidencí ze studií zkoumajících přínos remdesiviru, dostupnost terapeutických alternativ, délku terapie (zde rel. krátká – 5 dnů), souběžné podávání jiných injekčních přípravků se SBECD (např. Vfend), tíži renální insuficience (anurická ledvina je před působením SBECD rel. chráněna).

Zdroje:

- 1) Ackley TW, McManus D, Topal JE, Cicali B, Shah S. A Valid Warning or Clinical Lore: an Evaluation of Safety Outcomes of Remdesivir in Patients with Impaired Renal Function from a Multicenter Matched Cohort. *Antimicrob Agents Chemother.* 2021 Jan 20;65(2):e02290-20.
- 2) 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.
- 3) 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.
- 4) Kiser TH, Fish DN, Aquilante CL, et al. Evaluation of sulfobutylether- $\beta$ -cyclodextrin (SBECD) accumulation and voriconazole pharmacokinetics in critically ill patients undergoing continuous renal replacement therapy. *Crit Care* 2015; 19: 32.
- 5) 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.
- 6) 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.
- 7) Pettit NN, Pisano J, Nguyen CT, Lew AK, Hazra A, Sherer R, Mullane KM. Remdesivir Use in the Setting of Severe Renal Impairment: A Theoretical Concern or Real Risk? *Clin Infect Dis.* 2021 Dec 6;73(11):e3990-e3995.
- 8) Remdesivir: Drug information. UpToDate. Navštíveno 31. 1. 2021.
- 9) 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.
- 10) Veklury (remdesivir) – zahájení hodnocení možného rizika poškození ledvin. Publikováno: 2. 10. 2021. Dostupné z: <https://www.sukl.cz/veklury-remdesivir-zahajeni-hodnoceni-mozneho-rizika>.
- 11) Veklury: Souhrn údajů o přípravku. Dostupné z: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/veklury-epar-product-information\\_cs.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/veklury-epar-product-information_cs.pdf). Navštíveno: 31. 1. 2021.
- 12) 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.
- 13) Veklury: Souhrn údajů o přípravku. Dostupné z: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/veklury-epar-product-information\\_cs.pdf](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 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.

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 desetinásobek 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](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](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/veklury-epar-product-information_cs.pdf). Navštíveno: 31. 1. 2021.

### Extrakorporální membránová oxygenace (ECMO)

Remdesivir lze podat pacientům na ECMO jen v rámci dokončení terapie, která byla započata před progresí onemocnění do tíže vyžadující ECMO. Jedná se tedy o výjimečné případy.

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.

Shrňme-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,



Česká odborná společnost klinické farmacie ČLS JEP

**Farmakoterapie COVID-19 – verze 15**, 31. 1. 2022

[www.coskf.cz](http://www.coskf.cz)

- 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, přikládáme 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](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](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](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](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 dvoj- 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](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.





## MOLNUPIRAVIR

### Dávkování

2 x 800 mg p.o., celkem 5 dní.

### Renální insuficience

Úprava dávkování není nutná.

### Hepatální insuficience

Úprava dávkování není nutná.

### Těhotenství a kojení

Použití není doporučeno (důvody: reprodukční toxicita – prokázána v animálních studiích; riziko poškození vývoje kostí a chrupavek – při použití u dětí do 18 let).

### Použití

Použití viz Stanovisko Společnosti infekčního lékařství k použití antivirotik v léčbě a postexpoziční profylaxi COVIDu-19. Aktualizováno 11. 1. 2022.

Dostupné z: <https://www.infekce.cz/DPCovid21/StanoviskoSILAntivir0122.pdf>.

### Zdroje:

- 1) Lagevrio. Souhrn údajů o přípravku. Dostupné z: <https://www.sukl.cz/informace-o-povoleni-pouzivani-neregistrovaneho-liciveho-4?highlightWords=lagevrio>. Navštíveno: 26. 1. 2022.
- 2) Molnupiravir. Drug information. UpToDate. Topic 134694 Version 8.0. Navštíveno: 26. 1. 2022.
- 3) US Food and Drug Administration (FDA). Fact sheet for healthcare providers: emergency use authorization for molnupiravir. Dostupné z: <https://www.merck.com/eua/molnupiravir-hcp-fact-sheet.pdf>. Navštíveno: 26. 1. 2022.



