

Farmakoterápiás lehetőségek SARS-CoV-2-fertőzés/COVID-19- betegség esetén

Fábián Ákos dr. ■ László István dr. ■ Juhász Marianna dr.
Berhész Mariann dr. ■ Végh Tamás dr. ■ Koszta György dr.
Molnár Csilla dr. ■ Fülesdi Béla dr.

Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Klinikai Központ,
Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Klinika, Debrecen

Jelenleg a COVID-19 kezelésére bizonyítottan hatékony terápia nem áll rendelkezésre. Az alábbiakban a teljesség igénye nélkül az ilyen vonatkozásban leginkább vizsgált gyógyszerek kerülnek bemutatásra. A felsorolt terápiás lehetőségek mindegyike kísérletinek tekintendő ebben a fázisban. Tekintettel a járvány súlyos népegészségügyi hatásaira, illetve az intenzív osztályon kezelt COVID-19-betegek potenciálisan fatális kimenetelére, 'off-label' alkalmazásuk mégis megfontolandó.

Orv Hetil. 2020; 161(17): 685–688.

Kulcsszavak: COVID-19, kezelés, gyógyszer

Pharmacological options in treating SARS-CoV-2 infection/COVID-19

There is currently no proven effective therapy for COVID-19. Here we discuss the drugs most investigated for the treatment of the disease. All the listed therapies are experimental at this stage. However, due to the severe healthcare effects of the pandemic and the potentially fatal outcome of COVID-19 patients treated in the intensive care units, their off-label use should none-the-less be considered.

Keywords: COVID-19, treatment, drugs

Fábián Á, László I, Juhász M, Berhész M, Végh T, Koszta Gy, Molnár Cs, Fülesdi B. [Pharmacological options in treating SARS-CoV-2 infection/COVID-19]. Orv Hetil. 2020; 161(17): 685–688.

(Beérkezett: 2020. március 27.; elfogadva: 2020. március 30.)

Rövidítések

ACEI = (angiotensin-converting-enzyme inhibitor) angiotenzinkonvertálóenzim-gátló; ARB = angiotenzinreceptor-blokkoló; ARDS = (acute respiratory distress syndrome) heveny légzési distressz szindróma; CoV = (coronavirus) koronavírus; COVID-19 = (coronavirus disease 2019) koronavírus-betegség 2019; CRP = C-reaktív protein; CT = (computed tomography) számítógépes tomográfia; HIV = (human immunodeficiency virus) emberi immunhiányt előidéző vírus; IL6 = interleukin-6; IVIg = intravénás immunglobulin; JAK-STAT = (Janus kinase-signal transducer and activator of transcription) Janus-kináz-inhibitor-jelátviteli és transzkripció aktivátor; MERS = (Middle East respiratory syndrome) közel-keleti légzési szindróma; MERS-CoV = (Middle East respiratory syndrome-related coronavirus) MERS-koronavírus; NSAID =

(nonsteroidal antiinflammatory drug) nemszteroid gyulladáscsökkentő gyógyszer; pH = pondus hydrogenii; RNS = ribonukleinsav; SARS = (severe acute respiratory syndrome) súlyos heveny légzési szindróma; SARS-CoV-2 = (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) SARS-koronavírus-2; USA = (United States of America) Amerikai Egyesült Államok

A SARS-CoV-2 koronavírus fertőzése által okozott járvány 2019. decemberi kitörése óta világszerte nagy erővel kutatják a lehetséges gyógymódokat. Mivel egy eddig ismeretlen kórokozóról van szó, a célzott gyógyszerfejlesztés még gyerekcipőben jár. Ennek megfelelően az első körben a már ismert antivirális hatású, illetve más

RNS-vírusok (influenza, Ebola, SARS-CoV, MERS-CoV) kezelésére kifejlesztett gyógyszerekkel kezdték el kiegészíteni a betegek szupportív terápiáját.

A rendelkezésre álló irodalmi adatok áttanulmányozásával összegyűjtöttük azokat a gyógyszereket, amelyekkel 2019. december közepétől 2020. március közepéig terápiás próbálkozások történtek a COVID-19-betegek gyógyítására a világon. A jelen ismereteink alapján leginkább javasolható gyógyszerek **zöld** színben kerültek feltüntetésre – az újabb klinikai tanulmányok eredményeinek függvényében ez az ajánlás módosulhat.

Remdesivir

- Egyéni méltányosság alapján igényelhető a gyártótól, nálunk nem elérhető. A nagy érdeklődés miatt a gyártó átmenetileg globálisan is felfüggesztette az elérhetőséget [1].
- Nukleotidanalóg, eredetileg az Ebola ellen fejlesztették ki; szövettanilag és egerekben hatékony a SARS és a MERS ellen [2].
- Csökkenti a vírusürítést, valamint javít a légzésfunkción és a tüdőpatológián MERS-CoV-fertőzött egerekben [3].
- COVID esetén több 3. fázisú klinikai tanulmány van folyamatban az USA-ban [4–6].

