

# **ANTIVIROTIKA**

---

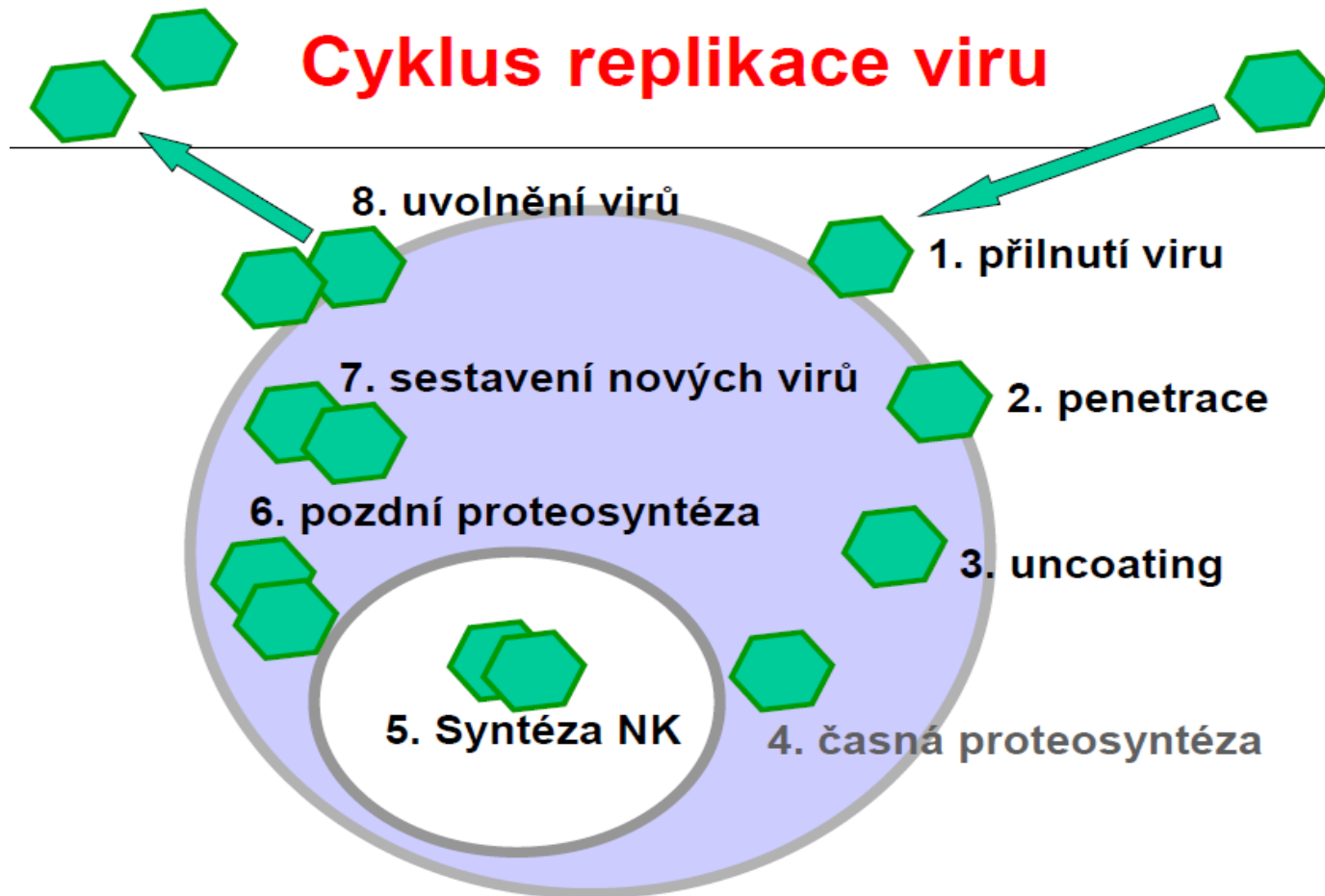
Last update 2023

# Trochu historie na úvod

---

- První virostatika 50.léta
- Polovina 70.let vidarabin
- Konec 70.let aciklovir
- HIV => AIDS :intenzivní výzkum antivirové chemoterapie:
  - Inhibitory reverzní transkriptázy
  - Inhibitory proteázy
- **V posledních 10 letech antivirotika proti chřipkovým virům**
  - inhibitory neuraminidázy a cap-endonukleázy
- **V posledních 2 letech antivirotika proti SARS-COV-2**

# Trochu opakování...



**Schéma životního cyklu neobaleného viru, s jednořetězcovou RNA.** Stádia infekce viru, která mohou být i cílem účinku antivirotika: přilnutí, penetrace, odbalení, uvolnění genomu, replikace genomu, translace, sestavení nových vir částic a jejich uvolnění z buňky hostitele.

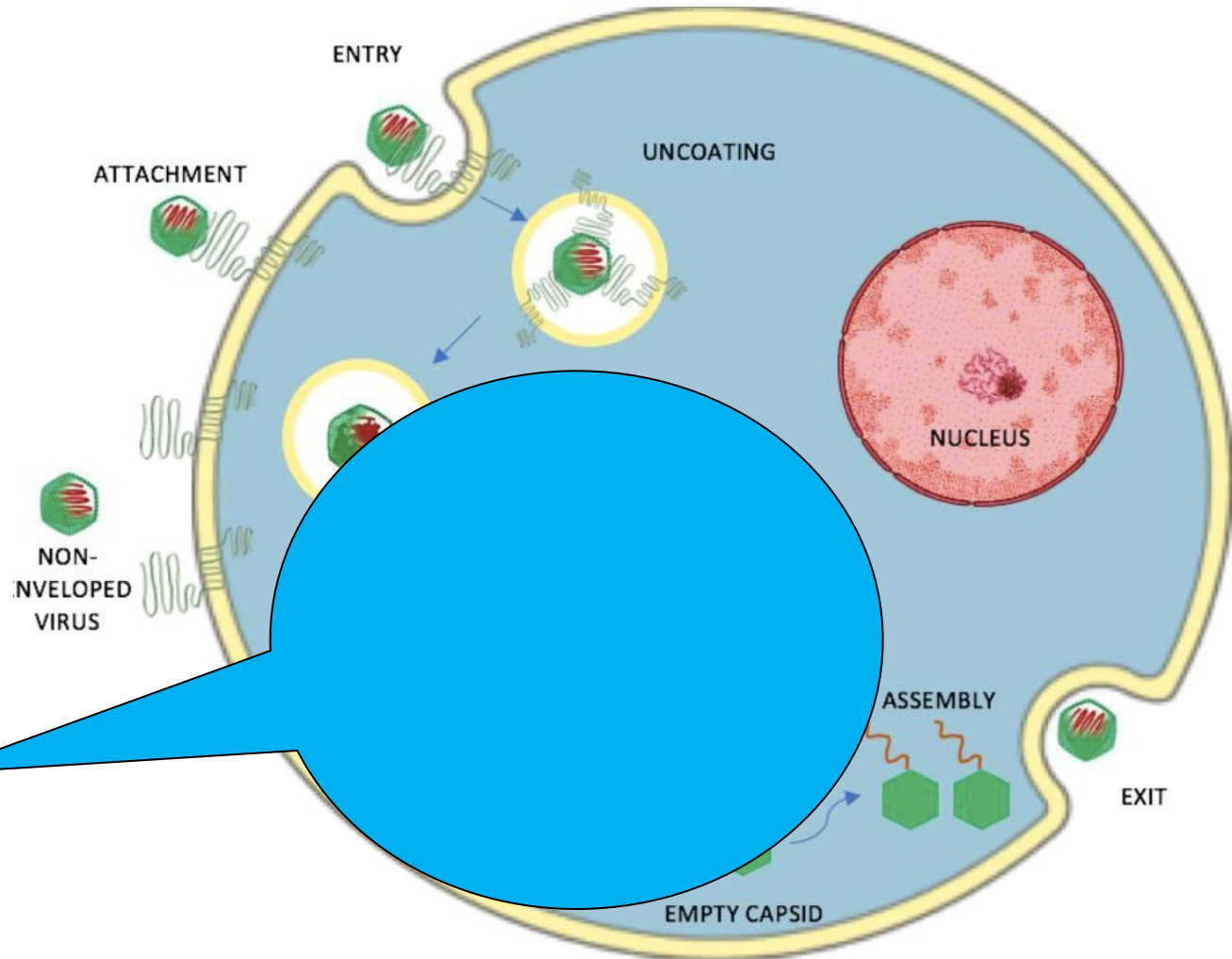
Linnakoski et. al, Front. Microbiol., 2018  
<https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.02325>

### FÁZE SYNTÉZY NK

1. Uvolnění + **ss RNA**
2. Spárování - a + **RNA**
3. Replikace
4. Uvolnění + **ssRNA**

### FÁZE PROTEOSYNTÉZY

1. Translace do 2 typů nových proteinů
  - a) Strukturální proteiny sloužící k tvorbě nové virové částice
  - b) Proteiny funkční (non-structural) sloužící např. v procesu replikace jako enzymy.



# Antivirotika-rozdělení dle použití:

---

## **Systémová**

- Obtížnost kauzální terapie, mnohá protivirová léčiva značně toxická, proto jen omezené množství systémových antivirotik s přijatelnými nežádoucími účinky

## **Lokální**

- Lépe zvladatelné a lokálně omezené eventuelní nežádoucí účinky, formy mastí, gelů, kapek

## **Spektrum účinnosti léčiv používaných proti virům**

- **Vysoká specifita** na určité skupiny virů, nejsou širokospektrá virostatika.

# Systemová antivirotika dle ATC

[http://www.whooc.no/atc\\_ddd\\_index/?code=J05A&showdescription=no](http://www.whooc.no/atc_ddd_index/?code=J05A&showdescription=no)

[https://www.whooc.no/atc\\_ddd\\_index/?code=J05A&showdescription=no](https://www.whooc.no/atc_ddd_index/?code=J05A&showdescription=no)



[Home](#) [ATC/DDD application form](#) [Order ATC Index](#) [WHO Centre](#) [Contact us](#) [Log in](#)



WHO Collaborating Centre for  
Drug Statistics Methodology



Norwegian Institute of Public Health

[News](#)

**[ATC/DDD Index](#)**

[Updates included in the  
ATC/DDD Index](#)

[ATC/DDD methodology](#)

[ATC](#)

[DDD](#)

[Lists of temporary  
ATC/DDDs and  
alterations](#)

[ATC/DDD alterations,  
cumulative lists](#)

[ATC/DDD Index and  
Guidelines](#)

[Use of ATC/DDD](#)

[Courses](#)

[Meetings/open session](#)

[Deadlines](#)

[Links](#)

[New search](#) [Show text from Guidelines](#)

## **[J ANTIINFECTIVES FOR SYSTEMIC USE](#)**

### **[J05 ANTIVIRALS FOR SYSTEMIC USE](#)**

#### **[J05A DIRECT ACTING ANTIVIRALS](#)**

**[J05AA Thiosemicarbazones](#)**

**[J05AB Nucleosides and nucleotides excl. reverse transcriptase inhibitors](#)**

**[J05AC Cyclic amines](#)**

**[J05AD Phosphonic acid derivatives](#)**

**[J05AE Protease inhibitors](#)**

**[J05AF Nucleoside and nucleotide reverse transcriptase inhibitors](#)**

**[J05AG Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors](#)**

**[J05AH Neuraminidase inhibitors](#)**

**[J05AJ Integrase inhibitors](#)**

**[J05AP Antivirals for treatment of HCV infections](#)**

**[J05AR Antivirals for treatment of HIV infections, combinations](#)**

**[J05AX Other antivirals](#)**

*Last updated: 2023-01-23*

# Update 2017 až 2020

1. příklad zařazení ACT přímo do skupiny zde AF;
2. příklad prozatímního zařazení ATC mezi kódy AX

J05AF13

**tenofovir alafenamide**

Pro léčbu:

HIV

chronické hepatitis B

J ANTIINFECTIVES FOR SYSTEMIC USE

J05 ANTIVIRALS FOR SYSTEMIC USE

J05A DIRECT ACTING ANTIVIRALS

J05AF Nucleoside and nucleotide reverse transcriptase inhibitors

J05AX68

elbasvir and grazoprevir

Fixní kombinace, pro léčbu chronické hepatitis C genotyp 1 a 4

elbasvir (inhibitor NS5A proteinu hepatitis C viru)

grazoprevir (NS3/4A inhibitor).

J ANTIINFECTIVES FOR SYSTEMIC USE

J05 ANTIVIRALS FOR SYSTEMIC USE

J05A DIRECT ACTING ANTIVIRALS

J05AX Other antivirals

# Update 2017 až 2020: pokračování I

- **J05AH04    laninamivir**  
(inhibitor neuraminidázy, antiinfluenza A i B)
- **J05AP58    DAclatasvir, ASunaprevir and BEclabuvir**  
(kombinace pro léčbu HCV infekcí, DA=inhibitor replikace a translace RNA; AS=inhibitor proteázy; BE=inhibitor RNA polymerázy)
- **J05AR25    LAmivudine and DOlutegravir**  
(kombinace pro léčbu HIV, LA= inhibitor obou typu HIV reverzní transkriptázy DO=inhibitor HIV intergrázy, blokuje tedy začlenění do hostitelské buňky)
- **J05AR26    DArunavir and RItonavir**  
(kombinace pro léčbu HIV- 1, DA= inhibitor HIV proteázy, v důsledku čehož se nevytvoří virová částice schopná infikovat další buňky; RI= inhibitor HIV proteázy a také cytochromu P450-3A4 – používá se v kombinaci, neboť potencuje účinek dalších anti HIV léčivých látek).



# Update 2017 až 2020: pokračování II

- **J05AR27      LAmivudine, TEnofovir disoproxil and DOlutegravir**  
(kombinace antivirotik pro léčbu HIV infekcí; LA= inhibitor 1 a2 HIV a také hepat B reverzní transkriptázy; TE= inhibitor hepat B polymerázy; DO=inhibitor HIV integrázy,
- **J05AX24      tecovirimat**  
(proti pravým neštovicím, inhibice hlavního proteinu obalu )
- **J05AX25      baloxavir marboxil**  
(anti-inflenza A a B, inhibitor cap-endonukleázy, zasahuje tak syntézu virových mRNA)
- **J05AX26      amenamevir**  
(proti herpes zoster, inhibuje helicase primázu)
- **J05AX27      favipiravir**  
(proti RNA virům, v současnosti i proti SARS-Cov-2)

# Update 2021 – 2023 pokračování III

---

- **J05AX10 maribavir (2021)**

K léčbě potransplantační cytomegalovirové (CMV) infekce/onemocnění, které nereaguje (s nebo bez genetických mutací, které způsobují rezistenci) na dostupnou antivirovou léčbu CMV

- **J05AX31 lenacapavir (2022)**

K léčbě dospělých s HIV, jejichž infekce HIV nelze úspěšně léčit jinými dostupnými způsoby léčby z důvodu odolnosti, intolerance nebo bezpečnostních důvodů

2023 ... čekáme na schválení dalších v procesu FDA ...