## BARICITINIB

Baricitinib je selektivní a reverzibilní inhibitor Janusových kináz 1 a 2 (JAK1 a JAK2). Tyto tyrozin kinázy jsou navázány na intracelulární podjednotky receptorů pro cytokiny – po vazbě ligandu na receptor zprostředkovávají fosforylaci (aktivaci) transkripčního faktoru STAT (signal transducer and activator of transcription protein). Výsledkem aktivity intracelulární signální dráhy JAK/STAT je tedy přenos signálu z buněčného povrchu do jádra a následně ovlivnění exprese určitých genů.

Poznámka:

- podání **baricitinibu** vedlo k na dávce závislé inhibici fosforylace STAT3 indukované **IL-6**,
- **tocilizumab** je humanizovaná monoklonální protilátka proti receptoru pro **IL-6**, která blokuje účinky tohoto cytokinu,
- zaměnitelnost **baricitinibu a tocilizumabu** v terapii COVID-19 vychází z farmakodynamických vlastností obou léčiv, což reflektují i aktuální doporučení pro postup u pacientů na oxygenoterapii nebo neinvazivní ventilaci.

Dalším mechanismem působení baricitinibu, který se uplatňuje u onemocnění COVID-19, je inhibice endocytózy viru.

### Dávkování

1 x 4 mg p.o., celkem až 14 dní nebo do dimise.

### Podání sondou

Přípravek Olumiant tbl flm obsahuje baricitinib ve formě filmem potažených tablet.

Výrobce se k možnosti podat přípravek sondou nevyjadřuje.

FDA uvádí následující postup při podání gastrostomií a nazogastrickou sondou:

- umístěte tabletu do vhodné nádoby,
- přidejte do nádoby vodu pokojové teploty, a to 15 ml při podání gastrostomií a 30 ml při podání nazogastrickou sondou,
- krouživými pohyby míchejte do vzniku suspenze (vzniklá suspenze nesmí obsahovat žádné velké částice, které by bránily průchodu suspenze ústím injekční stříkačky nebo sondou),
- vzniklou suspenzi natáhněte do stříkačky a ihned podejte sondou,
- poté přidejte do nádoby znovu 15 ml vody pokojové teploty, promíchejte, natáhněte do stříkačky a podejte sondou.

Za účelem usnadnění dispergace lze tablety nejprve rozdrtit.

Zdroje:

- 1) Olumiant. Souhrn údajů o přípravku. Dostupné z: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/olumiant-epar-product-information\\_cs.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/olumiant-epar-product-information_cs.pdf). Navštíveno: 21. 11. 2021.

- 2) Saber-Ayad M, Hammoudeh S, Abu-Gharbieh E, Hamoudi R, Tarazi H, Al-Tel TH, Hamid Q. Current Status of Baricitinib as a Repurposed Therapy for COVID-19. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2021 Jul 15;14(7):680. doi: 10.3390/ph14070680.
- 3) US Food and Drug Administration (FDA). Fact sheet for healthcare providers emergency use authorization (EUA) of baricitinib. Dostupné z: <https://www.fda.gov/media/143823/download>. Aktualizováno: říjen 2021

## Renální insuficience

Baricitinib je eliminován především ledvinami (jako parentní látka 69 %, celkově 75 %), a to glomerulární filtrací a aktivní sekrecí pomocí OAT3, Pgp, BCRP a MATE2-K. Dle studie Shi et al. činí renální clearance baricitinibu u zdravých dobrovolníků 200 ml/min.

Přípravek Olumiant tbl flm je registrován pro použití u pacientů s revmatoidní artritidou a atopickou dermatitidou.

Výrobce uvádí, že:

- pacientům s clearance kreatininu 30-60 ml/min je doporučeno snížit dávkování na 1 x 2 mg,
- pacientům s clearance kreatininu < 30 ml/min není baricitinib doporučeno podávat.

FDA pro použití tohoto přípravku u pacientů s COVID-19 uvádí, že:

- dospělým pacientům s eGFR 30-60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> je doporučeno snížit dávkování na 1 x 2 mg,
- dospělým pacientům s eGFR 15-30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> je doporučeno snížit dávkování na 1 x 1 mg,
- dospělým pacientům s clearance kreatininu < 15 ml/min není baricitinib doporučeno podávat.

Při hodnocení **dialyzovatelnosti** baricitinibu je třeba zohlednit tyto jeho vlastnosti:

- velikost molekuly – 371,42 Da,
- vazba na bílkoviny – 50 %,
- distribuční objem – 76 l.

Závěr ČOSKF:

U dialyzovaných pacientů je třeba postupovat individuálně.

