

**Leki rekomendowane w leczeniu COVID-19 z uwzględnieniem sytuacji
klinicznej pacjenta.**

mgr farm. Katarzyna Wilk-Pudlik

Praca pogładowa w ramach specjalizacji z farmacji klinicznej

Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

Kierownik specjalizacji: dr farm. Leszek Spandel

STRESZCZENIE

Szybko rozwijająca się pandemia COVID-19 wywarła ogromną presję na środowisko naukowe w związku z opracowaniem skutecznych leków oraz strategii leczenia. Pod uwagę brano już zarejestrowane leki o innym przeznaczeniu (tocilizumab, anakinra, baricytynib) jak również nowe cząsteczki (molnupiravir, remdesivir). Opierając się na wczesnych przesłankach opracowano strategię leczenia biorąc pod uwagę stan kliniczny pacjentów.

SŁOWA KLUCZOWE: pandemia, COVID-19, SARS-COV-2, leczenie, lek przeciwwirusowy

WYKAZ SKRÓTÓW:

SARS-COV-2 -koronawirus zespołu ostrej niewydolności oddechowej 2 (Severe Acute Respiratory Syndrom Coronavirus-2);

COVID-19 - choroba spowodowana przez SARS-COV-2 (coronavirus disease);

SARS-COV - koronawirus zespołu ostrej niewydolności oddechowej (Severe Acute Respiratory Syndrom Coronavirus);

MERS - bliskowschodni zespół niewydolności oddechowej (Middle East respiratory syndrom);

ACE2 - konwertaza angiotensyny 2 (angiotensin converting enzyme 2);

RNA - kwas rybonukleinowy (ribonucleic acid);

SpO₂ - wysycenie tlenem hemoglobiny krwi tętniczej mierzone za pomocą pulsoksymetru;

NHC - N- hydroksycytydyna;

AlAT - aminotransferaza alaninowa;

eGFR - oszacowane przesączanie kłębuszkowe (estimated glomerular filtration rate);

ARDS - zespół ostrej niewydolności oddechowej (acute respiratory distress syndrome);

CRP - białko C-reaktywne;

WSTĘP

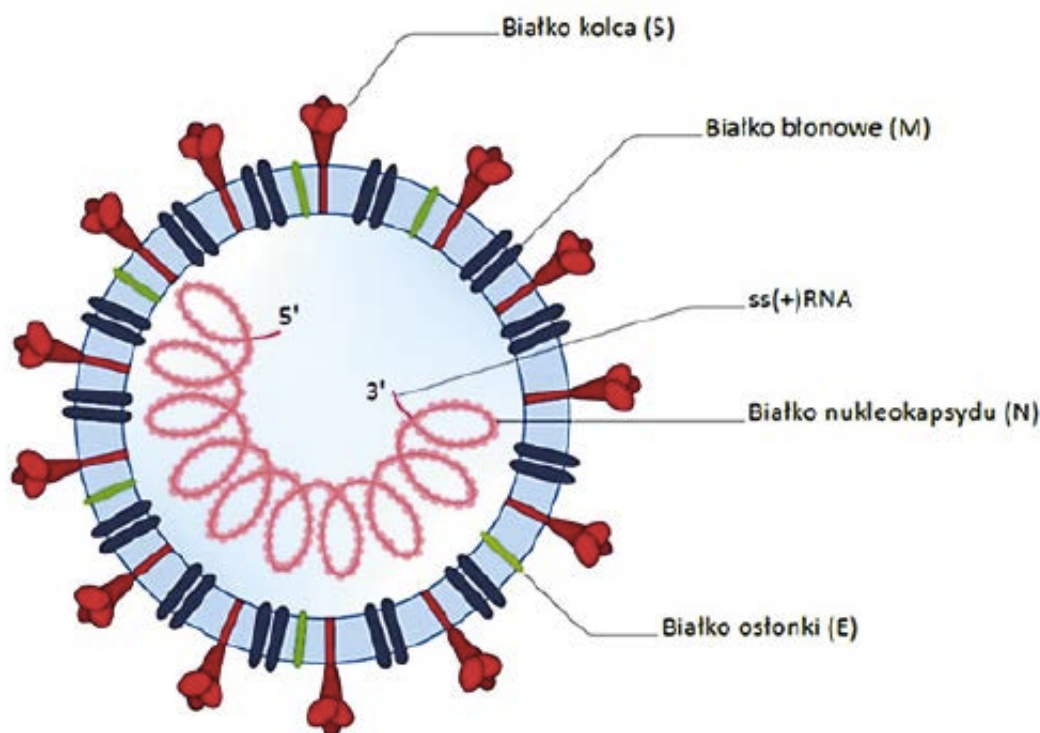
Pierwszy raz koronawirusa zespołu ostrej niewydolności oddechowej 2 (SARS-COV-2, Severe Acute Respiratory Syndrom Coronavirus-2) wykryto w Chinach w grudniu 2019 roku. Ze względu na szybkość rozprzestrzeniania się (udział międzynarodowego transportu lotniczego i morskiego) 11 marca WHO ogłosiła