# Nové ATC – 5 úroveň kódu (2023) – některé z nich antivirotika (**J05A** ...)

https://www.whocc.no/atc\_ddd\_index/updates\_included\_in\_the\_atc\_ddd\_index/new\_atc\_5th\_levels\_2023/

Home ATC/DDD application form Order ATC Index WHO Centre Contact us Log in Search

WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology Norwegian Institute of Public Health

News  
**ATC/DDD Index**  
Updates included in the ATC/DDD Index  
ATC/DDD methodology

## New ATC 5th levels 2023

| ATC code | ATC level name  |
|----------|-----------------|
| A01AB24  | octenidine      |
| A01AR25  | oxytetracycline |

https://www.whocc.no/atc\_ddd\_index/updates\_included\_in\_the\_atc\_ddd\_index/new\_atc\_5th\_levels\_2023/

|                       |   |
|-----------------------|---|
| H02CA04               | levoketoconazole                          |
| H03AA51               | levothyroxine sodium and iodine compounds |
| H04AA02               | dasiglucagon                              |
| J01RA16               | cefixime and azithromycin                 |
| J02AX07               | ibrexafungerp                             |
| J02AX08               | rezafungin acetate                        |
| J04BA50               | dapsone and rifampicin                    |
| J04BA51               | dapsone, rifampicin and clofazimine       |
| J05AB18               | molnupiravir                              |
| J05AE30               | nirmatrelvir and ritonavir                |
| J06BD04               | ansuvimab                                 |
| J06BD05               | sotrovimab                                |
| J06BD06               | regdanvimab                               |
| J06BD07               | casirivimab and imdevimab                 |
| J06BD08               | nirsevimab                                |
| J07AX01               | leptospira vaccines                       |
| J07BN01 <sup>1)</sup> | covid-19, RNA-based vaccine               |
| J07BN02 <sup>1)</sup> | covid-19, viral vector, non-replicating   |
| J07BN03 <sup>1)</sup> | covid-19, inactivated virus               |
| J07BN04 <sup>1)</sup> | covid-19, protein subunit                 |
| J07XA01               | malaria vaccines                          |

# Update 2020 – 2021 ...

Aneb doufejme, že tohle již nebudeme příliš potřebovat (alespoň ne na SARS – COV 2)

- Antivirové terapie zkoumané pro léčbu COVID-19
- **Používané léčivé látky mohou mít mechanismus účinku:**
  - inhibice vstupu (penetrace) viru prostřednictvím enzymu 2 [ACE2] konvertujícího angiotensin a transmembránové serinové proteázy 2 [TMPRSS2]),
  - fúzi virové membrány a endocytózy
  - aktivitu 3-chymotrypsinové proteázy (3CLpro) závislé na RNA.
- Vzhledem k možné rychlé replikaci viru na počátku léčby COVID-19, může mít antivirová terapie největší dopad před tím, než onemocnění postupuje do stavu „hyperzánětu“, který může charakterizovat pozdější stadia onemocnění, včetně kritických stádií onemocnění.
- Pro optimalizaci léčby pacientů s COVID-19 bylo třeba shromáždit důkazy a pochopit principy uplatňované při podání antivirotik (a jejich účinkování) při léčbě mírného, středního, závažného a kritického průběhu onemocnění,

# Tři hlavní kategorie léčiv onemocnění vyvolaných SARS- Cov-2 (stav X/2021 + II/2022 antivirotika)

- Antiviral monoclonal antibodies that are most efficacious in the earliest stages of infection:
  - Ronapreve, a **combination of two monoclonal antibodies casirivimab and imdevimab** from Regeneron Pharmaceuticals and Roche.
  - Xevudy (**sotrovimab**) from Vir Biotechnology and GlaxoSmithKline.
  - Evusheld, a combination of two monoclonal antibodies **tixagevimab** and **cilgavimab** from AstraZeneca.
- Oral antivirals for use as quickly as possible after the infection:
  - **Molnupiravir** (ribonukleosidový analog)
  - **Nirmatrelvir/ritonavir kombinace** (Nirmatrelvirová složka ... Inhibitor proteázy brání replikaci)
  - **Favipiravir** (Inhibitor virové RNA polymerázy (původně proti chřipkovým virům))
- Immunomodulators to treat hospitalised patients:
  - Actemra (**tocilizumab**) from Roche Holding.
  - Kineret (**anakinra**) from Swedish Orphan Biovitrum.
  - Olumiant (**baricitinib**) from Eli Lilly.
  - **Lenzilumab** from Humanigen.

# COVID-19 treatments [Share](#)

- Compliance
- Data on medicines (ISO IDMP standards)
- Fees
- Medical devices
- Orphan designation
- Paediatric medicines
- Pharmacovigilance
- Plasma master file (PMF) certification
- Public health threats ▾
- Coronavirus disease (COVID-19) ▾
- Latest updates
- Treatments and vaccines ▾
- Vaccines for COVID-19
- [Treatments for COVID-19](#) ▾
- Research and



## Currently under rolling review

No treatments currently under rolling review



## Marketing authorisation application submitted

- **Lagevrio** (molnupiravir)



## Authorised for use in the European Union

- **Evusheld** (tixagevimab / cilgavimab)
- **Kineret** (anakinra)\*
- **Paxlovid** (PF-07321332 / ritonavir)
- **Regkirona** (regdanvimab)
- **RoActemra** (tocilizumab)\*
- **Ronapreve** (casirivimab / imdevimab)
- **Veklury** (remdesivir)
- **Xevudy** (sotrovimab)

---

# **ANTIVIROTIKA**

## **PRINCIPY a MECHANIZMY ÚČINKU**

# Principy a mechanismy, prostřednictvím kterých fungují současná virostatika :

---

**1. Inhibice adsorbce či penetrace virů na/do hostitelské buňky:**

imunoglobuliny, inhibitory fúze

**2. Uncoating („odbalení“) virové RNA:**

cyklické aminy

**3. Interference s transkripcí a translací virových genů**

NRTI, NNRTI, inhibitory integráz, ribozymy „antisense“ a „DRACO“ antivirotika, inhibitory RNA polymeráz, inhibitory translace(imunomodulační)

**4. Zásah do proteosyntézy**

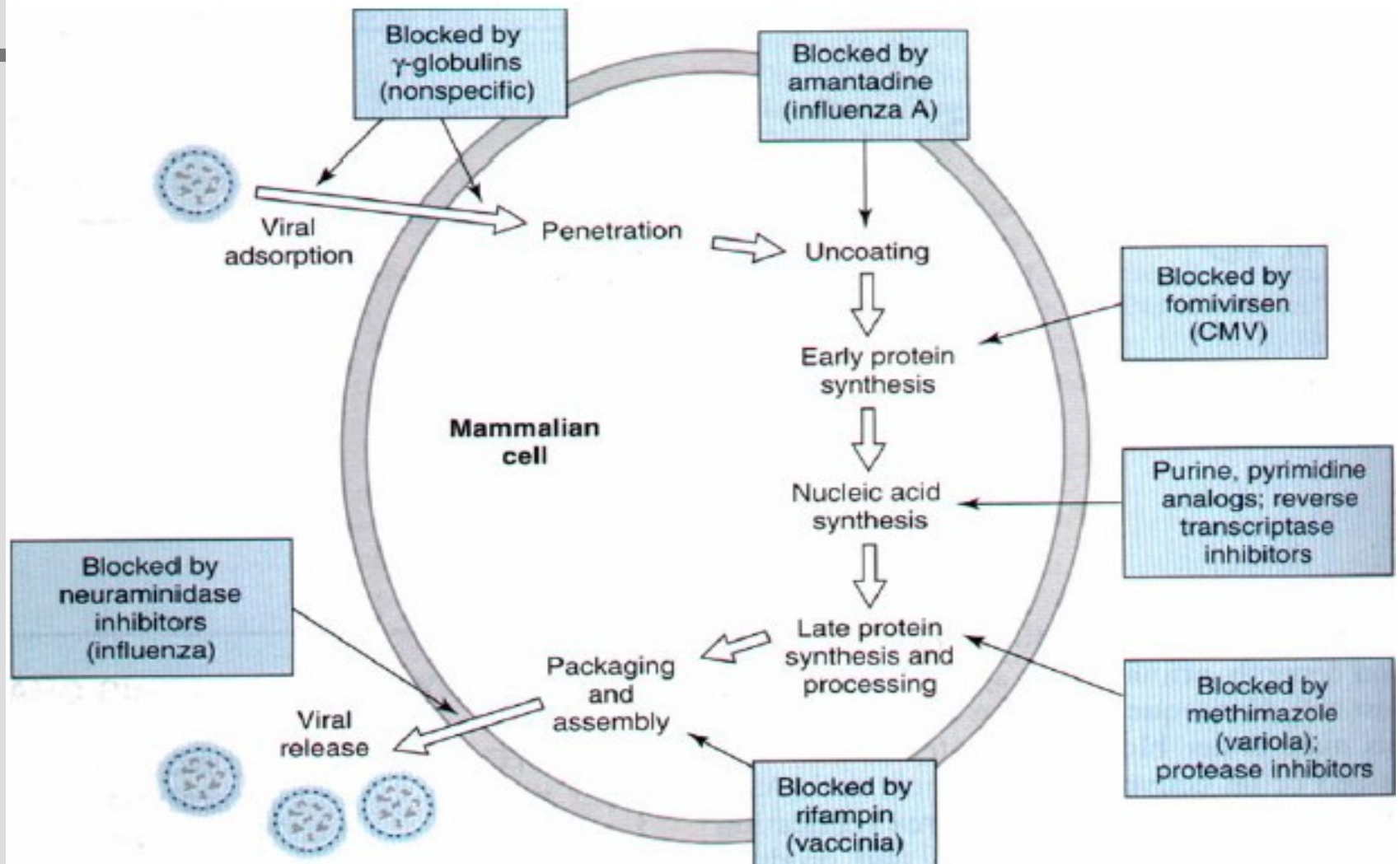
Inhibitory proteáz

**5. Sestavení viru a uvolnění viru**

■ Inhibitory neuraminidáz



# Mechanismus účinku vybraných antivirotik



# 1. INHIBICE ADSORBCE VIRŮ NA VNÍMAVOU BUŇKU

---

- uplatnění zejména polyanionů, které mění náboj buněčných povrchů,
- uplatnění u prvních přípravků anti-HIV (**SURAMIN**)

# 1. INHIBICE PENETRACE VIRŮ DO VNÍMAVÉ BUŇKY

---

- Řada inhibitorů nebo látek blokujících je mezi anti-HIV léčivy
- HIV atakuje imunitní systém prostřednictvím buněk bílé krevní řady označovaných jako „helper T cells“- na nich jsou receptory CD4 a CCR5, proto blokáce těchto receptorů by vedla k selhání napadení buněk hostitele virem HIV
- Nové anti-HIV antivirotikum **ENFUVIRTIDE** používané v kombinální terapii patří mezi inhibitory fúze, což zabrání vstupu viru do hostitelské buňky
- Jako pozitivum těchto anti-HIV inhibitorů fúze se uvádí, že je pro virus obtížnější si na něj vytvořit rezistenci

## 2. ZÁBRANA UNCOATINGU VIROVÉ NK

---

- Některé látky (chalkonamidy, dichlorflavany – např. **PLECONARIL(PICOVIR)**- s vazbou na centrální prohlubeň kapsomer pikornavirů, kterou činí odolnou vůči dezintegraci buněčnými proteázami (což následně vede k zábraně uvolnění =>“odbalení=uncoatingu“ virové NK)
- Do této skupiny patří **AMANTADIN** a **RIMANTADIN** selektivně účinkující na viry chřipky A
  - princip je:
    - alkalizace prostředí fagozómu
    - zábrana fúze virového obalu s jeho membránou
    - vplynutí nukleokapsidy do cytoplasmy.

# 3. INTERFERENCE S TRANSKRIPCÍ A TRANSLACÍ VIROVÝCH GENŮ

---

- **Analoga nukleotidů**

účinná proti herpesvirům (Idoxen, Vidarabin)

V eukaryotické buňce obsahující virus dochází působením **thymidinkináz k postupné fosforylaci přípravku** (antivirotika), který se následně chová jako **falešný substrát pro DNA virovou polymerázu**, což vede k zástavě dělení viru (Aciclovir).

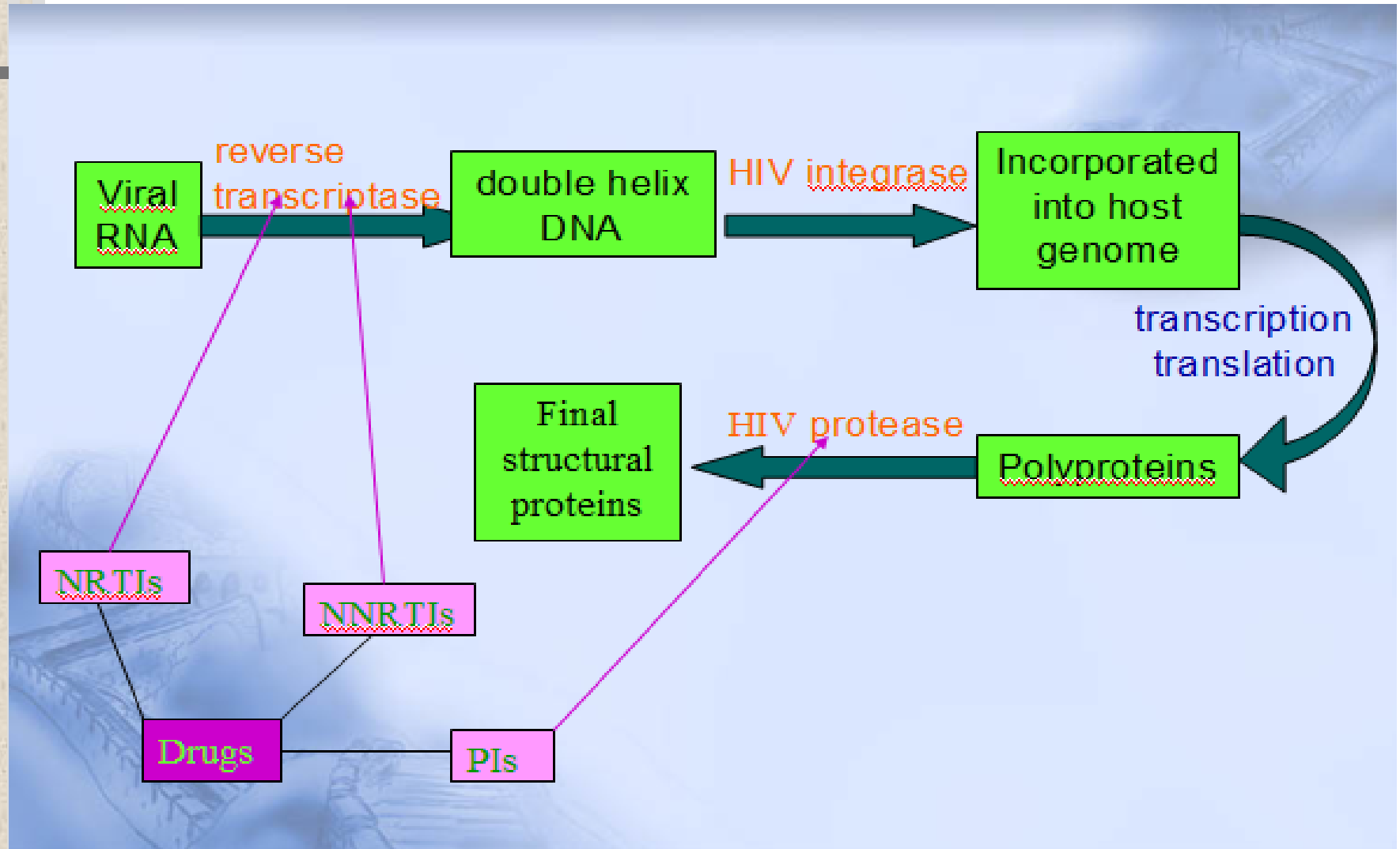
- **Inhibitory DNA-polymeráz** (Foscarnet, Vidarabin)

- **Inhibitory RNA-polymeráz** (Enviroxim, Ribavirin, Favipiravir)