Zdroje:

- 1) Baricitinib. DrugBank. Dostupné z: <https://go.drugbank.com/drugs/DB11817>. Navštíveno: 15. 12. 2021.
- 2) Olumiant. Souhrn údajů o přípravku. Dostupné z: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/olumiant-epar-product-information\\_cs.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/olumiant-epar-product-information_cs.pdf). Navštíveno: 21. 11. 2021.
- 3) US Food and Drug Administration (FDA). Fact sheet for healthcare providers emergency use authorization (EUA) of baricitinib. Dostupné z: <https://www.fda.gov/media/143823/download>. Aktualizováno: říjen 2021.

## Snížení počtu neutrofilů a lymfocytů

Přípravek Olumiant tbl flm je registrován pro použití u pacientů s revmatoidní artritidou a atopickou dermatitidou.



Česká odborná společnost klinické farmacie ČLS JEP

Farmakoterapie COVID-19 – verze 15, 31. 1. 2022

[www.coskf.cz](http://www.coskf.cz)

Výrobce uvádí, že:

- pacientům s abs. počtem neutrofilů  $< 1 \times 10^9/l$  nebo s abs. počtem lymfocytů  $< 0,5 \times 10^9/l$  by neměl být baricitinib podáván.

FDA pro použití tohoto přípravku u pacientů s COVID-19 uvádí, že:

- pacientům s abs. počtem neutrofilů  $< 0,5 \times 10^9/l$  nebo s abs. počtem lymfocytů  $< 0,2 \times 10^9/l$  by neměl být baricitinib podáván.

Zdroje:

- 1) Olumiant. Souhrn údajů o přípravku. Dostupné z: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/olumiant-epar-product-information\\_cs.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/olumiant-epar-product-information_cs.pdf). Navštíveno: 21. 11. 2021.
- 2) US Food and Drug Administration (FDA). Fact sheet for healthcare providers emergency use authorization (EUA) of baricitinib. Dostupné z: <https://www.fda.gov/media/143823/download>. Aktualizováno: říjen 2021.

## TOCILIZUMAB

Tocilizumab je humanizovaná monoklonální protilátka proti receptoru pro IL-6, která blokuje účinky tohoto cytokinu.

V případě nedostupnosti tocilizumabu se nabízejí dvě alternativy:

- baricitinib – perorální léčivo (viz výše),
- sarilumab – parenterální léčivo (viz níže).

### Dávkování a způsob podání

Jednorázová dávka 8 mg/kg i.v. (max. 800 mg), délka infuze 60 min.

Při dalším zhoršení klinického stavu lze zvážit podání 2. dávky (a to v odstupu alespoň 8 h po podání 1. dávky).

V ČR jsou aktuálně k dispozici tyto lékové formy léčivého přípravku:

- RoActemra 20 mg/ml, koncentrát pro infuzní roztok – určeno pro **i.v. podání**,
- RoActemra 162 mg, injekční roztok v předplněné injekční stříkačce či v předplněném peru – určeno pro **s.c. podání**.

S ohledem na opožděné dosažení  $c_{max}$  po s.c. podání tocilizumabu ( $t_{max}$  2,8 dne), nelze v indikaci COVID-19 použít s.c. aplikační cestu.

Dle výrobce není v indikaci COVID-19 doporučeno použít s.c. lékové formy tocilizumabu pro přípravu i.v. infuze.

### Renální insuficience

Výrobce uvádí, že:

- u pacientů s lehkou poruchou funkce ledvin není požadována úprava dávkování,
- mírné renální poškození (clearance kreatininu 50-79 ml/min dle Cockcroft-Gault) neovlivňovalo farmakokinetiku tocilizumabu,
- u pacientů se středně těžkou až těžkou poruchou funkce ledvin nebylo podávání přípravku studováno.

Databáze UpToDate uvádí, že:

- GFR > 30 ml/min: podávat ve standardním dávkování,
- GFR < 30 ml/min: podávání nebylo studováno.



Česká odborná společnost klinické farmacie ČLS JEP  
**Farmakoterapie COVID-19 – verze 15**, 31. 1. 2022  
[www.coskf.cz](http://www.coskf.cz)

Závěr ČOSKF:

- s ohledem na molekulovou hmotnost (148 kDa) je nepravděpodobné, že by byl tocilizumab eliminován renální cestou ve významné míře.

### Hepatální insuficience

Výrobce uvádí, že:

- u pacientů s jaterním onemocněním nebylo podávání tocilizumabu studováno.