pandemię COVID-19 - choroby wywołanej przez wirusa SARS-COV-2 [4,8]. Do dnia 15 kwietnia 2022 odnotowano 502 miliony potwierdzonych przypadków COVID-19, z czego 6,2 miliona zakończyło się zgonem [4]. Szybkość rozwoju pandemii oraz jej nieprzewidywalność spowodowała pilną potrzebę opracowania skutecznych strategii leczenia.

BUDOWA

SARS-COV-2 należy do linii β - koronawirusów 2B [1,2,3]. Podobnie jak pozostałe koronawirusy jest wirusem otoczkowym. Jego genom składa się z jednoniciowego RNA o dodatniej polarności [1,2,3,8]. Badania wykazały 79,6% identyczność genetyczną z SARS-COV i 50% z MERS - co tłumaczy podobne objawy zachorowania i próby leczenia [1,3,5]. Genom wirusa koduje 4 główne białka strukturalne: nukleokapsydu (N), błonowe (M), osłonki (E) oraz powierzchniowe (białka kolca, S) - [1,2,3].

Rycina 1. Budowa wirusa SARS-COV-2 [1]



Białka M, E i S tworzą otoczkę wirusa. Białka kolca (S) odpowiadają za wiązanie cząstek wirusa do receptorów na błonie komórkowej gospodarza [1,2,3]. Zbudowane są z dwóch podjednostek:

- S1 - odpowiedzialnej za wiązanie do receptora (dzięki domenie RBD),
- S2 - pozwalającej na fuzję osłonki wirusa z błoną komórkowa gospodarza [1,2].

Docelowym receptorem dla wirusa SARS-COV-2 jest enzym konwertazy angiotensyny typu 2 (angiotensin-converting enzyme 2, ACE2), który w znacznych ilościach występuje w tkance płucnej, nabłonku górnych dróg oddechowych, przewodzie pokarmowym, nerkach, sercu, śródbłonku naczyń tętniczych i żylnych oraz na erytrocytach [2,3,5].

PATOGENEZA I OBJAWY

Do zakażenia wirusem SARS-COV-2 dochodzi najczęściej drogą kropelkowo-powietrzną. Wirus w postaci bioaerozolu uwalniany jest podczas kaszlu lub kichania. Możliwe jest również zakażenie po kontakcie błon śluzowych z zanieczyszczonymi powierzchniami. Wirus w formie zakaźnej może na nich przetrwać nawet kilka godzin [3,5].

Najczęściej chorzy na Covid-19 przechodzą zakażenie bezobjawowo lub występują u nich objawy grypopodobne. Do najczęściej zgłaszanych objawów należały: duszność, kaszel, gorączka, zmęczenie, ból głowy, bóle mięśni. Na początku pandemii część chorych zgłaszała zaburzenia węchu i smaku [3,5]. W miarę rozwoju pandemii i powstawania nowych wariantów wirusa, okres inkubacji choroby wynoszący wcześniej 4-5 dni, skrócił się do 3 dni (wariant Omicron), a choroba ma łagodniejszy przebieg [5].

Jednak w dalszym ciągu u niektórych pacjentów może rozwinąć się ciężka postać choroby z niewydolnością oddechową oraz zmianami zapalnymi w płucach. U 5% chorujących rozwija się wstrząs septyczny i niewydolność wielonarządowa, co może prowadzić do zgonu [5,7]. Obok nowopowstających wariantów wirusa, mają na to wpływ: sprawność układu odpornościowego, wielochorobowość a także wydolność systemu opieki zdrowotnej.

Zgodnie z zaleceniami Polskiego Towarzystwa Epidemiologów i Lekarzy Chorób zakaźnych z dnia 23 lutego 2022 roku przebieg Covid-19 można podzielić na 4 stadia biorąc pod uwagę stan kliniczny pacjenta oraz wyniki badań laboratoryjnych [5]. Ma to szczególne znaczenie przy wyborze postępowania terapeutycznego.

STADIUM 1

Chorzy na Covid-19 w stadium 1 najczęściej są bezobjawowi lub ich objawy są łagodne. Chorzy nie wymagają hospitalizacji. Jednym z głównych parametrów branych pod uwagę w przebiegu COVID-19 jest wysycenie tlenem hemoglobiny krwi tętniczej przy oddychaniu powietrzem atmosferycznym (SpO₂). W przypadku chorych w tym stadium powinno ono wynosić $\geq 94\%$ [5]. Najczęstszymi objawami dominującego w tej chwili (kwiecień 2022) wariantu Omicron są:

- kaszel,
- zatkany nos, katar,
- kichanie,
- ból głowy, ból gardła,
- zmęczenie,
- gorączka,
- duszność,
- ból mięśni,
- zapalenie spojówek,
- jadłowstręt
- nudności, wymioty, biegunka.