- **Inhibitory reverzní transkriptázy** (Zidovudin, Didanosin, Zalcitabin, Stavudin, Lamivudin)

- **Inhibitory neuraminidáz** – inhibice replikace viru prostřednictvím účinku na neuraminidázu (Zanamivir, Oseltamivir)

# Možné cíle zásahu antivirotik v rámci transkripce a translace



# 3. INTERFERENCE S TRANSKRIPCÍ

---

## ■ DRACO

Double-stranded RNA Activated Caspase Oligomerizer

- většina virů tvoří během transkripce a replikace ds RNA
- Vyvolání apoptózy selektivně pouze u buněk infikovaných virem (experimentálně ověřeno na buňkách savců)

# 3. INTERFERENCE S TRANSKRIPCÍ A REPLIKACÍ

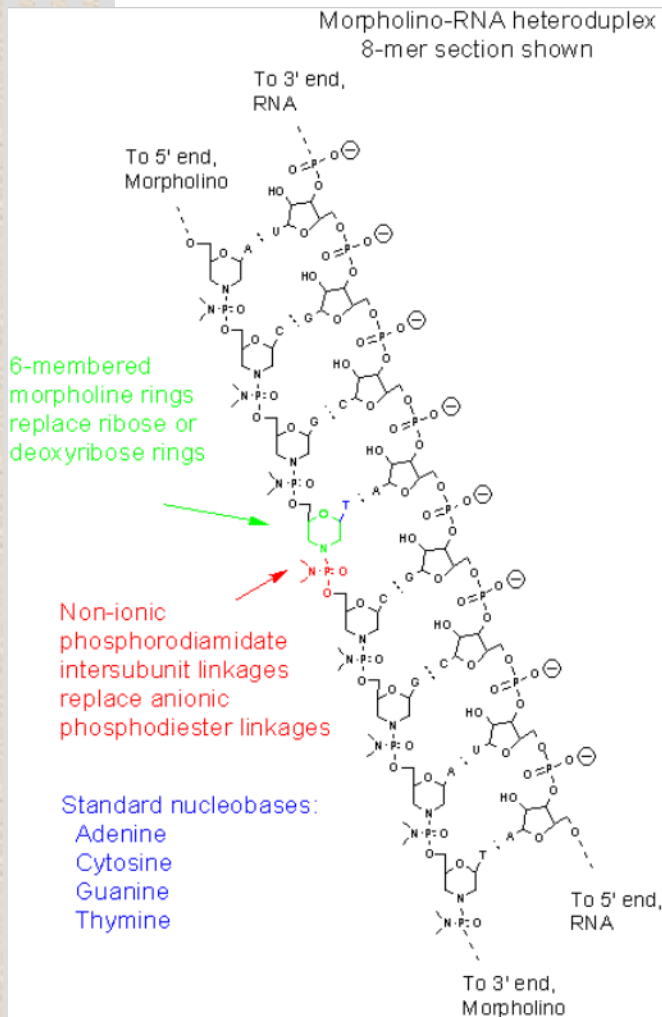
---

## Inhibitory RNA polymerázy

- **Favipiravir:** původně schválen pro therapeutic use in resistant cases of influenza.
- Modifikovaný analog pyrazinu
- Cílem působení jsou RNA-dependentní RNA polymerázy (RdRp) důležité pro transkripci a replikaci virového genomu



# 3. INTERFERENCE S TRANSLACÍ VIROVÝCH GENŮ



## ■ „ANTISENSE“ mechanismus:

Na principu segmentů DNA nebo RNA, které jsou zkonstruovány tak, aby se dostaly do části genomu viru v oblasti kritické pro životaschopnost viru

■ Specifické antivirotikum **FOMIVIRSEN** (u něj zajímavá i skutečnost, že funguje proti cytomegalovirové infekci očí u pacientů s AIDS, používá se ve formě intraokulární injekce)

■ **Morpholino oligomery** (PMO) – modifikují expresi důležitých genů viru – jsou schopny suprese např. koronavirů, flavivirů, calcivirů, virů horečky Dengue apod.

# 3. INTERFERENCE S TRANSLACÍ VIROVÝCH GENŮ

## RIBOZYMY

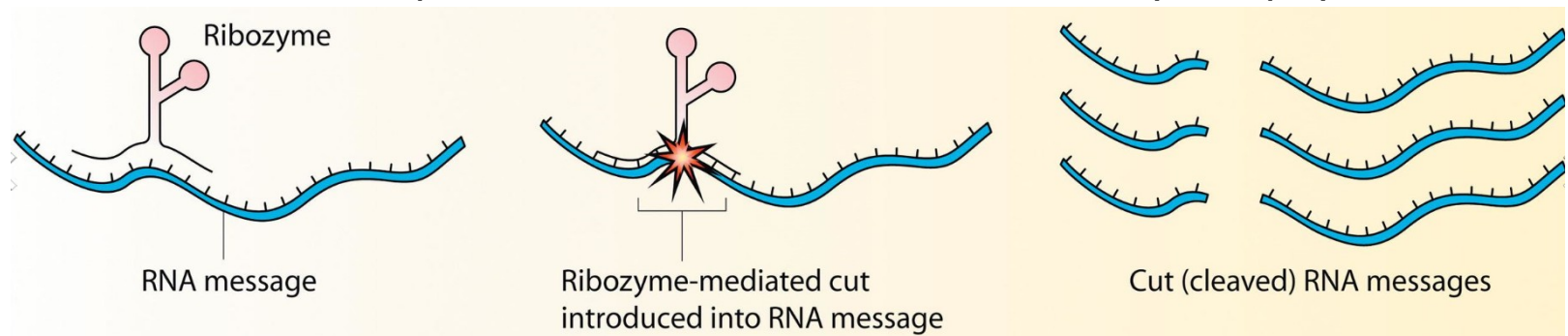
aktivní molekuly RNA, které jsou schopny katalyzovat různé typy reakcí (nejčastěji štěpení v cukr – fosfátové kostry RNA)

(T.R. Cech a S. Altman za objev získali (1989) Nobelovu cenu)

## Použití:

Obecně všude, kde je cílem poškodit RNA

- Anti-HIV, Hepatis C, SARS-CoV, Adenovirus, Viry chřipky A i B



# 3. INTERFERENCE S TRANSLACÍ IMUNOMODULÁTORY(I)

- **Interferony (např. interferon alfa, beta a gama)**
    - Indukují ribozomální enzymy hostitelské buňky, **kteří inhibují syntézu a translaci virové mRNA**, mají rovněž účinek antiproliferativní a dále na organismus pacienta imunomodulační, protinádorový
    - hepatitidy, někdy též papilomavirové infekce, HIV, terapie často v kombinaci s antivirotikem
    - **Interferon alfa (typ I): leukocytární;**
    - **interferon beta (typ I) fibroblastový;**
    - **Interferon gama (typ II): T-lymfocytární**
- NÚ: „flu-like“ syndrom- 2 až 4 hod po aplikaci – trvá až 8 hodin**
- INDUKTORY INTERFERONU:**
- **Syntetická dvouřetězcová RNA (ds RNA)**  
„vybuzení“ imunitní reakce a efekt na široké spektrum virů

# IMUNOMODULÁTORY(II)

---

- **3 známé enzymy, které jsou indukovány interferony:**
  - **Proteinkináza:** fosforylace elongačního faktoru 2, která vede k inhibici počáteční fáze syntézy polypeptidového řetězce
  - **Oligoisoadenylátsyntáza:** aktivace ribonukleázy a degradace virové mRNA
  - **Fosfodiesteráza:** inhibice elongace polypeptidového řetězce prostřednictvím zásahu terminálních nukleotidů tRNA

# IMUNOMODULÁTORY(III)

---

## ■ Pavilizumab

- Monoklonální protilátka proti fúzi proteinů u respiračního synciciálního viru

## ■ Imiquimod

- Modulátor imunitní odpovědi používaný lokálně proti genitálním a perianálním bradavicím

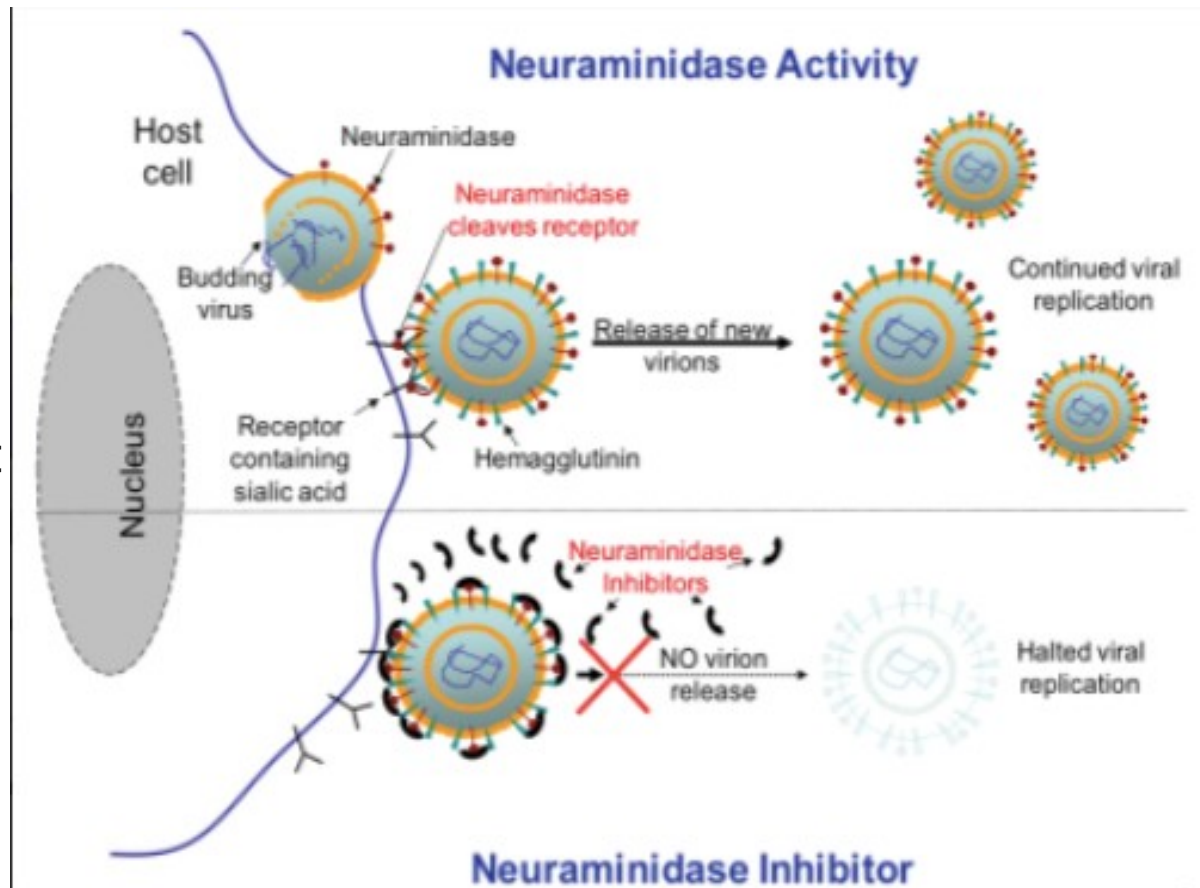
# 4. INHIBITORY PROTEÁZ

- Zabraňují replikaci viru selektivní vazbou na proteázy (např. HIV-1 proteázu a tím zablokují proteolýzu – tedy štěpení prekurzorů proteinů, které jsou nezbytné pro syntézu např. strukturálních proteinů)
- Používány jako antivirotika v léčbě:
- HIV/AIDS: koncovka názvů „- **navir**“
  - **Lopinavir**
  - **Ritonavir**
  - **Sanquinavir**
- Hepatitidy C: koncovka názvů „- **previr**“
  - **Boceprevir**
  - **Telaprevir**

# 5. ZÁBRANA UVOLNĚNÍ VIRU

## ■ INHIBITORY NEURAMINIDÁZ

Zabránění enzymu neuraminidáze, aby odštěpila receptor, s kyselinou sialovou a aby tak mohlo dojít k uvolnění viru



---

# **SKUPINY ANTIVIROTIK**

a příklady jednotlivých léčivých látek



# Nukleosidové a nukleotidové inhibitory

Antiherpetické, antiCMV

(mimo inhibitorů reverzních transkriptáz)

- **Aciklovir** LP reg
- Idoxuridin
- Vidarabin
- Ribavirin LP reg
- **Ganciklovir** LP reg
- **Fanciklovir**
- Valaciklovir LP reg
- Cidofovir LP reg
- Penciklovir
- Valganciklovir LP reg
- **Brivudin** LP reg

**LP reg: Léčivý Přípravek s touto účinnou látkou s platnou registrací v ČR**

# ACIKLOVIR (I)

např. léčivé přípravky Herpesin, Zovirax, Virolex

---

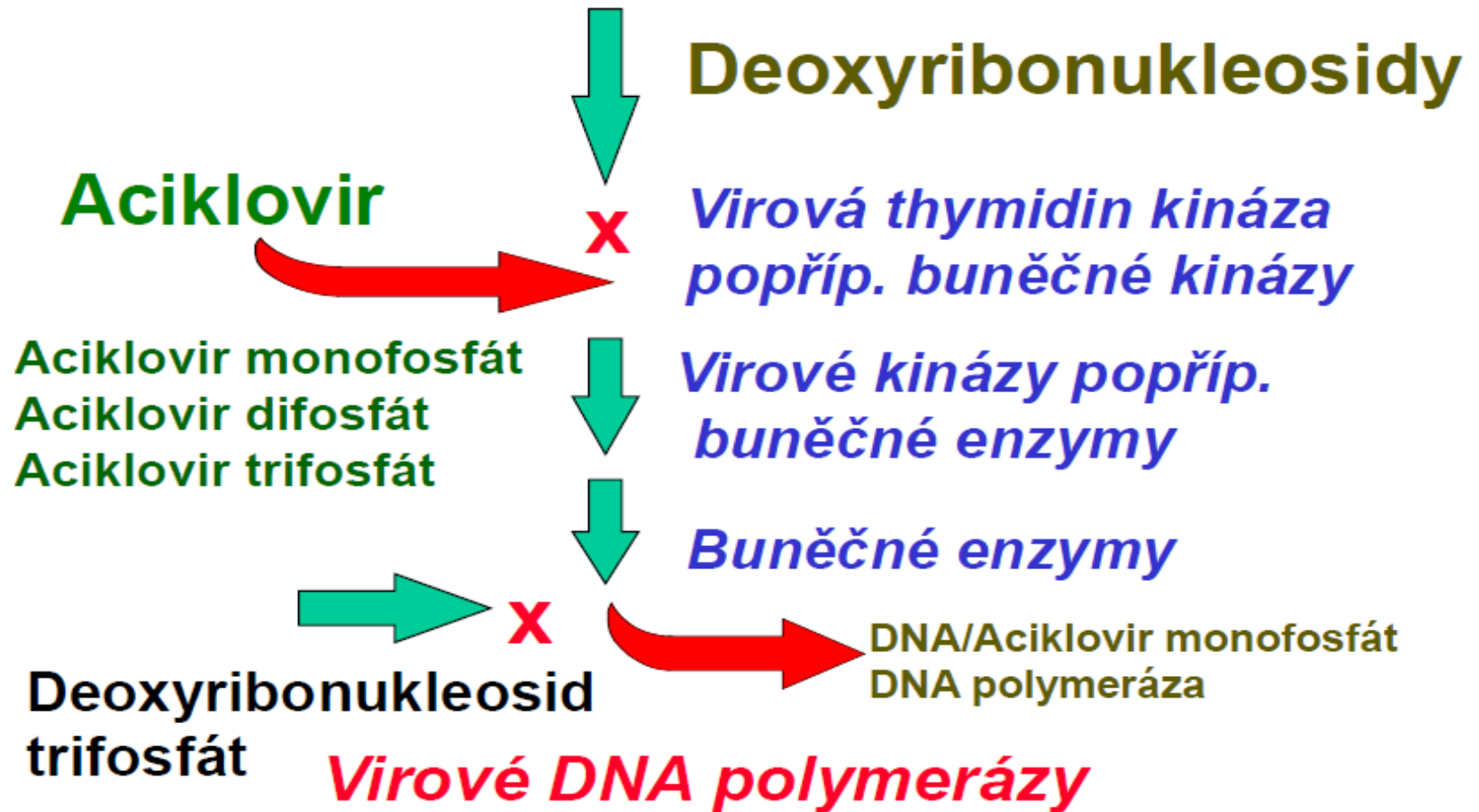
- Derivát guaninu (někdy nazýván acikloguanosinem) – mechanismus účinku viz. schéma:
- **systemově** - těžší formy pásového oparu a planých neštovic, herpetická encefalitida
- **lokálně** – kožní a slizniční formy *Herpes virus I a II*
- Nežádoucí účinky systemové – alergie kožní, zmatenost, třes, zvracení, zvýšení hodnot funkčních jaterních testů