Závěr ČOSKF:

- u pacientů s poruchou funkce jater je třeba postupovat individuálně.

### Těhotenství

Limitovaná data – podání tč. není doporučeno.

Zdroje:

- 1) Tocilizumab: Drug information. UpToDate. Topic 10208. Version 273.0. Navštíveno: 7. 12. 2021.
- 2) Roactemra. Souhrn údajů o přípravku. Dostupné z. Navštíveno: 7. 12. 2021.
- 3) COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. Dostupné z: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>. Navštíveno: 7. 12. 2021.



## SARILUMAB

Sarilumab je lidská monoklonální protilátka, která se selektivně váže na receptor pro IL-6 a blokuje účinky tohoto cytokinu.

Na rozdíl od tocilizumabu, sarilumab není uveden v doporučeném postupu SIL mezi léčivy určenými k terapii pacientů s COVID-19. Nicméně, s ohledem na v současné době problematickou dostupnost tocilizumabu, podobnou farmakodynamiku obou léčiv i závěry studie REMAP-CAP lze použití sarilumabu zvážit.

### Dávkování a způsob podání

Jednorázová dávka 400 mg i.v., délka infuze 60 min.

V ČR jsou aktuálně k dispozici tyto lékové formy léčivého přípravku, určené pro **s.c. podání**:

- KEVZARA 200 mg, injekční roztok v předplněné injekční stříkačce či v předplněném peru.

S ohledem na opožděné dosažení  $c_{max}$  po s.c. podání sarilumabu ( $t_{max}$  2-4 dny), nelze v indikaci COVID-19 použít s.c. aplikační cestu.

Nicméně, na základě studie REMAP-CAP lze v indikaci COVID-19 využít s.c. lékové formy sarilumabu pro přípravu i.v. roztoku a to takto: 400 mg sarilumabu rekonstituovat ve 100 ml FR a podat i.v. infuzí po dobu 60 min.

### Renální insuficience

Výrobce uvádí, že:

- u pacientů s mírnou až středně těžkou poruchou funkce ledvin není požadována úprava dávkování,
- u pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin nebylo podávání přípravku studováno.

Databáze Uptodate uvádí, že:

- GFR > 30 ml/min: podávat ve standardním dávkování,
- GFR < 30 ml/min: podávání nebylo studováno.

### Hepatální insuficience

Výrobce uvádí, že:

- u pacientů s jaterním onemocněním nebylo podávání tocilizumabu studováno.

Závěr ČOSKF:

- u pacientů s poruchou funkce jater je třeba postupovat individuálně.



Česká odborná společnost klinické farmacie ČLS JEP  
Farmakoterapie COVID-19 – verze 15, 31. 1. 2022  
[www.coskf.cz](http://www.coskf.cz)

**CAVE**, zahájení léčby přípravkem Kevzara se nedoporučuje u pacientů:

- s abs. počtem neutrofilů  $< 2 \times 10^9/l$ ,
- s počtem trombocytů  $< 150 \times 10^3/\mu l$ .

Zdroje:

- 1) The REMAP-CAP Investigators, Derde LPG. Effectiveness of tocilizumab, sarilumab, and anakinra for critically ill patients with COVID-19: the REMAP-CAP COVID-19 immune modulation therapy domain randomized clinical trial. doi: <https://doi.org/10.1101/2021.06.18.21259133>. Dostupné z: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.06.18.21259133v2>.
- 2) Sarilumab. Drug information. Uptodate. Topic 113315. Version 96.0. Navštíveno: 7. 12. 2021.
- 3) Kevzara. Souhrn údajů o přípravku. Dostupné z: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kevozara-epar-product-information\\_cs.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kevozara-epar-product-information_cs.pdf). Navštíveno: 6. 12. 2021.
- 4) COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. Dostupné z: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>. Navštíveno: 7. 12. 2021.





## ANAKINRA

Anakinra je antagonistu humánního receptoru pro IL-1.

### On-label indikace

COVID-19 – pacienti s pneumonií na oxygenoterapii (nízký nebo vysoký průtok kyslíku), s rizikem progresu do závažného respiračního selhání stanoveného podle koncentrace solubilního receptoru pro plasminogen urokinázového typu (suPAR)  $\geq 6$  ng/ml.

Účinnost u pacientů na NIV, UPV a ECMO nebyla stanovena – použití proto t.č. není doporučeno.

### Dávkování a způsob podání

1 x 100 mg s.c., celkem 10 dní.