Lopinavir/ritonavir (400 mg/100 mg, 2 × 2 tabletta *per os*)

- Proteázgátló HIV-ellenes készítmény, amely súlyos majomjában hatékony a MERS ellen (az infekció utáni 36 órás mortalitás 67%-ról 0%-ra csökkent a kezelés hatására) [7].
- SARS-betegekben alkalmazva a hypoxaemia 22,5%-ról 2,4%-ra, a mortalitás 6,3%-ról 0%-ra csökkent (történelmi kontroll- vs. kezelési csoport) [8].
- A legújabb kínai tanulmány alapján (199 beteg) az alkalmazásával a klinikai javulás 1 nappal korábban történt (15 vs. 16 nap), a mortalitás valamivel kisebb volt (19,2% vs. 25%), de egyiknél sem volt statisztikailag szignifikáns a különbség. A kezelést kapóknál ritkább volt az ARDS (12,6% vs. 27%), és átlagban rövidebb időt töltöttek az intenzív osztályon (9 vs. 11 nap), bár ezek nem voltak kimeneteli végpontok. A tápcsatornai mellékhatások gyakoribbak voltak a lopinavir/ritonavirral kezelt csoportban [9].
- Rutinszerű adása COVID-betegeknek a 'Surviving Sepsis Campaign' szakmai ajánlása alapján nem javasolt [10].

Klorokin – Delagil (2 × 500 mg *per os*). A hidroxiklorokinak kevesebb a mellékhatása.

- Immunomodulátor, amely szabályozza a citokinfelezadulást. Emellett a lizoszomális pH növelésével gátolja a vírus-sejt-kapcsolódást [11, 12].
- SARS ellen *in vitro* hatékony [13].
- Kínából eddig egy tanulmányt közöltek COVID-19-re [14]. Ez alapján több mint 100 beteg klorokinkezelése

kapcsán javultak a képkötő leletek, gyorsabb volt a negatívba történő seroconversio, és rövidült a gyógyulási idő a hagyományos kezeléshez viszonyítva. Sajnos egyelőre az összes eredményt tudományos folyóiratban még nem közölték le.

- Mellékhatások: retinopathia, cardiomyopathia, hosszú-QT-szindróma. Szív- és vesebetegség esetén fokozott figyelmet igényel az alkalmazása.

Azitromicin hozzáadása klorokinterápia mellé egy kis esetszámú (36 beteg) francia tanulmányban jelentősen javította a gyógyulás arányát [15]. A kezelés megkezdésétől számított 6. napon a hagyományos kezelést kapó betegek 12,5%-ánál nem lehetett kimutatni a vírus-RNS-t, míg hidroxiklorokin 57,1%-ra, hidroxiklorokin és azitromicin együttes alkalmazásával 100%-ra nőtt ez az arány.

A COVID-19-betegek egy alcsoportja fulmináns citokinviharban és következményes többszervi elégtelenségben hal meg [16]. A citokinviharra utaló laboreltérések: emelkedő CRP-, szérumeritritin- és -IL6-szint, lympho/thrombocytopenia [17]. A betegek ezen alcsoportjában a fentiekén kívül még a következő gyógyszeres kezelések merülnek fel.

Tocilizumab – RoActemra (8 mg/ttkg, max. 4×)

- IL6-inhibitor, a citokinvihart csökkenti, az első klinikai tanulmányok már megkezdődtek vele [16].

Baricitinib – Olumiant (1 × 4 mg)

- NAK-inhibitor, a klatrinmediált endocytosist gátolja, ezáltal csökkenti a virális infekciót.
- JAK-STAT-inhibitor, így csökkenti a citokinviharra adott gyulladási választ.
- Mesterséges intelligencia szűrte ki hatásprofil alapján; klinikai alkalmazásról eddig nincs adat, azonban Magyarországon is elérhető [18].

Intravénás immunglobulin (IVIg), gyógyultakból 'poolozott' plazma

- Nagyrészt teoretikus megfontolások alapján merül fel az alkalmazása, de ilyen indikációban gyakorlatilag nem áll rendelkezésre klinikai adat [19, 20]. IVIg alkalmazásával 3 beteg esetén értek el kedvező eredményeket. Az IVIg elindítását követően 1–2 napon belül leláztalanodtak, légzési panaszai enyhültek, és CT-képük is javult. Ugyanakkor megjegyzendő, hogy mindhárom beteg fiatalabb volt 60 évesnél, és egyikük sem szorult gépi légzéztámogatásra, így kérdéses, hogy egy rosszabb prognózisú populációban mennyire reprodukálhatók ezek az eredmények.