# ACIKLOVIR (II)

---

- 3 kroky fosforylace k aktivaci
  - Selektivní aktivace virus specifickou thymidin kinázou
  - Pak di a tri fosfátové sloučeniny vytvořené buněčnými enzymy hostitelské buňky
- 2 mechanismy inhibice syntézy virové DNA:
  - Kompetitivní inhibice deoxyGTP potřebného pro virovou polymerázu, což vede ke vzniku ireverzibilního komplexu s DNA templátem
  - Včlenění do virové DNA => ukončení řetězce

# Inhibice syntézy virové DNA aciklovirem



# GANCIKLOVIR

---

- odvozen od acikloviru, ale toxičtější na druhou stranu účinnější proti cytomegaloviru (uvádí se až 100 násobně)
- relativní kancerogen
- Nežádoucí účinky:
  - neutropénie, trombocytopenie, trávicí potíže, psychické potíže, zvýšení hladin kreatininu a kyseliny močové

# FAMCIKLOVIR

---

- podáván perorálně, přeměna v játrech na účinný pemciklovir
- terapie pásového oparu a časná terapie postzosterových neuralgií

# BRIVUDIN

---

- selektivně působí na
  - *Herpesvirus hominis*
  - *Herpesvirus varicella-zoster*
- Nežádoucí účinky systémové:
  - zvýšení hodnot funkčních jaterních testů a hladiny kreatininu,
  - granulocytopenie,
  - trombocytopenie

# INTERAKCE s VIROVOU DNA

---

## ACYKlickÉ NUKLEOSIDOVÉ FOSFONÁTY

**Cidofovir:** CMV, HSV, papilomaviry

**Adefovir:** viry hepatitidy

- Nezávislé na virové thymidinkináze
- Přímě přeměněny na difosfoderiváty



# **PŮSOBENÍ NA: VIROVOU REVERZNÍ TRANSKRIPTÁZU DNA POLYMERÁZU**

---

## **Deriváty kyseliny fosfonové**

- Foscarnet
- Fosfonet

# FOSCARNETUM NATRICUM

---

- působí na cytomegalovirus, EBV a další herpetické viry , virus hepatitidy B a HIV
- terapie cytomegalovirové retinopatie při onemocnění AIDS
- mechanismus účinku: působení na virovou reverzní transkriptázu, DNA polymerázu => po aktivaci fosforylací
- Nežádoucí účinky: alergické kožní reakce, zvracení, bolesti hlavy, poškození funkce ledvin

# ZÁBRANA UNCOATINGU

---

## Cyklické aminy

- Amantadin
- Rimantadin
- Tromantadin

# AMANTADIN

## RIMANTADIN

---

- Patří mezi M2 iontové kanálové inhibitory
- Inhibuje uncoating virové RNA v infikované buňce hostitele
- působí selektivně na viry chřipky typu A
- vhodný spíše jako profylaxe v případě epidemie
- Kontraindikace : epilepsie, závažná onemocnění srdce, jater, ledvin, vředová choroba
- Nežádoucí účinky : sucho v ústech, bolesti hlavy, neklid, nesoustředěnost, nespavost

**RIMANTADIN**

obdobně jako amantadin

# ATAK NA RNA polymerázy

---

- **Favipiravir:** primárně proti chřipkovým virům
- Zkoumá se proti:
  - Žluté zimnici,
  - slintavce a kulhavce (Pikornaviry),
  - flavivirům (včetně West Nile virus),
  - arenavirům, bunyavirům,
  - alphavirům (virová encefalitida koní),
  - hantavirům
  - SARS-CoV-2.

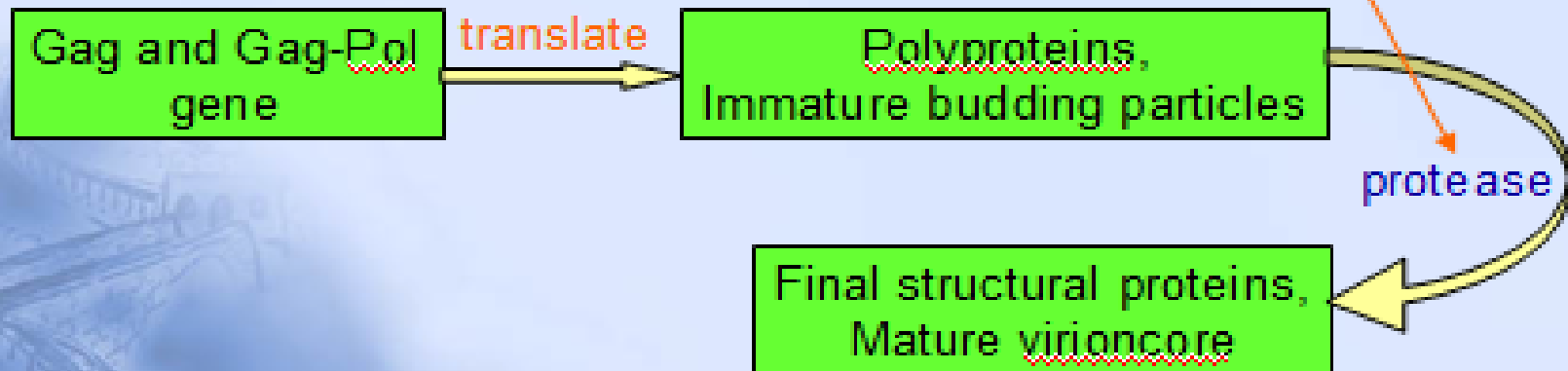
# Inhibitory proteáz

---

- Saquinavir **LP reg**
- Indinavir **LP reg**
- Ritonavir **LP reg**
- Nelfinavir
- Amprenavir
- Fosamprenavir **LP reg**
- Atazanavir **LP reg**
- Tipranavir **LP reg**
- Darunavir **LP reg**
- Telaprevir **LP reg**
- Boceprevir **LP reg**

# Protease inhibitors

- Including *ritonavir*, *nelfinavir*, *saquinavir*, *indinavir* and *amprenavir*.



# Inhibitory proteáz (I)

---

- Hostitelské mRNA => přímo funkční proteiny, ale u viru (HIV) je RNA v průběhu translace „překládána“ do biochemicky inertních polypeptidů
- Pak nastupuje virus specifická proteáza, která konvertuje polypeptid do různých strukturálních a funkčních bílkovin prostřednictvím vazeb v příslušných pozicích
- Protože se taková proteáza nevyskytuje u hostitelských buněk, je dobrým cílem zásahu antivirotik



# Inhibitory proteáz (II)

---

- V současnosti tyto inhibitory proteáz spolu s inhibitory reverzní transkriptázy tvoří anti-HIV kombinace
- Perorální podání
- Nežádoucí účinky : nausea, vomitus, diarhea
- U některých zvýšené hladiny sledovaných parametrů jaterních testů
- Pozor na interakce s dalšími léčivy – inhibice enzymů P450 cytochromu

# Srovnání vybraných inhibitorů proteázy

| úč. látka   | amprenavir | nelfinavir | indinavir | ritonavir | saquinavir |
|-------------|------------|------------|-----------|-----------|------------|
| přípravek   | Agenerase  | Viracept   | Crixivan  | Norvir    | Invirase   |
| účinnost    | +++        | +++        | +++       | +++       | +          |
| dávkování   | 2xd        | 3xd        | 3xd       | 2xd       | 3xd        |
| poč. tbl./d | 12-16      | 9          | 6         | 12        | 12         |
| tolerance   | +++        | +++        | ++        | +         | +++        |
| it.-p-450*  | ++         | ++         | ++        | +++       | +          |
| it.-potrava | -          | ++         | +++       | ++        | -          |
| do CNS      | +          | -          | -         | -         | -          |
| x-resist.   | +          | +          | +++       | +++       | +          |

\* enzymové inhibitory, NÚ : Abnormity ve spektru lipidů až různě výrazný vliv na adipogenezu

Nové PI: Atanzavir, Fosamprenavir, Tipranavir

**K povšimnutí:**

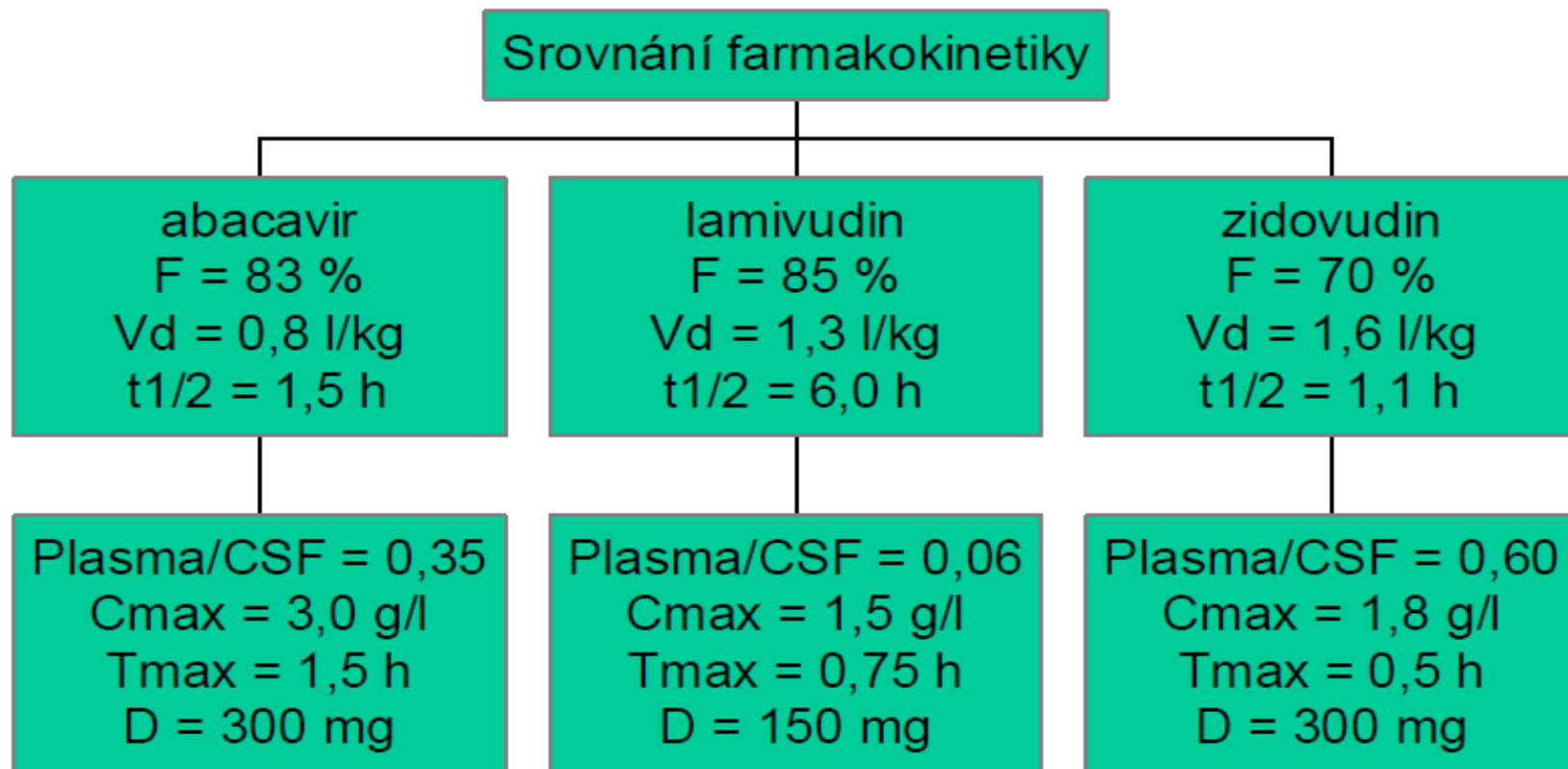
- **počet tablet** ... denně!
- **rezistence**

# Nukleosidové a nukleotidové inhibitory reverzní transkriptázy

---

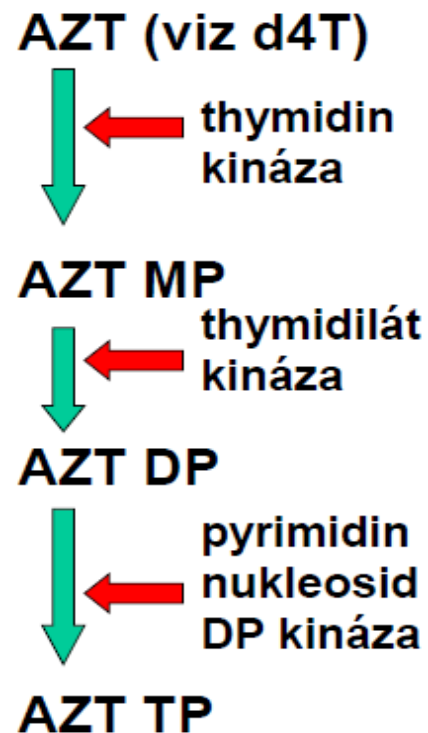
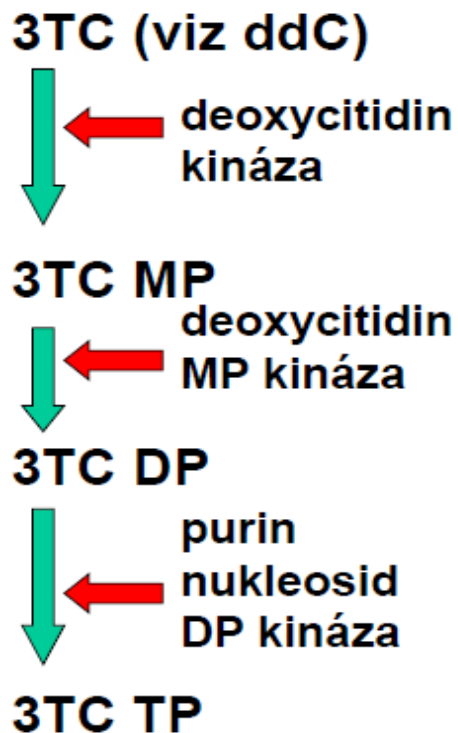
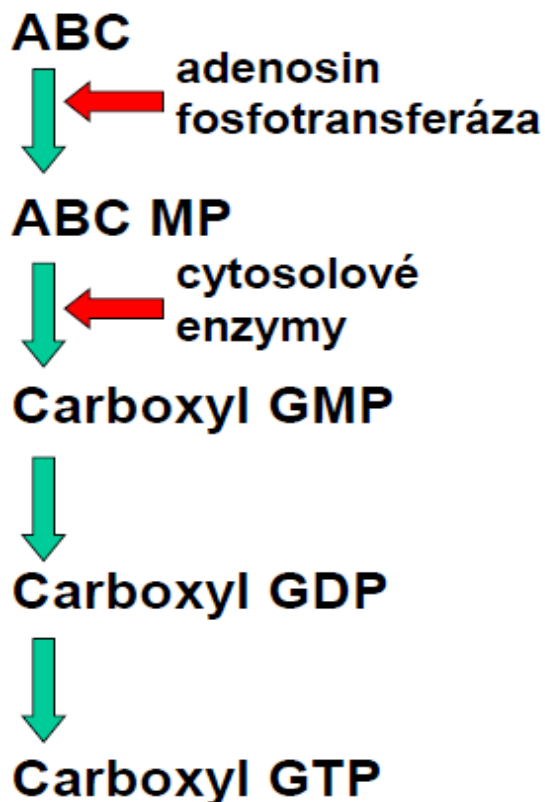
- Zidovudin **LPreg**
- Didanosin
- Zalcitabin
- Stavudin **LPreg**
- Lamivudin **LPreg**
- Abacavir **LPreg**
- Tenofovir disoproxil **LPreg**
- Adenovir divoproxil **LPreg**
- Emtricitabin **LPreg**
- Entecavir **LPreg**
- Telbivudin **LPreg**
- Clevudin