V ČR je k dispozici léčivý přípravek určený pro **s.c. podání**:

- KINERET 100 MG, injekční roztok v předplněné injekční stříkačce.

### Renální insuficience

Výrobce uvádí, že:

- u pacientů s clearance kreatininu  $\geq 30$  ml/min není nutná úprava dávkování,
- u pacientů s clearance kreatininu  $< 30$  ml/min nebo s ESRD (vč. dialyzovaných) podávání dávky 100 mg každý druhý den.

### Hepatální insuficience

Výrobce uvádí, že:

- u pacientů se středně závažnou poruchou funkce jater (Child-Pughova klasifikace B) není nutná úprava dávkování,
- u pacientů s vážnou poruchou funkce jater by měla být anakinra používána s opatrností (nebylo studováno).

Pozn. V klinických studiích u pacientů s revmatoidní artritidou či Stillovou chorobou bylo pozorováno přechodné zvýšení jaterních enzymů (konkomitantně podáván i metotrexát).

### Nežádoucí účinky

Neutropenie, zvýšené hodnoty jaterních enzymů, vyrážka, reakce v místě vpichu.

V léčbě anakinrou je možné u COVID-19 pokračovat i v případě, že se objeví infekce.

Pozn. Lék nebyl spojen se zvýšeným rizikem nežádoucích účinků nebo sekundárních infekcí ve srovnání s kohortou standardní péče).

### **Snížení počtu neutrofilů:**

Výrobce uvádí, že:

- u pacientů s abs. počtem neutrofilů  $< 1,5 \times 10^9/l$  by léčba anakinrou neměla být zahájována.

Pozn. V klinické studii u pacientů s COVID-19 byl výskyt neutropenie hlášen u 3 % pacientů léčených anakinrou (mírná nebo střední závažnost) a u 0,5 % pacientů, kterým bylo podáváno placebo.

### **Lékové interakce**

V případě chronického zánětu: Tvorba enzymů cytochromu P450 je při chronickém zánětu potlačena zvýšenými hladinami cytokinů (např. IL-1). Proto lze očekávat, že by antagonist receptoru IL-1, např. anakinra, mohl během léčby normalizovat tvorbu enzymů CYP450. To by bylo klinicky relevantní pro substráty CYP450 s úzkým terapeutickým indexem (warfarin, fenytoin ad.) – management souběžné terapie těmito léčivými možno konzultovat s klinickým farmaceutem.

V případě akutního zánětu: Nerelevantní.

### **Těhotenství**

Výrobce z bezpečnostních důvodů nedoporučuje podávat anakinru těhotným ženám (limitovaná data).

### **Kojení**

Výrobce uvádí, že kojení má být během léčby anakinrou přerušeno.

Nicméně, dle The American College of Rheumatology lze použití anakinry u těhotných žen zvážit, protože lze předpokládat, že s ohledem na velkou molekulovou hmotnost léčiva bude přestup do mateřského mléka a případné vstřebání anakinry z trávicího traktu kojence minimální.

Zdroje:

- 1) Anakinra: Drug information. UpToDate. Topic 9246. Version 212.0. Navštíveno: 4. 1. 2022.
- 2) Kineret, Souhrn údajů o přípravku. Dostupné z: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kineret-epar-product-information\\_cs.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kineret-epar-product-information_cs.pdf). Navštíveno: 4. 1. 2022.
- 3) Kyriazopoulou E, Huet T, Cavalli G, Gori A, Kyprianou M, Pickkers P, Eugen-Olsen J, Clerici M, Veas F, Chatellier G, Kaplanski G, Netea MG, Pontali E, Gattorno M, Cauchois R, Kooistra E, Kox M, Bandera A, Beaussier H, Mangioni D, Dagna L, van der Meer JWM, Giamarellos-Bourboulis EJ, Hayem G; International Collaborative Group for Anakinra in COVID-19. Effect of anakinra on mortality in patients with COVID-19: a systematic review and patient-level meta-analysis. Lancet Rheumatol. 2021 Oct;3(10):e690-e697. doi: 10.1016/S2665-9913(21)00216-2. Epub 2021 Aug 9. PMID: 34396156; PMCID: PMC8352496.