Végezetül kitérünk néhány, nem célzottan a COVID-19 kezelésére használt gyógyszerre is, amelyeknek az alkalmazásával kapcsolatban az elmúlt hetekben kérdések merültek fel.

Kortikoszteroidok

Vírusos pneumoniában/ARDS-ben rutinszerű alkalmazásuk ellenjavalt, csakis szепtikus sokk kezelésére indokolt hidrokortizon adása [21]. A jelen járványról még nincsenek adatok, de a MERS-járványban a szteroidot kapó betegek nagyobb valószínűséggel szorultak gépi légzéstámogatásra, vazopresszor-terápiára és veseptöltő kezelésre. Az influenzával szerzett tapasztalatok is azt mutatják, hogy szteroidterápia mellett nő az intenzív osztályos kezelés hossza, és gyakoribbak a bakteriális és gombás felülfertőzések.

Angiotenzinkonvertálóenzim-inhibitorok (ACEI) és angiotenzinreceptor-blokkolók (ARB)

Mivel a SARS-CoV-2 részben az angiotenzinkonvertáló enzim-2 (ACE2) segítségével kapcsolódik a gazdasejt-hez, felmerült, hogy az ezen gyógyszerek által kiváltott fokozott ACE2-expresszió rontja a kimenetelt COVID-19 esetén [22]. Jelenleg nincs meggyőző klinikai adat arra vonatkozóan, hogy ACEI vagy ARB alkalmazása COVID-19 esetén rontana a kimenetelen, ahogy a biztonságos alkalmazást alátámasztó tanulmányok sem állnak rendelkezésre [23]. Ennek a hatástani csoportnak az elrendelése az eddigi irányelvek szerint történjen; profilaktikus lecserélésük nem javasolt, mivel az fokozhatja a cardiovascularis mortalitást [24].

Ibuprofén (NSAID-ok)

Felmerült, hogy az ibuprofén fokozza az ACE2 expresszióját, és ezáltal rontja a kimenetelt COVID-19 esetén, és elnyújtja a vírusürítés időtartamát is [22, 25]. Jelenleg nincs meggyőző klinikai adat arra vonatkozóan, hogy az ibuprofén alkalmazása COVID-19 esetén rontana a kimenetelen, ahogy a biztonságos alkalmazást alátámasztó tanulmányok sem állnak rendelkezésre [26].

COVID-19-betegek esetén lázcsillapításra a paracetamol az elsőként választandó készítmény [10]. Amennyiben indokolt, másodvonalban ibuprofén adható [26].

Összességében elmondható, hogy bár vannak reménykeltő eredmények, a célzott terápiával szerzett klinikai tapasztalatok még korlátozottak. Eddig inkább az enyhébb tüneteket mutató betegekben értek el terápiás sikereket, a súlyosabb, ARDS miatt lélegeztetett betegeknel még várat magára az áttörés. Ugyanakkor jelenleg is számos klinikai tanulmány zajlik, amelyek eredményei még idén várhatók, s ezek újabb értékes adatokat szolgáltathatnak a vírus elleni küzdelemhez. Egyúttal bizakodhatunk, hogy terápiás eszköztárunk a világszerte zajló kutatásoknak köszönhetően rövidesen célzott ágensekkel és hatékony vakcinákkal fog bővülni.

Anyagi támogatás: A közlemény megírása anyagi támogatásban nem részesült.

Szerzői munkamegosztás: F. Á.: A kézirat elkészítése, szerkesztése. L.I., J. M., B. M., V. T., K. Gy., M.Cs.: A kézirat szerkesztése. F. B.: A közlemény szerkesztése, bírálata. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekltségek: A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