# Trizivir (Abacavir, Lamivudin, Zidovudin)



F = biologická dostupnost ; Vd = distribuční objem; t1/2 = poločas eliminace;  
Cmax = maximální koncentrace; Tmax doba, za kterou se dosáhne Cmax ; D = dávka

## Aktivace abacaviu, lamivudinu a zidovudinu (3 různé mechanismy účinku)



# **Ne**nukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy (NNRTI)

---

- Nevirapin **LPreg**
- Delavirdin
- Efavirenz **LPreg**
- Etravirin **LPreg**
- Rilpivirin **LPreg**

# **N**enukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy (NNRTI)

---

- Nenukleosidový nekompetitivní inhibitor reverzní transkriptázy
- Neinhibuje DNA polymerázy
- Vazba na bílkoviny - 99,5 - 99,8%
- Metabolizován CYP 3A4 a CYP 2B6
- Enzymový induktor - po opakované dávce kratší eliminační poločas
- Četné interakce podobně jako u proteázových inhibitorů

# **N**enukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy (NNRTI)

---

**Nevirapin** biologická dostupnost 90%, t 0,5 27 h,  
metabolizován P-450, enzymový induktor - snižuje  
koncentrace PI, kontraceptiv

**Delaviridin** biologická dostupnost 85%, t 0,5 5,8 h,  
metabolizován P-450, enzymový inhibitor - zvyšuje  
koncentrace antiepileptik, astemizolu, cizapridu

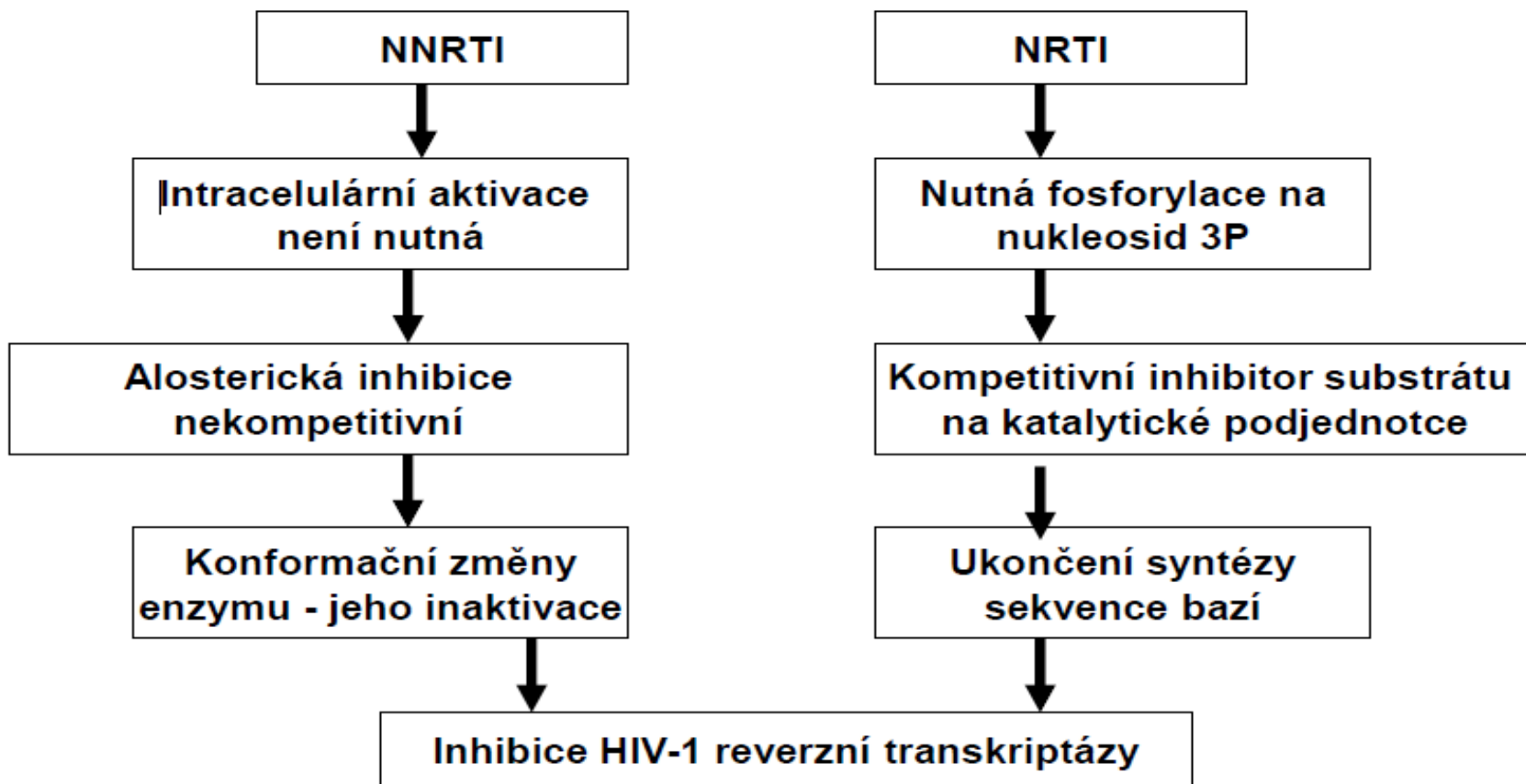
**Etravirin** je NNRTI viru lidské imunodeficiency typu 1: HIV-1  
Váže se přímo na reverzní transkriptázu (RT) a blokuje RNA-  
dependentní a DNA dependentní DNA polymerázovou aktivitu  
tím, že naruší katalytické místo enzymu.  
Metabolizován CYP3A4, CYP2C9 a CYP2C19 a metabolity  
potom podstupují glukuronidaci  
uridindifosfátglukuronosyltransferázou (UDPGT).

**Rilpivirin** je diarylpyrimidin NNRTI viru HIV-1



# **NRTI** (nukleosidové) vs **NNRTI** (nenukleosidové) Reverse Transcriptase Inhibitors

## Rozdíly v mechanismu účinku NRTI a NNRTI



# Inhibitory neuraminidáz

---

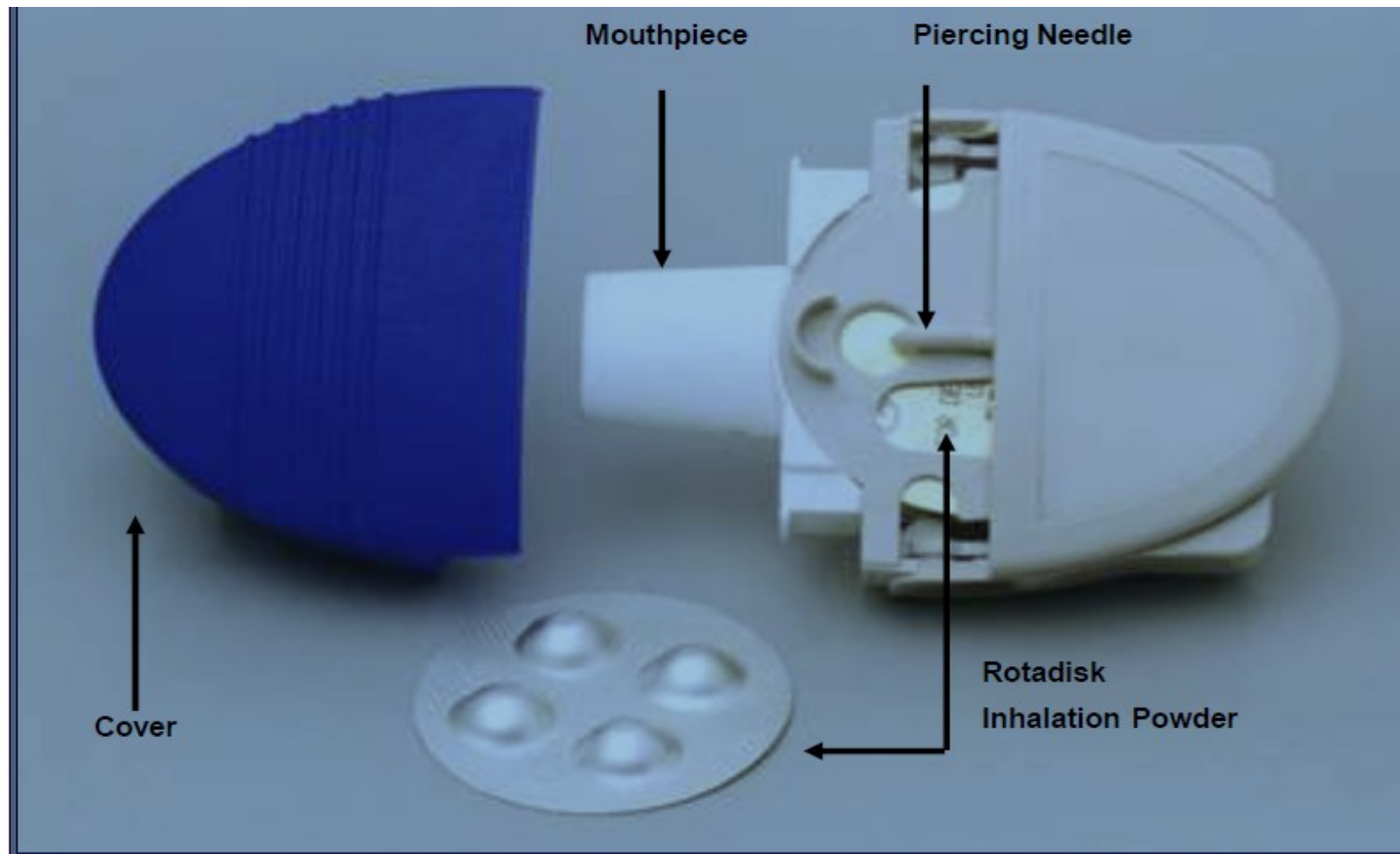
- Zanamivir **LPreg**
- Oseltamivir **LPreg**
- Laninamivir
- Peramivir (EU již neregistrován)

# ZANAMIVIR

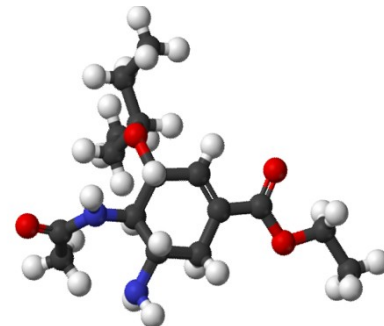
---

- první do praxe zavedený **inhibitor neuraminidáz** chřipkových virů A i B,
- znemožňuje nově replikovaným virům, aby opustily hostitelskou buňku a napadly další epiteliální buňky dýchacího ústrojí
- působí i na amantadin-rezistentní kmeny, neovlivňuje tvorbu protilátek po očkování
- terapeutické použití v **prvních dvou dnech** nemoci, kdy se viry množí a šíří – vdechuje se pomocí **inhalátoru**

# Inhalační aplikátor



# OSELTAMIVIR

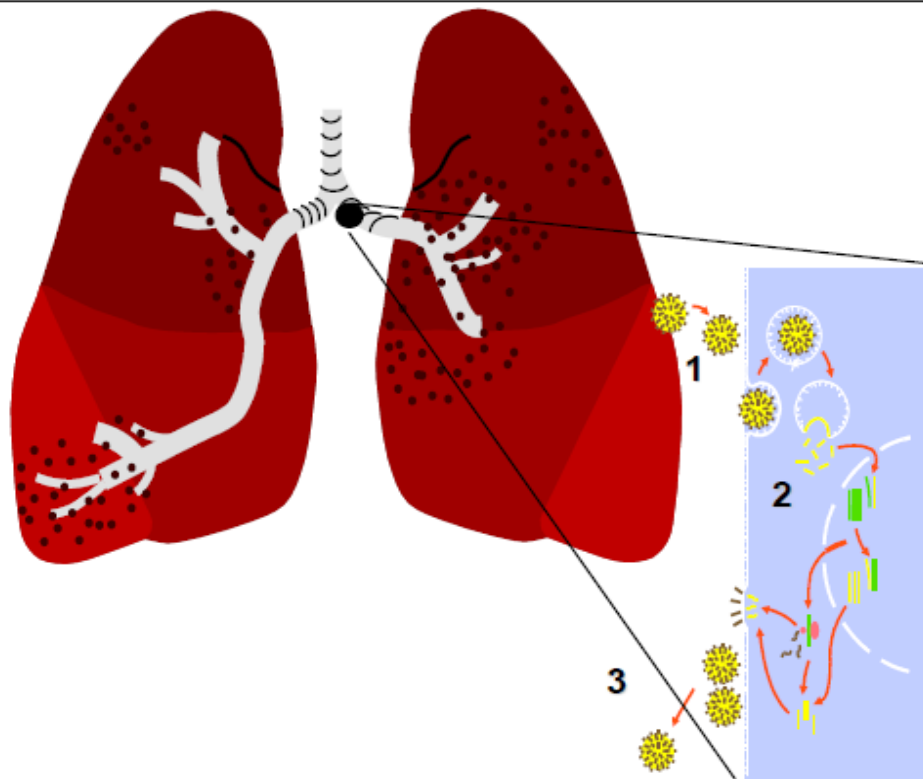


- **Osetamivir fosfát** – prekurzor obsažený v komerčním antivirotku „TAMIFLU“
- Jediný protichřipkový HLP, jehož prodeje reportovány v CZ (data 2015)
- Účinný na neuraminidázu chřipkových virů A a B je až jeho metabolit **oseltamivir karboxylát**
- **Atak na neuraminidázu** je důležitý z pohledu narušení její fce – průnik virů do infikované buňky a rovněž uvolnění vir částic z infikované buňky
- **Nenahrazuje vakcinaci !** *Zaznamenáno i použití ve veterině parvoviry (kočky/psi)*
- Léčebné a profylaktické podání v době epidemie

---

# Infekce dýchacích cest virem chřipky

---



**1** Virus přilne na povrch buněk respiračního epitelu

**2** Virus se množí

**3** Virové neuraminidázy umožňují uvolňování viru do prostředí dýchacích cest

---

Respirační trakt je hlavním místem virové infekce a replikace chřipkových virů

---

# Léčba chřipky

---

## Kauzální - virostatiky

- ➔ Cyklické aminy - inhibitory kanálového  $M_2$  proteinu, účinné jen u virů chřipky A. Rychlý nástup rezistence
  - ◆ Amantadin
  - ◆ Rimantadin
- ➔ Inhibitory neuraminidázy - účinné u virů chřipky A i B. Vznik rezistence není pravděpodobný
  - ◆ Zanamivir
  - ◆ Oseltamivir
- ➔ Inhibitor cap-endonukleázy, zásah do syntézy vir mRNA
  - ◆ Baloxavir marboxil – účinek proti virům chřipky A a B

# Ostatní antivirotika

---

- Moroxydin
- Lysozym
- Inosin pranobex
- Pleconaril
- Enfuvirtid
- Raltegravir
- Maraviroc
- Maribavir
- Elvitegravir
- Dolutegravir



# ANTIVIROTIKA PRO TERAPII HIV

---

- Tyto přípravky vedou pouze ke zpomalení průběhu infekce, infekci nevyléčí ani nebrání jejímu šíření
- Obecné zásady současné **kombinované antiretrovirové terapie (cART)**
- Dle výsledků mnohých studií byly v řadě zemí vytvořeny návody =>

# Zkratky

---

- **NNRTI** nenukleosidový inhibitor reverzní transkriptázy
- **PI (HIV)** inhibitor HIV- proteázy
- **FI** inhibitor fúze
- **NRTI** nukleosidový inhibitor reverzní transkriptázy
- **TDM** monitorování hladin léků
- **VL** virová zátěž (počet RNA kopii/ml plazmy)
- **WB** Western Blot, confirm. test potvrzující přítomnost protilátek proti jednotlivým antigenům (součástí HIV)

# Obecné zásady současné kombinované antiretrovirové terapie (cART)

1. Za optimální režim je dnes pokládána **kombinace 3 léčivých látek** (vč. NNRTI+PI), na něž není (u daného nemocného) rezistence. Rezistenci je možno v indikovaných případech nechat vyšetřit v NRL pro AIDS v SZÚ Praze.
2. Preferují se režimy s podáváním všech přípravků **v jedné denní dávce** (1x/d) (např. TDF+FTC/3TC, ABC+3TC), nebo nejvýše ve 2 denních dávkách (2x/d).