Česká odborná společnost klinické farmacie ČLS JEP

**Farmakoterapie COVID-19 – verze 15**, 31. 1. 2022

[www.coskf.cz](http://www.coskf.cz)

- 4) Kyriazopoulou E, Poulakou G, Milionis H, Metallidis S, Adamis G, Tsiakos K, Fragkou A, Rapti A, Damoulari C, Fantoni M, Kalomenidis I, Chrysos G, Angheben A, Kainis I, Alexiou Z, Castelli F, Serino FS, Tsilika M, Bakakos P, Nicastrì E, Tzavara V, Kostis E, Dagna L, Koufargyris P, Dimakou K, Savvanis S, Tzatzagou G, Chini M, Cavalli G, Bassetti M, Katrini K, Kotsis V, Tsoukalas G, Selmi C, Bliziotis I, Samarkos M, Doumas M, Ktena S, Masgala A, Papanikolaou I, Kosmidou M, Myrodiá DM, Argyraki A, Cardellino CS, Koliakou K, Katsigianni EI, Rapti V, Giannitsioti E, Cingolani A, Micha S, Akinosoglou K, Liatsis-Douvitsas O, Symbardi S, Gatselis N, Mouktaroudi M, Ippolito G, Florou E, Kotsaki A, Netea MG, Eugen-Olsen J, Kyprianou M, Panagopoulos P, Dalekos GN, Giamarellos-Bourboulis EJ. Early treatment of COVID-19 with anakinra guided by soluble urokinase plasminogen receptor plasma levels: a double-blind, randomized controlled phase 3 trial. *Nat Med.* 2021 Oct;27(10):1752-1760. doi: 10.1038/s41591-021-01499-z. Epub 2021 Sep 3. Erratum in: *Nat Med.* 2021 Oct 8;; PMID: 34480127; PMCID: PMC8516650.
- 5) EMA doporučila rozšíření registrace anakinry pro léčbu dospělých s covid-19. Dostupné z: <https://www.sukl.cz/sukl/ema-doporucila-rozsireni-registrace-anakinry-pro-lecbu>. Navštíveno: 4. 1. 2022.
- 6) Sammaritano LR, Bermas BL, Chakravarty EE, Chambers C, Clowse MEB, Lockshin MD, Marder W, Guyatt G, Branch DW, Buyon J, Christopher-Stine L, Crow-Hercher R, Cush J, Druzin M, Kavanaugh A, Laskin CA, Plante L, Salmon J, Simard J, Somers EC, Steen V, Tedeschi SK, Vinet E, White CW, Yazdany J, Barbhuiya M, Bettendorf B, Eudy A, Jayatilleke A, Shah AA, Sullivan N, Tarter LL, Birru Talabi M, Turgunbaev M, Turner A, D'Anci KE. 2020 American College of Rheumatology Guideline for the Management of Reproductive Health in Rheumatic and Musculoskeletal Diseases. *Arthritis Rheumatol.* 2020 Apr;72(4):529-556. doi: 10.1002/art.41191. Epub 2020 Feb 23. PMID: 32090480.



Česká odborná společnost klinické farmacie ČLS JEP  
**Farmakoterapie COVID-19 – verze 15**, 31. 1. 2022  
[www.coskf.cz](http://www.coskf.cz)

## MONOKLONÁLNÍ PROTILÁTKY

Bamlanivimab  
Etesevimab  
Casirivimab  
Imdevimab  
Regdanvimab

### Použití

Použití viz Mezioborové stanovisko k použití monoklonálních protilátek v léčbě a postexpoziční profylaxi COVIDu-19. Aktualizováno 4. 1. 2022.  
Dostupné z: <https://www.infekce.cz/Covid2019/MezioboroveMAB0122.pdf>.

## 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 ovlivnit plazmatické koncentrace a efekty některých souběžně podávaných léčiv (např. midazolamu, quetiapinu, 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) 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](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

### Dávkování

Přístup k dávkování se stále vyvíjí. Zdá se, že s používáním specifické (zejm. protizánětlivé) farmakoterapie se snižuje počet trombotických komplikací COVID-19. Studie publikované v roce 2021, které zařadily pacienty léčené účinnou terapií (např. kortikosteroidy), podporují profylaktickou intenzitu antikoagulace – a to i u pacientů v intenzivní péči.

### Monitorování účinnosti

S ohledem na dříve popsany výskyt rezistence k heparinu (LMWH i UFH) u pacientů s COVID-19 v intenzivní péči je při těžším průběhu onemocnění vhodné monitorovat aktivitu a-Xa (cíl: 0,2-0,5 IU/ml).

Zdroje:

- 1) Cuker, A, Peyvandi, F. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Hypercoagulability. UpToDate. Aktualizováno: 11. 11. 2021.
- 2) 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.