Irodalom

- [1] Centers for Disease Control and Prevention. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). CDC, Atlanta, GA, 2020 March 21. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/therapeutic-options.html>.
- [2] Agostini ML, Andres EL, Sims AC, et al. Coronavirus susceptibility to the antiviral remdesivir (GS-5734) is mediated by the viral polymerase and the proofreading exonuclease. *mBio* 2018; 9: e00221-18. Doi: 10.1128/mBio.00221-18.
- [3] Sheahan TP, Sims AC, Leist SR, et al. Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV. *Nat Commun*. 2020; 11: 222.
- [4] National Institutes of Health, National Library of Medicine. Adaptive COVID-19 Treatment Trial (ACTT). NIH, Bethesda, MD, 2020 March 27. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04280705>.
- [5] National Institutes of Health, National Library of Medicine. Study to evaluate the safety and antiviral activity of remdesivir (GS-5734TM) in participants with moderate coronavirus disease (COVID-19) compared to standard of care treatment. NIH, Bethesda, MD, 2020 March 26. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04292730>.
- [6] National Institutes of Health, National Library of Medicine. Study to evaluate the safety and antiviral activity of remdesivir (GS-5734TM) in participants with severe coronavirus disease (COVID-19). NIH, Bethesda, MD, 2020 March 26. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04292899>.
- [7] Chan JF, Yao Y, Yeung ML, et al. Treatment with lopinavir/ritonavir or interferon-β1b improves outcome of MERS-CoV infection in a nonhuman primate model of common marmoset. *J Infect Dis*. 2015; 212: 1904–1913.
- [8] Chu CM, Cheng VC, Hung IF, et al. Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings. *Thorax* 2004; 59: 252–256.
- [9] Cao B, Wang Y, Wen D, et al. A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 Mar 18. Doi: 10.1056/NEJMoa2001282. [Epub ahead of print]
- [10] Surviving Sepsis Campaign. COVID-19 Guidelines. SSC, Mount Prospect, IL, 2020 March 20. Available from: <https://sccm.org/SurvivingSepsisCampaign/Guidelines/COVID-19>.
- [11] Cortegiani A, Ingoglia G, Ippolito M, et al. A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19. *J Crit Care* 2020 Mar 10. Doi: 10.1016/j.jcrc.2020.03.005. [Epub ahead of print]
- [12] Colson P, Rolain JM, Lagier JC, et al. Chloroquine and hydroxychloroquine as available weapons to fight COVID-19. *Int J Antimicrob Agents* 2020 Mar 4: 105932. Doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105932. [Epub ahead of print]
- [13] Wang M, Cao R, Zhang L, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) *in vitro*. *Cell Res*. 2020; 30: 269–271.
- [14] Gao J, Tian Z, Yang X. Breakthrough: chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *Biosci Trends* 2020; 14: 72–73.

- [15] Gautret P, Lagier JC, Parola P, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents* 2020 Mar 17. Doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949. [Epub ahead of print]
- [16] Mehta P, McAuley DF, Brown M, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet* 2020; 395: 1033–1034.
- [17] Ruan Q, Yang K, Wang W, et al. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med*. 2020 Mar 3. Doi: 10.1007/s00134-020-05991-x. [Epub ahead of print]
- [18] Stebbing J, Phelan A, Griffin I, et al. COVID-19: combining antiviral and anti-inflammatory treatments. *Lancet Infect Dis*. 2020 Feb 27. Doi: 10.1016/S1473-3099(20)30132-8. [Epub ahead of print]
- [19] Casadevall A, Pirofski L. The convalescent sera option for containing COVID-19. *J Clin Invest*. 2020 Mar 13. Doi: 10.1172/JCI138003. [Epub ahead of print]
- [20] Cao W, Liu X, Bai T, et al. High-dose intravenous immunoglobulin as a therapeutic option for deteriorating patients with coronavirus disease 2019. *Open Forum Infect Dis*. 2020 Mar 21. Available from: <https://doi.org/10.1093/ofid/ofaa102>.
- [21] Russell CD, Millar JE, Baillie JK. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. *Lancet* 2020; 395: 473–475.
- [22] Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *Lancet Respir Med*. 2020 Mar 11. Doi: 10.1016/S2213-2600(20)30116-8. [Epub ahead of print]
- [23] European Society of Cardiology. Position Statement of the ESC Council on hypertension on ACE-inhibitors and angiotensin receptor antagonists. ESC, Sophia Antipolis, 2020 March 13. Available from: [https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-\(CHT\)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang.html](https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-(CHT)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang.html).
- [24] Kuster GM, Pfister O, Burkard T, et al. SARS-CoV2: should inhibitors of the renin-angiotensin system be withdrawn in patients with COVID-19? *Eur Heart J*. 2020 Mar 20. Doi: 10.1093/eurheartj/ehaa235. [Epub ahead of print]
- [25] Day M. Covid-19: ibuprofen should not be used for managing symptoms, say doctors and scientists. *BMJ* 2020; 368: m1086. Doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.m1086> (Published 17 March 2020).
- [26] European Medicines Agency. EMA gives advice on the use of non-steroidal anti-inflammatories for COVID-19. EMA, Amsterdam, 2020 March 18. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-gives-advice-use-non-steroidal-anti-inflammatories-covid-19.html>.

(Fábián Ákos dr.,
Debrecen, Nagyerdei krt. 98., 4032
 e-mail: fabian.akos@med.unideb.hu)