Szczególne uwagę należy zwrócić na osoby starsze, u których objawy ze strony układu oddechowego mogą być poprzedzone wahaniami temperatury ciała, majaczeniem i upadkami.

W tym stadium choroby stosuje się zazwyczaj leki wspomagające: przeciwgorączkowe, przeciwkaszlowe, budesonid wziewny (dawka: 2x dziennie 800 μ g). Zalecane jest odpowiednie nawodnienie i odpoczynek. Nie stosuje się rutynowo leków przeciwwirusowych.

Należy wziąć pod uwagę kryteria ryzyka rozwoju ciężkiej postaci choroby:

- Wiek > 60 lat,
- Otyłość, cukrzyca,
- choroba nowotworowa,
- przewlekła niewydolność krążenia,

- przewlekła niewydolność oddechowa,
- przewlekła niewydolność nerek,
- niedobory odporności, immunosupresja
- osoby niezaszczepione [5,6].

Jeżeli podczas oceny stanu ogólnego pacjenta oraz saturacji zapadnie decyzja o rozpoczęciu farmakoterapii, należy ją rozpocząć jak najszybciej (do 5 doby od wystąpienie objawów, do 10 doby w stanie immunosupresji) [5].

U pacjentów z potwierdzonym zakażeniem SARS-COV-2 możliwe jest podanie doustnego molnupirawiru [4,5,6,8,10,12].

Molnupirawir jest prolekiem rybonukleozydu N - hydroksycytydyny (NHC), którego punktem uchwytu jest zależna od RNA polimeraza RNA [9,10,11,12]. W komórkach ulega fosforylacji do czynnej postaci trifosforanu, po czym wbudowywany jest do wirusowego RNA, co powoduje nagromadzenie błędów w genomie wirusa („katastrofa błędów”). Prowadzi to do zahamowania replikacji wirusa i czyni go niezakaźnym [9,11,12].

Molnupirawir zarejestrowany pod nazwą **Legevrrio** (kapsułki 200mg), stosowany jest doustnie, co zdecydowanie ułatwia jego stosowanie u pacjentów nie wymagających hospitalizacji. Zalecana dawka to:

2 razy dziennie 800mg przez 5 dni [4,5,9]

Kolejnym doustnym lekiem rekomendowanym w leczeniu Covid-19 jest nirmatrelwir w połączeniu z rytonawirem [5,6,13,14,15].

Nirmatrelwir hamuje jedną z głównych proteaz wirusa SARS-COV-2 - proteazę 3CLpro - niezbędną w replikacji wirusa [4,13,14,15]. Proteaza 3CLpro jest wysoce konserwatywna, a także nie znaleziono jej ludzkich analogów, dzięki czemu nirmatrelwir może być skuteczny przeciwko przyszłym wariantom wirusa i nie wpływać na mutagenezę komórek gospodarza [4,14,15].

Nirmatrelwir stosowany jest w połączeniu z **rytonawirem** - inhibitorem proteazy HIV - którego zadaniem jest hamowanie metabolizmu nirmatrelwiru (w którym uczestniczy cytochrom CYP3A4) i zwiększenie jego stężenia w osoczu. Rytonawir nie wykazuje bezpośredniego działania przeciwwirusowego [4,13,14,15].

Połączenie nirmatrelwiru z rytonawirem zarejestrowane jest pod nazwą **Paxlovid** (nirmatrelwir 150mg + rytonawir 100mg). Zalecany jest u pacjentów niewymagających hospitalizacji, z możliwą progresją choroby do stanu ciężkiego. Rekomendowana dawka

300mg (nirmatrelwir) + 100mg (rytonawir) co 12 godzin przez 5 dni

powinna być podana w ciągu pierwszych 24-48 godzin od wystąpienia objawów [4,5,13,14,15].

Dodany rytonawir jest silnym inhibitorem cytochromu CYP3A4 oraz glikoproteiny P co może prowadzić do wielu interakcji z lekami stosowanymi stale przez pacjentów, dlatego podczas stosowania Paxlovid należy kontrolować pacjentów pod kątem działań niepożądanych [4,6,13].

Głównym przeciwwskazaniem do leczenia Paxlovidem są: ciężkie zaburzenia czynności wątroby oraz eGFR <30ml/min (u chorych z eGFR 30-60ml/min należy zredukować dawkę do 150mg+100mg) [5,13].