# Obecné zásady současné kombinované antiretrovirové terapie (cART)

---

3. Pokud je u daného nemocného prokázána dvakrát po sobě VL > 400 (přísnější měřítko 50) c/ml, pokládá se to **za virologické selhání**.
4. Pacienti s prokázanými **mutacemi**, vyřazujícími z léčebného použití analoga thymidinu (TAMs) nebo dokonce všechny nukleosidy (NAMs), by měli mít nově kombinace obsahující NNRTI + PI / +FI.

# Obecné zásady současné kombinované antiretrovirové terapie (cART)

---

5. Při zjištěné **toxicitě** jednoho léku nepřidáme další podobně toxický, ale vyměníme jej za příbuzný a účinnější.
6. **LPV/r** (lopinavir/ritonavir) má vysokou genetickou bariéru a **inhibiční kvocient** (IQ), proto k němu stačí jeden aktivní NRTI (v případě nemožnosti další volby NRTI pro rezistenci).

# Obecné zásady současné kombinované antiretrovirové terapie (cART)

7. Při **průjmech** (často v souvislosti s podáváním PI) je doporučována dieta s vlákninami, kalciem a loperamid. Ne vždy se však stav podaří zcela upravit.
8. Při **vysokých hladinách lipémie** a vysokém koronárním riziku je indikován atazanavir potencovaný ritonavirem (ATV/r = atazanavir/ritonavir).  
Při jeho podávání se relativně často objevuje ikterus.

# Obecné zásady současné kombinované antiretrovirové terapie (cART)

9. **ATV** musí být vždy kombinován s **RTV**! Za zvláště nevhodné jsou považovány kombinace ATV/r s TDF, EFV nebo NVP, při nichž dochází k významnému snížení hladiny ATV.

## 10. Potencované inhibitory HIV proteázy (PI/r)

- zvyšují hladiny statinů a hrozí rhabdomyolýza, event. až renální insuficience.
- Při hypercholesterolémii lze používat jen pravastatin a atorvastatin (10-40 mg/den).
- Důležité je sledování klinického stavu a kontrola CK, LD, event. myoglobinu.

# Obecné zásady současné kombinované antiretrovirové terapie (cART)

Je třeba i počítat se **samoléčením pacientů**.  
Cíleně po něm pátrat, pacienti používají různé čaje, přírodní extrakty (viz třezalka atd.) a nepovažují za důležité o těchto skutečnostech ošetřujícího lékaře spontánně informovat.

Vzhledem k možným interakcím s cART je nutné být informován.

Často jsou používána antacida, H<sub>2</sub> antagonisté a inhibitory protonové pumpy, jež mohou mít **negativní vliv na resorpci**, a tím se mohou podílet na **poddávkování**.



# Update 2020

AR – antiretrovirovy; ART – antiretrovirová terapie; CYP3A4 – cytochrom P450 3A4; d – den; DRESS – syndrom – vzácná nežádoucí reakce na podání léčiva, drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms; HBV – virus hepatitidy B; HIV – lidský virus imunodeficiency; human immunodeficiency virus; IRIS – zábludný syndrom imunitní rekonstrukce, immune reconstitution inflammatory syndromes; kv – srovnávací; kobi – kobicistat; s.c. – subkutánně

| léčivo (přípravek)   | dávkování   | nežádoucí účinky  | poznámka  |
|--|---|---|---|
| <b>nukleosidové a nukleotidové inhibitory reverzní transkriptázy (NRTI a NNRTI)</b>                                |   |   |   |
| nukleosidové a nukleotidové inhibitory reverzní transkriptázy (NRTI a NNRTI)                                       | 1x 300 mg/d   | renální insuficience, pokles kostní density   | u pacientů s koinfekcí HBV/HIV při ukončení léčby může nastat akutní exacerbace hepatitidy  |
| tenofovir disoproxil, TDF (Viread tbl 300 mg)  | 1x 25 mg/d; s kobi nebo RTV: 1x 10 mg/d   | nefrotoxicita nižší než TDF   | u pacientů s koinfekcí HBV/HIV při ukončení léčby může nastat akutní exacerbace hepatitidy  |
| tenofovir alafenamid, TAF (Vemlidy tbl 25 mg)  | 2x 300 mg/d nebo 1x 600 mg/d  | hypersenzitivní reakce (5 %)  | haplotypy HLA-B*57:01 predikuje riziko hypersenzitivní reakce   |
| abakavir, ABC (Ziagen tbl 300 mg)  | 1x 200 mg/d   | minimálně toxický   |   |
| emtricitabin, FTC (Emtriva tbl 200 mg)   | 2x 150 mg/d nebo 1x 300 mg/d  | minimálně toxický   |   |
| lamivudin, 3TC (Epivir tbl 150 mg a 300 mg)  | 2x 250–300 mg/d   | makrocytóza a makrocytární anémie, méně neutropenie, nauzea, serotomie, pigmentace nehtů, myopatie                            | kontroly zejména krevního obrazu  |
| zidovudin, azidotymidin, ZDV, AZT (Retrovir tbl 250 mg)  |   |   |   |
| <b>nenukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy (NNRTI)</b>  |   |   |   |
| efavirenz, EFV (Stocrin tbl 600 mg)  | 1x 600 mg/d (nalačno večer)   | vertigo, nespavost, „živé“ sny, zmatenost, esantém, potenciálně teratogenní   | četné interakce, nevhodný v graviditě (teratogenní)   |
| etravirin, ETV (Intence tbl 200 mg, popř. 100 mg)  | 2x 200 mg/d   | esantém, hypersenzitivní syndrom, DRESS syndrom   | četné interakce   |
| rilpivirin, RPV (Edurant tbl 25 mg)  | 1x 25 mg/d  | esantém, deprese, nespavost, bolest hlavy, hepatotoxicita, prodloužení intervalu QTc na EKG                                   | zásadně užívat s jídly, četné interakce   |
| doravirin, DOR (Pifeltro tbl 100 mg)   | 1x 100 mg/d   |   |   |
| <b>inhibitory proteinázy (PI)</b>  |   |   |   |
| lopinavir/ritonavir, LPV/r (Kaletra tbl 200 mg/50 mg)  | 2x 400/100 mg/d s EFV či NVP; 2x 600/150 mg/d   | průjem, hyperlipidemie, lipodystrofie, elevace hodnot aminotransferáz   | užívat s jídly, četné významné interakce  |
| darunavir, DRV (Prezista tbl 600 mg, 800 mg, popř. 400 mg) darunavir/kobicistat, DRV/c (Rezista tbl 800 mg/150 mg) | s RTV: 1x 800/100 mg/d (u naivních pacientů); 2x 600/100 mg/d (u předléčených pacientů) s kobi: 1x 800/150 mg/d   | esantém, průjem méně výrazný  | užívat s jídly, prohi rezistence odlišný od LPV/r, četné významné interakce   |
| atazanavir, ATV (Reyataz cps 300 mg, také 150 mg a 200 mg) atazanavir/kobicistat, ATV/c (Evotaz tbl 300 mg/150 mg) | 1x 400 mg/d, s RTV: 1x 300/100 mg/d s kobi: 1x 300/150 mg/d   | neprímá hyperbilirubinemie až viditelný ikterus, prodloužení úseku PR na EKG  | užívat s jídly, četné významné interakce, nepodávat současně s H <sub>2</sub> inhibitory a inhibitory protonové pumpy   |
| <b>inhibitory integrázy (II, resp. InSTI)</b>  |   |   |   |
| raltegravir, RAL (Isentress tbl 400 mg) raltegravir HD, RAL HD (Isentress HD tbl 600 mg)                           | 2x 400 mg/d 1x 1 200 mg/d (2 tbl a 600 mg) u ART naivních nebo virologicky suprimovaných při předchozím režimu s RAL: 2x 400 mg/d s rifampicinem: 2x 800 mg/d | hypersenzitivní reakce, průjem, nauzea, bolest hlavy, horečka, svalová slabost, elevace kreatininkinázy                       | nevhodné současné podávání antacid a rifampicinu, nejsou interakce na úrovni CYP3A4   |
| elvitegravir, EVG (Vitekta tbl 150 mg)   | s kobi: 1x 150 mg/d   | nauzea, průjem, zvýšení sérové koncentrace kreatininu inhibicí jeho tubulární sekrece, neřopatie                              | četné interakce na úrovni CYP3A4 v důsledku současného účinku kobicistatu; antacida a laxativa obsahující vápník, hořčik nebo hliník, sukralát a určité nutriční doplňky; nevhodný v graviditě (nespolehlivé dosažení terapeutických koncentrací) |
| dolutegravir, DTG (Tivicay tbl 50 mg   25 mg a 10 mg)  | 1x 50 mg/d, u dříve léčených InSTI s prokázanou či suspektní rezistencí k InSTI 2x 50 mg/d  | hypersenzitivní reakce, hepatopatie, nespavost, bolesti hlavy, prochloubení deprese, teratogenita (defekt neuronální trubice) | současně neužívat antacida a laxativa obsahující vápník, hořčik nebo hliník, sukralát a určité nutriční doplňky, multivitamíny a herbální produkty  |

| léčivo (přípravek)   | dávkování  | nežádoucí účinky  | poznámka  |
|--|--|---|---|
| <b>inhibitory vstupu, tj. inhibitory fúze (FI), antagonisté koreceptoru CCR5 a inhibitory připevnění</b> |  |   |   |
| enfuvirtid, T-20 (Fuzeon inj 90 mg)  | 2x 90 mg/d s.c.  | kožní iritace a infiltráty v místě vpichu, periferní neuropatie, záškrtý hromíchých dýchacích cest až pneumonie | márodná příprava (ředění) a vlastní aplikace  |
| maraviroc, MVC (Celsentri tbl 150 mg a 300 mg)   | 2x 300 mg/d; s inhibitory CYP3A4: 2x 150 mg/d; s induktoři CYP3A4: 2x 600 mg/d | bolesti břicha, kašel, slabost až ortostatická hypotenze  | četné interakce na úrovni CYP3A4, vyžaduje vyšetření troponinu ke koreктору CCR5 (tropotypu C5) |
| ibalizumab, IBA (Trozarz inj 200 mg/1,33 ml)   | iniciální dávka 2 000 mg i.v., následná udržovací dávka 800 mg i.v. a 2 týdný  | možnost vzniku IRIS, průjem, esantém  | pouze pro pacienty s multirezistentním HIV a virologickým selháním po více AR režimech          |

## REMEDIA

Z NOVINEK ARCHIV RUBRIKY SPECIÁLY O TITULU

[Domů](#) • [Rubriky](#) • [Přehledy názorů, diskuse](#) • Současná podoba antiretrovirové léčby

## Současná podoba antiretrovirové léčby

11 minut čtení | 27. 10. 2020 | MUDr. Hanuš Rozsypal, CSc. | Vyšlo v titulu Remedia

### Souhrn:

Rozsypal H. Současná podoba antiretrovirové léčby. Remedia 2020; 30: 545–552. Antiretrovirová terapie je základem léčby osob infikovaných HIV (lidským virem imunodeficiency). Antiretrovirotika se rozdělují do šesti skupin podle mechanismu účinku a chemické struktury. Jedna blokuje funkci tří virových enzymů a jiná brání vstupu viru do buňky. U většiny pacientů se dosáhne suprese virové replikace, která je předpokladem pro návrat, resp. udržení dostatečné funkce imunitního systému. Léčba má také význam pro omezení přenosu infekce HIV na druhé osoby. Ačkoliv léčba brání klasickým zdravotním komplikacím infekce HIV vázaným na imunodeficit, nezabrání úplně aktivaci imunitního systému a tím nebezpečí non-AIDS komplikací. Obvyklá počáteční kombinace antiretrovirotik zahrnuje dva nukleosidové, resp. jeden nukleosidový a jeden nukleotidový inhibitor reverzní transkriptázy spolu s inhibitorem integrázy. Za určitých okolností přichází v úvahu i použití např. nových nenukleosidových inhibitorů reverzní transkriptázy nebo inhibitorů proteinázy. Vedle této konvenční terapie se zvolna prosazuje používání dvojkombinačních režimů založených na spolehlivosti dolutegraviru. Tyto režimy slibují snížení toxicity, lékových interakcí a nákladů při zachování účinku. Určité teoretické

# Poznámky (I)

---

- **Nejmodernější léčba AIDS (zásah do replikace viru HIV) stále vychází z molekuly českého chemika **Antonína Holého**:**
- Tenofovir, který syntetizoval profesor Holý, je už druhé desetiletí celosvětově nejpodávanějším lékem proti HIV a užívá jej kolem sedmdesáti procent všech léčených.
- Původní molekula **tenofoviru, disoproxil fumarát**, používaná od roku 2001, je v současné době nahrazována lépe snášenou verzí **tenofovir-alafenamidem (TAF)**.
- Tenofovir spolu s dalšími přípravky je dnes součástí většiny kombinovaných léků.

# Poznámky (II)

---

- Pozn. **Roční náklady** na základní trojkombinační antiretrovirovou léčbu jednoho HIV pozitivního pacienta jsou **300 – 400 tisíc Kč...** A je to léčba celoživotní.
- !Signály z okolních zemí v posledních letech => šíření multirezistentních kmenů HIV.