W zaleceniach Polskiego Towarzystwa Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych znalazł się także remdesivir. **Remdesivir** jest prolekiem analogu nukleozydu adenozy. W komórkach gospodarza przekształcany jest do czynnej formy trifosforanu. Jego działanie polega na hamowaniu zależnej od RNA polimerazy RNA, poprzez włącznie się do powstającego wirusowego RNA powodując jego zakończenie [8,16,17,18].

Remdesivir w postaci preparatu **Veklury** (100mg) przeznaczony jest do leczenia COVID-19 u osób powyżej 12 roku życia o masie ciała powyżej 40kg. Lek podawany jest w postaci roztworu do infuzji przez 3 dni, w schemacie dawkowania:

1. dzień 200mg dawka nasycająca podana dożylnie,
2. dzień i kolejne 100mg dawka podtrzymująca podana dożylnie [4,8,16].

Zaleca się zastosowanie redesiviru do 5 dni od wystąpienia objawów, szczególnie u dorosłych niewymagających tlenoterapii, z wysokim ryzykiem ciężkiego przebiegu COVID-19 [4,16,17].

U dorosłych i młodzieży, z zapaleniem płuc i potrzebą włączenia tlenoterapii całkowity czas leczenia powinien wynosić od 5 do 10 dni [16].

Ze względu na selektywne działanie na polimerazę SARS-COV-2 i brak aktywności wobec ludzkiej polimerazy remdesivir wykazuje dobry profil tolerancji. Interakcje z innymi lekami są nieliczne [16,18]. Najpoważniejszym przeciwwskazaniem do stosowania remdesiviru jest eGFR <30ml/min (może wystąpić toksyczne działanie na nerki, którego przyczyna nie została poznana) [5,8,16,18]. U pacjentów stosujących

remdesivir zauważono zwiększoną aktywność aminotransferaz wątrobowych, w związku z czym przeciwwskazaniem do stosowania jest przekroczenie 5-krotności górnej granicy normy ALAT [5,16].

Kolejnym lekiem rekomendowanym do leczenia pacjentów niewymagających hospitalizacji jest **sotrowimab** [4,5,6,19,20]. Jest to zmodyfikowane ludzkie przeciwciało monoklonalne, które wiąże się z wysoce konserwatywnym epitopem w białku wypustkowym wirusa [19,21]. Jest to region, który nie konkuruje z wiązaniem enzymu konwertującego angiotensynę 2 (region szybko ewoluujący) [20,21]. Ma to istotne znaczenie w przypadku powstawania nowych wariantów wirusa i pojawiania się oporności na niektóre przeciwciała [20].

Sotrowimab w postaci preparatu **Xevudy** (500mg) zalecany jest do stosowania u pacjentów z łagodnym przebiegiem COVID-19, z możliwością przekształcenia w postać ciężką [5,6,20,21].

Sotrowimab podaje się w pojedynczej dawce

1 x 500mg w infuzji dożylniej [4,5,19,20,21].

Xevudy może być również stosowane u młodzieży powyżej 12 roku życia i co najmniej 40kg masy ciała, którzy nie wymagają wsparcia tlenem, ale wykazują się zwiększonym ryzykiem progresji do ciężkiego przebiegu COVID-19. Zaleca się podanie sotrovimabu do 5 dni od pojawienia się objawów [19]. W przeciwieństwie do innego rekomendowanego leku zawierającego ciała monoklonalne - Ronapreve - Xevudy wykazuje aktywność przeciwko wariantowi Omikron [5].

Kolejnym lekiem stosowanym w leczeniu Covid-19 jest preparat złożony z dwóch zrekombinowanych ludzkich przeciwciał monoklonalnych: **kasirivimab** i **imdewimab** [5,8,22,23].

Oba przeciwciała wiążą się swoiście z nienakładającymi się epitopami domeny wiążącej receptor białka kolca SARS-COV-2, dzięki czemu zapobiegają wnikaniu wirusa do komórek gospodarza [4,8,22,23]. Kombinacja dwóch przeciwciał monoklonalnych minimalizuje prawdopodobieństwo utraty aktywności przeciwwirusowej z powodu stale matującego SARS-COV-2. Dopuszczony do leczenia COVID-19 preparat złożony z kasirivimabu i imdewimabu pod nazwą **Ronapreve** (300mg kasirivimab i 300mg imdewimab w pojedynczej fiolece), zalecany jest u osób dorosłych i młodzieży powyżej 12 roku życia, o masie ciała co najmniej 40kg,

niewymagających dodatkowego tlenu, z wysokim ryzykiem progresji do ciężkiego COVID-19 [4, 22, 23]. Ronapreve zaleca się stosować jak najszybciej od momentu uzyskania pozytywnego wyniku na obecność SARS-COV-2, nie później niż w ciągu 7 dni od pojawienia się objawów. Dawkowanie:

1 x 1200mg (600mg kasiriwimab i 600mg imdewimab)
we wlewie dożylnym lub podaniu podskórnym [4,8,22, 23].

Ronapreve nie jest metabolizowany przez enzymy cytochromu CYP450 a jego metabolity nie są wydalane przez nerki, dzięki czemu nie dochodzi do interakcji między innymi lekami stosowanymi w tym samym czasie, a działania niepożądane mają niewielkie nasilenie [8,22].

Na dzień 22 kwietnia 2022 nie potwierdzono skuteczności Ronapreve na wariant Omikron [4,5,23].

STADIUM 2

W kolejnym stadium choroby dochodzi do narastania duszności, a SpO₂ spada <94%. W tym przypadku konieczne jest włączenie tlenoterapii, co wiąże się z hospitalizacją. Leczenie przeciwwirusowe powinno się rozpocząć najpóźniej do 5 doby od wystąpienia objawów, a u osób w stanie immunosupresji do 10 doby. W leczeniu przeciwwirusowym wykorzystywane są wszystkie leki mające zastosowanie w stadium 1, przede wszystkim u osób z ryzykiem progresji do ciężkiego COVID-19. Dawkowanie w tym stadium choroby przedstawia się następująco:

- molnupirawir 2 x dziennie 800mg doustnie przez 5 dni,
- nirmatrelwir + rytonawir 2 x dziennie 300mg + 100mg doustnie przez 5 dni (pamiętając o wymienionych wcześniej przeciwwskazaniach),
- remdesiwir 1x dawka podtrzymująca 200 mg w pierwszym dniu, 1 x dawka podtrzymująca 100mg przez 2 dni podana dożylnie, z możliwością kontynuacji do 5 dni (pamiętając o wymienionych wcześniej przeciwwskazaniach),
- sotrowimab 1x 500mg w infuzji dożylniej,
- kasiriwimab + imdewimab 1 x 1200mg (600mg +600mg) we wlewie dożylnym lub podaniu podskórnym (biorąc pod uwagę nieskuteczność wobec wariantu Omikron) [5].

W tym stadium choroby można profilaktycznie podać heparynę drobnocząsteczkową (ze względu na unieruchomienie pacjenta), a w przypadku wystąpienia zakrzepicy żył głębokich lub zatoru płucnego można zwiększyć jej dawkę [5,6].

W przypadku potwierdzonego nadkażenia bakteryjnego można rozważyć podanie antybiotyku [5,6].

STADIUM 3

W tym stadium choroby na początku drugiego tygodnia następuje pogorszenie stanu klinicznego pacjenta. Narastającą duszność postępuje, a saturacja SpO₂ spada <90%. U niektórych pacjentów może to skutkować włączeniem tlenoterapii wysokoprzepływowej [5]. Dodatkowe objawy jak wysoka gorączka, zmęczenie, bóle głowy, stawów i mięśni i objawy neuropsychiatryczne mogą sugerować rozpoczynającą się burzę cytokinową. Objawy te mogą wynikać z bezpośredniego uszkodzenia tkanek przez cytokiny, zmian fizjologicznych w ostrej fazie zapalenia lub z odpowiedzi za pośrednictwem komórek odpornościowych. Burza cytokinowa jest nadmierna reakcja immunologiczną organizmu, w wyniku której do surowicy krwi uwalniane są znaczne ilości różnych cytokin, z czego za najważniejszą w przebiegu COVID-19 uznaje się interleukinę-6 [7, 25].

Zwiększenie jej stężenie powyżej 100pg/ml uzasadnia podanie tocilizumabu [5,6,25,26,27].

Tocilizumab jest przeciwciałem monoklonalnym zatwierdzonym wcześniej do leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów [4,8,24]. Wiąże się swoiście z receptorami interleukiny-6, zapobiegając jej przyłączaniu się do receptorów, co powoduje zmniejszenie stanu zapalnego [4,24,26]. Stosowanie tocilizumabu zaleca się u pacjentów hospitalizowanych z powodu COVID-19, z hipoksją i znacznym nasileniem stanu zapalnego oraz wdrożoną tlenoterapią lub wentylacją mechaniczną [4,6,24].

Tocilizumab zarejestrowany pod nazwą **RoActemra** występuje w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji w dawkach 80mg, 200mg i 400mg [24]. Dawkowanie w przypadku ciężkiego przebiegu COVID-19 obejmuje w zależności od masy ciała:

- 1x 800mg we wlewie dożylnym przy masie ciała powyżej 90kg,
- 1x 600mg we wlewie dożylnym przy masie ciała 60-90kg,
- 1x 400mg we wlewie dożylnym przy masie ciała 40-65kg,

- 1x 8mg/kg przy masie ciała poniżej 40kg.