# Nukleosidové retrovirové preparáty

---

## ■ ZIDOVUDIN

- Základní lék v terapii všech forem HIV infekce
- NÚ : anémie, neutropénie, nechutenství, bolesti hlavy, nespavost, bolesti svalů
- Dlouhodobá terapie, kontrola krevního obrazu nutná

## ■ DIDANOSIN

- Označován někdy jako ddl, i v kombinaci s předchozí skupinou
- Nejzávažnější NÚ : pankreatitida, periferní neuropatie
- Dlouhodobá terapie, kontrola krevního obrazu a sérové amylázy nutná

## ■ ZALCITABIN

- Označován někdy jako ddC, používán i v kombinaci se zidovudinem
- Nejzávažnější NÚ : pankreatitida, periferní neuropatie, změny v krevním obraze

# Inhibitory retrovirových proteáz

---

Často používané kombinace obou + doplňková léčba + eventuelně léčba následných infekcí

- **SAQUINAVIR**

- Vždy se kombinuje s nukleosidovými preparáty
- Nevhodný pro děti do 12 let
- NÚ: léková horečka, zvracení, průjem, periferní neuropatie, zvýšení hodnot jaterních transamináz

- **INDINAVIR**

- vlastnosti obdobné jako předchozí přípravek
- nutná silná hydratace jinak nebezpečí nefrolitiázy

- **RITONAVIR**

- vlastnosti obdobné jako předchozí přípravky

# Katzung, Bertram G. *Basic and Clinical Pharmacology*,

10th edition. New York: McGraw, Hill Lange Medical, **2007**, pp.536-541

(aneb pohled do historie:2007)

## Antivirals used against HIV (HAART) (primarily J05)

|  |   |
|--|---|
| <u>Nucleoside &amp; Nucleotide Reverse Transcriptase Inhibitors (NRTI)</u> | <u>Abacavir (ABC)<sup>°</sup> • Emtricitabine<sup>°</sup> • Lamivudine (3TC)<sup>°</sup> • Tenofovir<sup>°</sup> • Didanosine • Zidovudine (AZT) • Apricitabine<sup>†</sup> • Stampidine<sup>†</sup> • Elvucitabine<sup>†</sup> • Racivir<sup>†</sup> • Amdoxovir<sup>†</sup> • Stavudine<sup>‡</sup> • Zalcitabine<sup>‡</sup></u> |
| <u>Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors (NNRTI)</u>             | <u>Efavirenz<sup>°</sup> • Nevirapine • Etravirine • Rilpivirine<sup>†</sup> • Loviride<sup>‡</sup> • Delavirdine<sup>‡</sup></u>   |
| <u>Protease Inhibitors (PI)</u>  | <u>Atazanavir<sup>°</sup> • Fosamprenavir<sup>°</sup> • Lopinavir<sup>°</sup> • Darunavir • Nelfinavir • Ritonavir • Saquinavir • Tipranavir • Amprenavir<sup>‡</sup> • Indinavir<sup>‡</sup></u>   |
| <u>Entry/fusion inhibitors</u>   | <u>Enfuvirtide • Maraviroc • Vicriviroc<sup>†</sup> • PRO 140<sup>†</sup> • Ibalizumab<sup>†</sup></u>  |
| <u>Integrase inhibitors</u>  | <u>Raltegravir • Elvitegravir<sup>†</sup></u>   |
| <u>Maturation inhibitors</u>   | <u>Bevirimat<sup>†</sup> • Vivecon<sup>TM†</sup></u>  |
| <u>Combined formulations</u>   | <u>Combivir • Atripla • Trizivir • Truvada • Kaletra • Epzicom</u>  |
| <u>Other &amp; experimental agents</u>                                     | <u>Foscarnet • Hydroxyurea • Synergistic enhancers • Epigallocatechin gallate • Portmanteau inhibitors • Globoidnan A • Griffithsin • Diarylpyrimidines • Calanolide A • Miltefosine</u>  |

<sup>°</sup>DHHS preferred first-line agent. <sup>†</sup>Undergoing clinical trials, not FDA approved. <sup>‡</sup>Formerly or rarely used agent.



# Anti HIV-antiretrovirotika (2023)

[https://en.wikipedia.org/wiki/Antiviral\\_drug](https://en.wikipedia.org/wiki/Antiviral_drug)



| V · T · E  |  | Antiviral drugs: antiretroviral drugs used against HIV (primarily J05)  | [hide]  |
|--|--|---|---|
| <b>Capsid inhibitors</b>   | Lenacapavir (LEN)  |   |   |
| <b>Entry/fusion inhibitors</b><br><i>(Discovery and development)</i>                 | <i>gp41</i> (Enfuvirtide (ENF, T-20)) <sup>◊</sup> · <i>CCR5</i> (Maraviroc (MVC) · Vicriviroc <sup>†</sup> , Cenicriviroc <sup>†</sup> , Leronlimab <sup>†</sup> ) · <i>CD4</i> (Ibalizumab (IBA), Semzumolimab <sup>§</sup> ) · <i>gp120</i> (Fostemsavir (FTR))   |   |   |
| <b>Integrase inhibitors</b><br><b>(Integrase strand transfer inhibitors (INSTI))</b> | Bictegravir (BIC) · Cabotegravir (CAB) · Dolutegravir (DTG) <sup>#</sup> · Elvitegravir (EVG) · Raltegravir (RAL) <sup>#</sup> · BI 224436 <sup>†</sup> · MK-2048 <sup>†</sup>   |   |   |
| <b>Maturation inhibitors</b>   | Bevirimat <sup>†</sup> · BMS-955176 <sup>§</sup> · Fipravirimat <sup>§</sup>   |   |   |
| <b>Protease Inhibitors (PI)</b><br><i>(Discovery and development)</i>                | <b>1<sup>st</sup> generation</b>   | Amprenavir (APV) <sup>‡</sup> · Fosamprenavir (FPV) · Indinavir (IDV) <sup>◊</sup> · Lopinavir (LPV) · Nelfinavir (NFV) <sup>◊</sup> · Ritonavir (RTV) <sup>#</sup> · Saquinavir (SQV) <sup>◊</sup>   |   |
|  | <b>2<sup>nd</sup> generation</b>   | Atazanavir (ATV) <sup>•#</sup> · Darunavir (DRV) <sup>•#</sup> · Tipranavir (TPV) <sup>◊</sup> · TMC-310911 <sup>§</sup>  |   |
| <b>Reverse-transcriptase inhibitors (RTIs)</b>                                       | <b>Nucleoside and nucleotide (NRTI)</b>  | <i>Nucleoside analogues/NRTIs</i> : Abacavir (ABC) <sup>#</sup> · Didanosine (ddI) <sup>◊</sup> · Emtricitabine (FTC) · Lamivudine (3TC) <sup>#</sup> · Stavudine (d4T) <sup>◊</sup> · Zalcitabine (ddC) <sup>‡</sup> · Zidovudine (AZT, ZDV) <sup>#</sup> · Amdoxovir <sup>†</sup> · Apricitabine <sup>†</sup> · Censavudine <sup>†</sup> · Elvucitabine <sup>†</sup> · Islatravir (EFdA, ISL) <sup>§</sup> · Racivir <sup>†</sup> · Stampidine <sup>†</sup><br><i>Nucleotide analogues/NtRTIs</i> : Tenofovir disoproxil (TDF) <sup>#</sup> · Tenofovir alafenamide (TAF) |   |
|  | <b>Non-nucleoside (NNRTI)</b><br><i>(Discovery and development)</i>  | <b>1<sup>st</sup> generation</b>  | Efavirenz (EFV) <sup>#</sup> · Nevirapine (NVP) <sup>#</sup> · Delavirdine (DLV) <sup>‡</sup> |
|  |  | <b>2<sup>nd</sup> generation</b>  | <i>diarylpyrimidines</i> (Etravirine (ETR) · Rilpivirine (RPV)) · Doravirine (DOR)            |
| <b>Combined formulations</b>   | Abacavir/lamivudine <sup>#</sup> · Abacavir/dolutegravir/lamivudine <sup>•</sup> · Abacavir/lamivudine/zidovudine · Atazanavir/cobicistat · Bictegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide <sup>•</sup> · Cabotegravir/rilpivirine · Darunavir/cobicistat · Darunavir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide <sup>•</sup> · Dolutegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide · Dolutegravir/lamivudine <sup>•</sup> · Dolutegravir/lamivudine/tenofovir alafenamide <sup>•</sup> · Dolutegravir/lamivudine/tenofovir disoproxil <sup>•#</sup> · Dolutegravir/rilpivirine · Doravirine/lamivudine/tenofovir disoproxil · Efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil <sup>#</sup> · Efavirenz/lamivudine/tenofovir disoproxil <sup>#</sup> · Elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide · Elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir disoproxil · Emtricitabine/tenofovir alafenamide · Emtricitabine/rilpivirine/tenofovir disoproxil · Emtricitabine/tenofovir disoproxil <sup>#</sup> · Lamivudine/nevirapine/stavudine · Lamivudine/nevirapine/zidovudine · Lamivudine/raltegravir · Lamivudine/tenofovir disoproxil <sup>#</sup> · Lamivudine/zidovudine <sup>#</sup> · Lopinavir/ritonavir <sup>#</sup> |   |   |
| <b>Pharmacokinetic boosters</b>  | Cobicistat (c) · Ritonavir (r) <sup>#</sup>  |   |   |
| <b>Experimental agents</b>   | <b>Uncoating inhibitors</b>  | TRIM5alpha (gene)   |   |
|  | <b>Transcription inhibitors</b>  | Tat antagonists   |   |
|  | <b>Translation inhibitors</b>  | Trichosanthin   |   |
|  | <b>BNABs</b>   | Elipovimab  |   |
|  | <b>Other</b>   | Abzyme · BIT225 <sup>†</sup> · Calanolide A · Ceragenin · Cyanovirin-N · Diarylpyrimidines · Epigallocatechin gallate (EGCG) · Foscarnet · Fosdevirine <sup>†</sup> · Griffithsin · Hydroxycarbamide · KP-1461 <sup>†</sup> · Miltefosine · Portmanteau inhibitors · Scytovirin · Seliciclib <sup>†</sup> · Synergistic enhancers · Tre recombinase · Zinc finger protein transcription factor  |   |
|  | <b>Failed agents</b>   | Aplaviroc · Ateviridine · Brecanavir · Capravirine · Dexelvucitabine · Droxinavir · Lasinavir · Emivirine · Lersivirine · Lodenosine · Loviride · Mozenavir · <b>Palinavir</b> · <b>Telinavir</b>   |   |

<sup>#</sup>WHO-EM · <sup>‡</sup>Withdrawn from market · <sup>†</sup>Clinical trials: (◊Phase III · §Never to phase III)

# Fixní kombinace antiretrovirotik

| Brand name(s)  | Ingredients (INN)                      |             |              |           |             | FDA approval date                                     | Company                                  | Single-tablet regimen? |
|--|--|-------------|--------------|-----------|-------------|---|--|------------------------|
|  | NRTIs / NRTIs                          | NNRTI       | INSTI        | PI        | PK enhancer |   |  |                        |
| Combivir   | lamivudine<br>zidovudine               |             |              |           |             | September 26, 1997                                    | ViV Healthcare                           | No                     |
| Kaletra (developed countries)<br>Aluvia (developing countries) |  |             |              | lopinavir | ritonavir   | September 15, 2000                                    | Abbott Laboratories                      | No                     |
| Trizivir   | abacavir<br>lamivudine<br>zidovudine   |             |              |           |             | November 15, 2000                                     | ViV Healthcare                           | Yes                    |
| Epzicom (US)<br>Kivexa (EU, RU)                                | abacavir<br>lamivudine                 |             |              |           |             | August 2, 2004  | ViV Healthcare                           | No                     |
| Generics, e.g., Triomune                                       | lamivudine<br>stavudine                | nevirapine  |              |           |             | (not approved)  | (many companies)                         | Yes                    |
| Generics, e.g., Duovir-N                                       | lamivudine<br>zidovudine               | nevirapine  |              |           |             | (not approved)  | (many companies)                         | Yes                    |
| Truvada  | emtricitabine<br>tenofovir disoproxil  |             |              |           |             | August 2, 2004  | Gilead Sciences                          | No                     |
| Atripla  | emtricitabine<br>tenofovir disoproxil  | efavirenz   |              |           |             | July 12, 2006   | Gilead Sciences<br>Bristol-Myers Squibb  | Yes                    |
| Complera (US)<br>Eviplera (EU, RU)                             | emtricitabine<br>tenofovir disoproxil  | rilpivirine |              |           |             | August 10, 2011                                       | Gilead Sciences<br>Janssen Pharmaceutica | Yes                    |
| Stribild   | emtricitabine<br>tenofovir disoproxil  |             | elvitegravir |           | cobicistat  | August 27, 2012                                       | Gilead Sciences                          | Yes                    |
| Triumeq  | abacavir<br>lamivudine                 |             | dolutegravir |           |             | August 22, 2014                                       | ViV Healthcare                           | Yes                    |
| Evotaz   |  |             | atazanavir   |           | cobicistat  | January 29, 2015                                      | Bristol-Myers Squibb                     | No                     |
| Prezobix (US)<br>Rezolsta (EU)                                 |  |             | darunavir    |           | cobicistat  | January 29, 2015                                      | Janssen Pharmaceutica                    | No                     |
| Dutrebis   | lamivudine                             |             | raltegravir  |           |             | February 6, 2015                                      | Merck & Co.                              | No                     |
| Genvoya  | emtricitabine<br>tenofovir alafenamide |             | elvitegravir |           | cobicistat  | November 5, 2015                                      | Gilead Sciences                          | Yes                    |
| Odefsey  | emtricitabine<br>tenofovir alafenamide | rilpivirine |              |           |             | March 1, 2016   | Gilead Sciences                          | Yes                    |
| Descovy  | emtricitabine<br>tenofovir alafenamide |             |              |           |             | April 4, 2016   | Gilead Sciences                          | No                     |
| Juluca   |  | rilpivirine | dolutegravir |           |             | November 21, 2017                                     | ViV Healthcare                           | Yes                    |
| Symfi, Symfi Lo  | lamivudine<br>tenofovir disoproxil     | efavirenz   |              |           |             | February 5, 2018 (Symfi Lo)<br>March 22, 2018 (Symfi) | Mylan                                    | Yes                    |
| Biktarvy   | emtricitabine<br>tenofovir alafenamide |             | bictegravir  |           |             | February 7, 2018                                      | Gilead Sciences                          | Yes                    |
| Cimduo   | lamivudine<br>tenofovir disoproxil     |             |              |           |             | February 28, 2018                                     | Mylan                                    | No                     |
| Symtuza  | emtricitabine<br>tenofovir alafenamide |             |              | darunavir | cobicistat  | July 17, 2018   | Janssen Pharmaceutica                    | Yes                    |
| Delstrigo  | lamivudine<br>tenofovir disoproxil     | doravirine  |              |           |             | August 30, 2018                                       | Merck & Co.                              | Yes                    |
| Dovato   | lamivudine                             |             | dolutegravir |           |             | April 8, 2019   | ViV Healthcare                           | Yes                    |