Jeśli stan pacjenta nie ulegnie poprawie w ciągu 8-24 godzin można podać drugą dawkę [4,5,24].

Głównym przeciwwskazaniem do stosowania RoActemry jest bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych poniżej 2000/ μ l, liczba płytek krwi poniżej 50 000/ μ l oraz aktywna gruźlica [5,24].

Ze względu na działanie immunosupresyjne, u niektórych pacjentów leczonych tocilizumabem dochodziło do wtórnych infekcji bakteryjnych, często zagrażających życiu [4,6,8,24,27]. Jest to postawą do wdrożenia antybiotykoterapii.

Lekiem alternatywnym dla tocilizumabu zastosowanym u chorych zagrożonych burzą cytokinową może być **anakinra** [5,6,28,29]. Jest to antagonistą ludzkiego receptora interleukiny-1, wcześniej zatwierdzonym do leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów [28,29]. Jako lek immunosupresyjny zmniejsza stan zapalny w organizmie. W lecznictwie występuje pod nazwą **Kineret** (100mg) [28].

Wskazany jest u dorosłych pacjentów z zapaleniem płuc wymagających tlenoterapii, z ryzykiem progresji do ciężkiej niewydolności oddechowej, ze stężeniem receptora urokinazowego aktywatora plazminogenu ≥ 6 ng/ml w osoczu [5,6,28]. Kineret stosowany jest w dawce

1 x dziennie 100mg podskórnie przez 10 dni [5,28,29].

Podczas stosowania Kineretu należy zachować ostrożność u osób z nawracającymi zakażeniami i nie stosować u pacjentów z bezwzględna liczbą granulocytów obojętnochłonnych poniżej 1500/ μ l [5,28].

Kolejnym lekiem rekomendowanym w leczeniu ciężkiego przebiegu COVID-19 jest **baricytynib** [4,5,6]. Jest to selektywny i odwracalny inhibitor kinaz janusowych JAK1 i JAK2, które są mediatorami przesyłania sygnału dla cytokin biorących udział w powstawaniu stanu zapalnego oraz odpowiedzi immunologicznej [30]. Zaleca się jego stosowanie u chorych z ciężkim przebiegiem COVID-19, szczególnie wymagających tlenoterapii wysokoprzepływową [5,6,31]. Baricytynib zarejestrowany jest w postaci preparatu **Olumiant** (2mg i 4mg) do podania doustnego i pierwotnie stosowany jest w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów [30].

Polskie Towarzystwo Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych zaleca stosowanie

4 mg na dzień, do końca hospitalizacji, ale nie dłużej niż 14 dni [5].

Podczas jego stosowania należy zwrócić uwagę na chorych z eGFR <30ml/min, u których jest przeciwwskazany. U pacjentów powyżej 75 roku życia z eGFR 30-60ml/min należy zredukować dawkę do 2mg dziennie [5,30].

Ponieważ badacze uważają, że odpowiedź immunologiczna gospodarza odgrywa kluczową rolę w w rozwoju ciężkiej postaci COVID-19, zasadnym jest podanie glikokortykosterydów ogólnoustrojowych u najciężej chorych pacjentów [4,6,8,32,33,34].

U pacjentów, którzy wymagają tlenoterapii lub mechanicznej wentylacji zaleca się podanie fosforanu deksametazonu w dawce

6-8mg na dobę przez 7-10 dni [5,6].

Deksametazon jest szeroko wykorzystywany w leczeniu COVID-19 ze względu na swoje właściwości przeciwzapalne i immunomodulujące, co w ciężkim zapaleniu płuc może istotnie zmniejszyć ryzyko mechanicznej wentylacji i zgonu [4,6,32,33,34]. Ponieważ deksametazon może osłabiać efekt działania tocilizumabu, eksperci zalecają jego podanie dopiero, gdy nie zostanie uzyskany korzystny efekt po podaniu tocilizumabu lub jeśli nie został on w ogóle podany [5].

Pacjenci przyjmujący deksametazon powinni być ściśle monitorowani pod kątem działań niepożądanych, szczególnie u osób z cukrzycą i chorobami układu krążenia [8,32].

STADIUM 4

Dalsze pogarszanie się stanu pacjenta, związane z szybkim wzrostem poziomu cytokin prozapalnych oraz niekontrolowanej odpowiedzi immunologicznej pacjenta, może prowadzić do zespołu ostrej niewydolności oddechowej (ARDS) i niewydolności wielonarządowej [5,7,26,32]. Pacjenci w tym stadium choroby wymagają intubacji i wentylacji mechanicznej płuc. W tej grupie udowodniono największe korzyści z zastosowania glikokortykosterydów. Zaleca się stosowanie deksametazonu w dawce

12mg dziennie przez 7-10 dni [5].

W przypadku stwierdzenia wysokich stężeń interleukiny-6 i białka C-reaktywnego (CRP) - wskaźników ogólnoustrojowego stanu zapalnego - wskazane jest dołączenie do leczenia tocilizumabu. Należy go podać jak najwcześniej, w pierwszej dobie wentylacji [5].

Wspomagająco podaje się heparynę drobnocząsteczkową w dawce profilaktycznej, którą można zwiększyć w uzasadnionych przypadkach. Jeżeli potwierdzone zostanie zakażenie bakteryjne, można wdrożyć empiryczną antybiotykoterapię [5,6].

Ponieważ świat w dalszym ciągu jest w trakcie pandemii i nadal brakuje skutecznego leku i określonego schematu leczenia COVID-19, czynione są starania, aby jak najszybciej poprawić ten stan. Gwałtowny przebieg pandemii zaangażował niespotykane dotąd rzesze naukowców, których praca ukierunkowana jest na jeden obszar badawczy - profilaktyki, diagnozowania i leczenia COVID-19. Według Agencji Oceny Terapii Medycznych i Taryfikacji na chwilę obecną na świecie prowadzonych jest ponad 900 badań w różnej fazie. W związku z niemal codziennie pojawiającymi się nowymi wynikami badań klinicznych zalecenia dotyczące leczenia COVID-19 wymagają częstych aktualizacji.

PIŚMIENNICTWO

1. Kuczyńska K, Zawilska J, Badura J, Strehl B. *Wirus SARS-CoV-2: pochodzenie, budowa i cykl replikacyjny*. Farmacja Polska 2021;3:143-149.
2. Pawlik L, Śpiołek E, Fichna J, Tarasiuk A. *Charakterystyka wirusa SARS-CoV-2 i potencjalne farmakologiczne sposoby leczenia*. Postępy Biochemii 2020;66(2): 83-90.
3. Tsang HF, Chan LWC, Cho WCS, et al. *An update on COVID-19 pandemic: the epidemiology, pathogenesis, prevention and treatment strategies*. Expert Review of Anti-infective Therapy 2021;19(7): 877-888.
4. *Therapeutics and COVID-19. Living Guideline 22 April 2022*. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/353403> (dostęp 07.06.2022).
5. Flisiak R, Horban A, Jaroszewicz J, Kozielowicz D, Mastalerz-Migas A, Owczuk R, Parczewski M, Pawłowska M, Piekarska A, Simon K, Tomasiewicz K, Zarębska-Michaluk D.: *Zalecenia dotyczące postępowania w zakażeniach SARS-CoV-2 Polskiego Towarzystwa Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych z 23 lutego 2022 roku*. Med. Prakt., 2022; (3): 49–77, 114.
6. *Farmakoterapia COVID-19-Aktualizacja, 28.02.2022*; Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

7. Fajgenbaum DC, June CH. *Cytokine storm*. N Engl J Med 2020; 383:2255-2273.
8. Nhean S, Varela ME, Nguyen Y-N, et al. *COVID-19: A Review of Potential Treatments (Corticosteroids, Remdesivir, Tocilizumab, Bamlanivimab/Etesevimab, and Casirivimab/Imdevimab) and Pharmacological Considerations*. Journal of Pharmacy Practice. October 2021.
9. Lagevrio - summary of product characteristics
<https://www.gov.uk/government/publications/regulatory-approval-of-lagevrio-molnupiravir/summary-of-product-characteristics-for-lagevrio> (aktualizacja 7.04.2022).
10. *Use of molnupiravir for the treatment of COVID-19. Assessment report*.
https://www.ema.europa.eu/documents/referral/lagevrio-also-known-molnupiravir-mk-4482-covid-19-article-53-procedure-assessment-report_en.pdf (aktualizacja 22.01.2022).
11. Kabinger F, Stiller C, Schmitzová J, et al. *Mechanism of molnupiravir-induced SARS-CoV-2 mutagenesis*. Nat Struct Mol Biol 2021;28: 740–746.
12. Bernal AJ, Gomes da Silva MM, Musungaie DB, et al. *Molnupiravir for Oral Treatment of COVID-19 in Nonhospitalized Patients*. N Engl J Med 2022; 386:509-520.
13. Paxlovid -summary of product characteristics
https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/paxlovid-epar-product-information_en.pdf (aktualizacja 29.04.2022).
14. Hammond J, Leister-Tebbe H, Gardner A, Abreu P, Bao W, Wisemandle W, Baniecki M, Hendrick VM, Damle B, Simón-Campos A, Pypstra R, Rusnak JM. *Oral Nirmatrelvir for High-Risk, Nonhospitalized Adults with Covid-19*. N Engl J Med 2022; 386:1397-1408.
15. Reina J, Iglesias C. *Nirmatrelvir plus ritonavir (Paxlovid) a potent SARS-CoV-2 3CLpro protease inhibitor combination*. Revista Espanola de Quimioterapia : Publicacion Oficial de la Sociedad Espanola de Quimioterapia. 2022 Jun;35(3):236-240.
16. Veklury - summary of product characteristics
https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/veklury-epar-product-information_en.pdf (aktualizacja 28.03.2022).
17. Flisiak R, Zarębska-Michaluk D, Berkan-Kawińska A, Tudrujek-Zdunek M., Rogalska M, Piekarska A, Kozielowicz D, Kłós K, Rorat M, Bolewska B, Szymanek-Pasternak A, Mazur W, Lorenc B, Podlasin R, Sikorska K, Oczko-Grzesik B, Iwaszkiewicz C, Szetela B, Pabjan P, Pawłowska M, Tomaszewicz K, Polańska J, Jaroszewicz J. *Remdesivir-based therapy improved the recovery of patients with COVID-19 in the multicenter, real-world SARSTer study*. Pol Arch Intern Med.2021;

131: 103-110.

18. Pagliano P, Sellitto C, Scarpato G, Ascione T, Conti V, Franci G, Piazza O, Filippelli A. *An overview of the preclinical discovery and development of remdesivir for the treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19)*, Expert Opinion on Drug Discovery, 2022;17:1, 9-18.

19. Xevudy - summary of product characteristics

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/xevudy-epar-product-information_en.pdf (aktualizacja 1.06.2022).

20. Gupta A, Gonzalez-Rojas Y, Juarez E, Casal MC, et al. *Early Treatment for Covid-19 with SARS-CoV-2 Neutralizing Antibody Sotrovimab*. N Engl J Med 2021; 385:1941-1950.

21. Gupta A, Gonzalez-Rojas Y, Juarez E, et al. *Effect of Sotrovimab on Hospitalization or Death Among High-risk Patients With Mild to Moderate COVID-19: A Randomized Clinical Trial*. JAMA. 2022;327(13):1236–1246.

22. Ronapreve - summary of product characteristics

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/ronapreve-epar-product-information_en.pdf (aktualizacja 18.03.2022).

23. RECOVERY Collaborative Group. *Casirivimab and imdevimab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial*. The Lancet Vol.: 399, Issue 10325, 665-676, February 12, 2022.

24. RoActemara - summary of product characteristics

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/roactemra-epar-product-information_en.pdf (aktualizacja 26.04.2022).

25. Tomasiewicz K, Piekarska A, Stempkowska - Rejek J, Serafińska S, Gawkowska A, Parczewski M, Niścigorska- Olsen J, Łapiński T, Zarębska - Michaluk D, Horban A, Flisiak R. *Tocilizumab for patients with severe COVID-19: a retrospective, multi-center study*. Expert Review of Anti-infective Therapy 2021 VOL.19: 93-100.

26. Rosas IO, Bräu N, Waters M, et al. *Tocilizumab in Hospitalized Patients with Severe Covid-19 Pneumonia*. N Engl J Med 2021; 384:1503-1516.

27. Somers EC, Eschenauer GA, Troost JP, et al. *Tocilizumab for Treatment of Mechanically Ventilated Patients With COVID-19*. Clinical Infectious Diseases, 15 July 2021; Volume 73;Issue 2: e445–e454.

28. Kineret - summary of product characteristics.

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/kineret-epar-product-information_en.pdf (aktualizacja 22.12.2021).

29. Kharazmi AB, Moradi O, Haghghi M, et al. *A randomized controlled clinical trial on efficacy and safety of anakinra in patients with severe COVID-19*. Immunity, Inflammation and Disease February 2022;Vol. 10; Issue 2:201-208.
30. Olumiant - summary of produkt characteristics
https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/olumiant-epar-product-information_en.pdf (aktualizacja 29.11.2022).
31. Marconi V, Ramanan A, de Bono S, et al. *Efficacy and safety of baricitinib for the treatment of hospitalised adults with COVID-19 (COV-BARRIER): a randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled phase 3 trial*. The Lancet Respiratory Medicine, December 2021, Vol. 9, Issue 12: 407-1418.
32. Dabija RD, Antohe I, Trofor A, Antoniu SA. *Corticosteroids in SARS-COV2 infection: certainties and uncertainties in clinical practice*. Expert Review of Anti-infective Therapy 2021 VOL.19, NO. 12: 1553-1562.
33. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lin WS, et al. *Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19*. N Engl J Med. 2021 Feb 25;384(8): 693-704.
34. Tomazini BM, Maia IS, Cavalcanti AB, et al. *Effect of Dexamethasone on Days Alive and Ventilator-Free in Patients With Moderate or Severe Acute Respiratory Distress Syndrome and COVID-19: The CoDEX Randomized Clinical Trial*. JAMA. 2020;324(13):1307–1316.