# Metody používané pro hodnocení účinků antivirotik

| To study  | Method  | Read out   | Reference  |
|---|---|--|--|
| Antiviral activity,<br>Virucidal activity and<br>Time of addition studies           | CPE assay using crystal violet to stain viable cells<br>Plaque reduction assay        | OD values at 550–595 nm<br>No of plaques per well—> PFU/ml   | Schmidtke et al., 2001<br>Rincão et al., 2012                        |
| Direct effect on virus  | Microscopy immunofluorescent assay to label newly synthesized capsid proteins         | % of infected cells with respect to untreated infected cells   | Faccin et al., 2007  |
|   | Negative staining TEM   | Unstained, intact viruses vs. darkly stained, empty viruses  | Myllynen et al., 2016  |
|   | Structural studies (e.g., x-ray crystallography or cryo-EM)                           | Atomistical model exhibiting drug binding or virus opening   | De Colibus et al., 2014  |
|   | Real-time spectroscopy using SYBR-Green   | Fluorescence intensity increase upon genome release  | Myllynen et al., 2016  |
| Adsorption/receptor attachment  | Density gradient of radioactively labeled virus showing intact and uncoated viruses   | Radioactive counts (CPM) per each gradient fraction showing peaks of intact and empty viruses                                  | Marjomäki et al., 2002;<br>Myllynen et al., 2016                     |
|   | Binding assay   | Radioactive counts (CPM) per each gradient fraction showing peaks of intact and empty viruses                                  | Marjomäki et al., 2002;<br>Myllynen et al., 2016                     |
| Uncoating   | Computational simulations (molecular docking)   | Binding energy upon drug binding (–kcal/mol)   | Zhang et al., 2014   |
|   | Density gradient of radioactively labeled virus showing intact and uncoated viruses   | Radioactive counts (CPM) per each gradient fraction showing peaks of intact and empty viruses                                  | Marjomäki et al., 2002;<br>Myllynen et al., 2016                     |
|   | Real-time spectroscopy<br>Structural studies (e.g., x-ray crystallography or cryo-EM) | Fluorescence intensity increase upon genome release  | Myllynen et al., 2016<br>Hewat and Blaas, 2004;<br>Levy et al., 2010 |
| Replication intermediates (replication) and capsid protein production (translation) | Immunolabeling and confocal microscopy  | Fluorescence intensity quantification of capsid or dsRNA production  | Martikainen et al., 2015   |
| Specific viral proteases  | HIV-1 protease peptide cleavage assay   | Monitoring the fluorescence of the enzyme catalyzed reaction   | Singh et al., 2004   |
|   | X-ray crystallography   | Atomistic details for binding  | Singh et al., 2004   |
|   | scintillation proximity assay (SPA)   | Measuring radioactivity of the enzymatic reaction using radioactive biotinylated substrate and streptavidin tagged scintillant | Guo et al., 2000   |

# Rozdělení antivirotik podle cílových skupin virů, proti kterým působí:

---

## Antiherpetické

- Aciclovir
- Famciclovir
- Valaciclovir

## AntiCMV

- Ganciclovir
- Foscarnet
- Cidofovir

# Rozdělení antivirotik podle cílových skupin virů, proti kterým působí:

---

## Antiinfluenza

- Amantadin
- Rimantadin
- Zanamivir
- Oseltamir
- Baloxavir marboxil

# Rozdělení antivirotik podle cílových skupin virů, proti kterým působí –

## **ANTI HIV - přehled 1 (2006)**

---

### **Nukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy (NRTI)**

- Zidovudin
- Didanosin
- Zalcitabin
- Stavudin
- Lamivudin
- Abacavir

### **Nukleotidové inhibitory reverzní transkriptázy (NtRTI)**

- Tenofovir

# Rozdělení antivirotik podle cílových skupin virů, proti kterým působí:

## **ANTI HIV - přehled 2 (2006)**

### **Ne**nukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy (NNRTI)

- Nevirapin
- Delavirdin
- Efavirenz

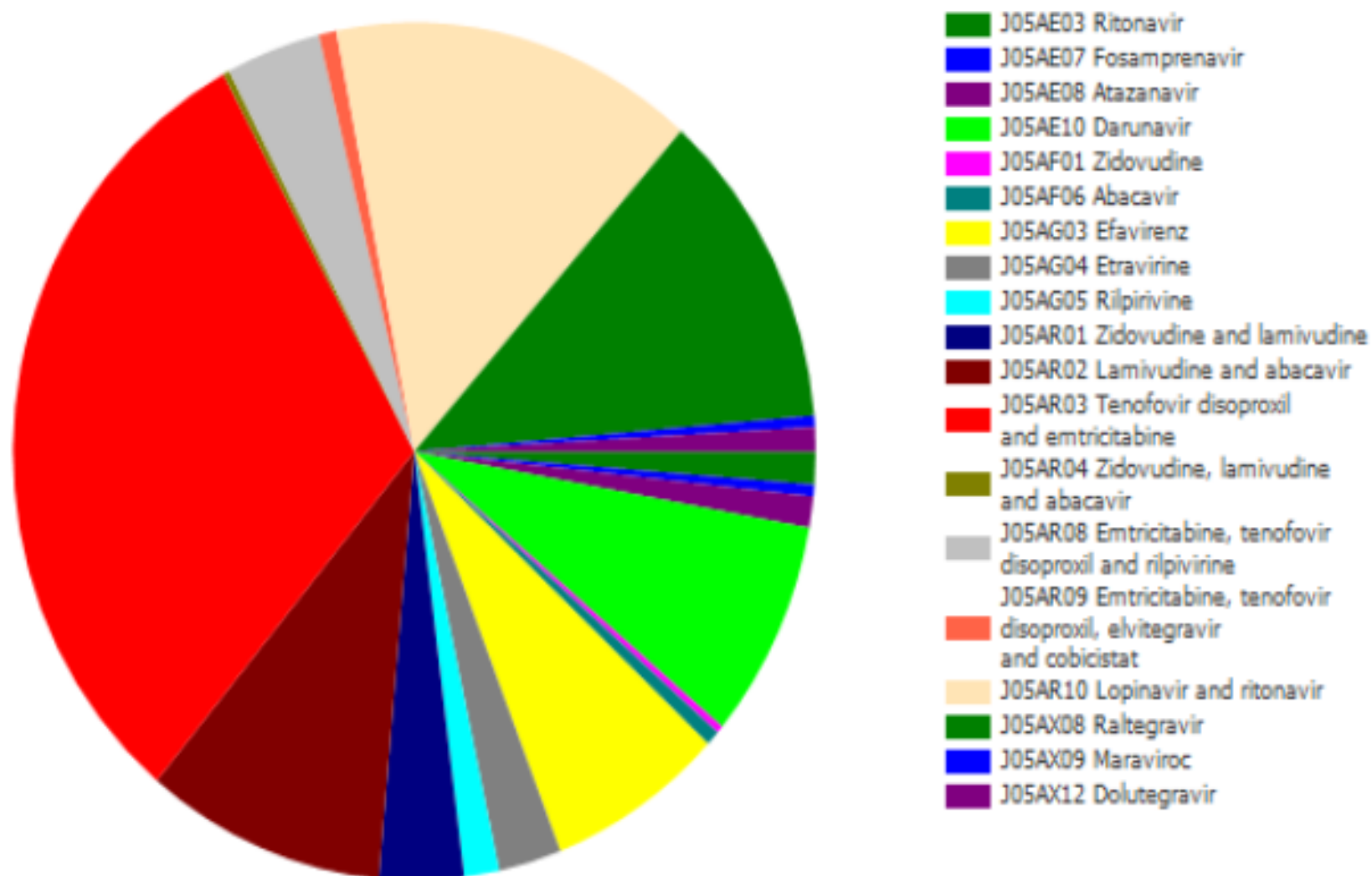
### **Inhibitory proteáz (IP)**

- Saquinavir
- Ritonavir
- Indinavir
- Nelfinavir
- Amprenavir
- Lopinavir

### **Inhibitory fúze**

- Enfuvirtid

**Distribution of Substances Used For The Treatment Of Hiv/Aids (ATC group J05) in the community (primary care sector) in Czech Republic, reporting year 2015**



# Publikace antivirotika např.

## Chapter 20

# Antiviral Therapy

Douglas D. Richman<sup>1,2</sup>, Neal Nathanson<sup>3</sup>

<sup>1</sup>VA San Diego Healthcare System, San Diego, CA, USA; <sup>2</sup>University of California, San Diego, La Jolla, CA, USA; <sup>3</sup>Department of Microbiology, Perelman School of Medicine, University of Pennsylvania, Philadelphia, PA, USA

### Chapter Outline

|  |            |  |            |
|--|------------|--|------------|
| <b>1. Principles of Antiviral Therapy</b>                          | <b>271</b> | 2.2 Influenza Virus                      | 281        |
| 1.1 Virus Targets  | 271        | 2.3 Human Immunodeficiency Virus         | 281        |
| 1.2 Cellular Targets   | 275        | 2.4 Hepatitis C Virus                    | 282        |
| 1.3 Viral Pathogenesis and Antiviral Strategy                      | 276        | 2.5 Hepatitis B Virus                    | 282        |
| 1.4 Drug-Resistance Mutations                                      | 277        | 2.6 Herpesviruses                        | 282        |
| 1.5 Pharmacodynamics   | 278        | 2.7 Ebola Virus                          | 283        |
| 1.6 New Horizons for Drug Development                              | 278        | <b>3. The Future of Drug Development</b> | <b>283</b> |
| <b>2. Examples of Antiviral Therapy</b>                            | <b>280</b> | <b>Further Reading</b>                   | <b>285</b> |
| 2.1 Challenges of Drug Development and Utility of Drug Repurposing | 280        |  |            |

# Treatment and pharmaceutical prophylaxis of COVID-19

https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/latest-evidence/treatment

you know? ▾

Other sites: ECDC European Antibiotic Awareness Day ESCAIDE - Scientific conference Eurosurveillance journal EVIP - Vaccination portal



European Centre for Disease Prevention and Control

An agency of the European Union

All sections ▾

Enter your keyword(s)



Home All topics: A to Z

Newsroom Publications & data Tools About us

Home > All topics: A to Z > COVID-19 > Latest evidence > Treatment and pharmaceutical prophylaxis

< Latest evidence

Coronaviruses

Risk factors and risk groups

Transmission

Infection

Clinical characteristics

Diagnostic testing and screening

Immune responses and immunity

Treatment and pharmaceutical prophylaxis

Vaccines

## Treatment and pharmaceutical prophylaxis of COVID-19



This section is aimed at assisting public health professionals and is based on an ongoing rapid review of the latest evidence.

*(Latest update 16 February 2022)*

### Background

Several medicinal products have been studied to assess their safety and efficacy as potential agents for pharmaceutical prophylaxis or treatment of COVID-19. These include corticosteroids, antivirals, systemic interferons, monoclonal antibodies against components of the immune system such as interleukin-6 (IL-6), other immune modulators, and monoclonal antibodies against components of SARS-CoV-2. Clinical trials of therapeutic interventions for COVID-19 have focused on adult patients, and therefore limited data exist on the treatment of COVID-19 in children.

Potential treatments should be carefully assessed in randomised controlled trials (RCTs). In 2020, several large-scale, multi-centre trials were organised using an appropriately robust methodology for assessment of potential therapeutics. These included the World Health Organization (WHO) Solidarity Trial, the UK RECOVERY trial group, several studies by United States (US) National Institutes of Health (NIH), and national/international trials in Europe [1-3].



## Remdesivir

The interim results of the WHO Solidarity Trial, an RCT comparing four therapeutic agents to standard care carried out in 405 hospitals across 30 different countries, showed that remdesivir did not have any effect on mortality (relative risk (RR) 0.95; 95% CI: 0.81–1.11;  $p=0.50$ ) [32]. In addition, the authors did not observe any effect on the time to discharge, although the study was not designed to address this question. Based on a review of this and three other trials which, in total, studied over 7 000 patients, a WHO Guideline Development Group (GDG) panel of international experts concluded that there is currently no evidence that remdesivir improves survival and other outcomes in hospitalised COVID-19 patients and issued a conditional recommendation against the use of remdesivir in these patients, irrespective of disease severity [33]. The ACTT-1 study, a double-blind, placebo-controlled RCT with 1 062 enrolled hospitalised COVID-19 patients, showed that remdesivir was associated with a shorter median recovery time compared to placebo (10 versus 15 days,  $p<0.001$ ). The 14-day mortality was 6.7% in the group of patients that received remdesivir and 11.9% in the placebo group, but this difference was not statistically significant [34]. A randomised controlled trial, involving 584 patients with moderate COVID-19 from 105 hospitals in Europe, the US and Asia, found a minimal improvement in clinical status in the five-day remdesivir treatment group, but no difference between the 10-day treatment group and standard care [35]. The authors concluded that the findings were of uncertain clinical importance. On 25 June 2020, the EMA Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) recommended granting remdesivir a conditional marketing authorisation for the treatment of COVID-19 patients with pneumonia requiring supplemental oxygen [36]. More recently, a multicentre, open-label, randomised, controlled trial (DisCoVeRy) that compared remdesivir plus standard care in adult COVID-19 patients with hypoxaemic pneumonia, or requiring oxygen supplementation ( $n=429$ ) versus standard care only ( $n=428$ ), did not show any clinical benefit from remdesivir treatment [37].

Following the recommendation by the EMA, the European Commission granted remdesivir a conditional marketing authorisation for the treatment of COVID-19 in adults with pneumonia who require supplemental oxygen, as well as for the treatment of COVID-19 in adolescents aged  $\geq 12$  years and weighing  $\geq 40$  kg with analogous clinical presentation [38]. The US FDA has warned against use of remdesivir in combination with hydroxychloroquine [39]. A phase 2/3 open label study ('CARAVAN') has begun to evaluate the use of remdesivir in children aged  $<18$  years [40]. The EMA is evaluating the results of the WHO Solidarity Trial [36].

In a large retrospective analysis of 28 855 patients who had received remdesivir and were matched to 16 687 controls, remdesivir was associated with a reduction in mortality at days 14 and 28 (HR 0.76 [95%CI: 0.70–0.83] and 0.89 [95%CI: 0.82–0.96], respectively) [41]. Mortality reductions were also seen in the sub-groups of patients not receiving supplemental oxygen, receiving low-flow oxygen, on mechanical ventilation or receiving extracorporeal membrane oxygenation (ECMO).

A randomised controlled trial of remdesivir in combination with the immunomodulatory agent baricitinib showed that patients who received the combination had a shorter recovery time than those who received remdesivir alone (seven versus eight days;  $p=0.03$ ) [14]. Among patients receiving high-flow oxygen or non-invasive ventilation at enrolment, the recovery time was also shorter in the group receiving the combination than in the group receiving only remdesivir (10 versus 18 days). There was also a non-statistically significant improvement in mortality at 28 days among those who received the combination of baricitinib with remdesivir compared to those who only received remdesivir (5.1% vs 7.8%).

## Molnupiravir

## Ribonukleosidový analog

Molnupiravir is an orally bioavailable ribonucleoside analogue that has been shown to be active against RNA viruses, including SARS-CoV-2, in animal models [42,43]. On 10 February 2022, the efficacy and safety results from the phase 3 component of the MOVE-OUT trial were published [44].

According to the authors, molnupiravir reduced the risk of hospitalisation or death from 9.7% (68/699) in patients who received the placebo to 6.8% (48/709) in patients who received molnupiravir, for an absolute risk reduction of 3.0% (95% CI: 0.1-5.9; p=0.0218) and a relative risk reduction of 31% (relative risk 0.69; 95% CI 0.48-1.01). Nine deaths were reported in the placebo group, and one in the molnupiravir group [44]. Although molnupiravir is not currently authorised in the EU, EMA advised that it can be used to treat adults with COVID-19 who do not require supplemental oxygen and who are at increased risk of developing severe COVID-19. It should be administered within five days of symptom onset [45].

## Nirmatrelvir/Ritonavir

## Nirmatrelvirová složka ... Inhibitor proteázy brání replikaci

In a press release on 14 December 2021, Pfizer presented final data of a Phase 2/3 trial on the oral antiviral Paxlovid™, a combination of nirmatrelvir, an investigational SARS-CoV-2 viral protease inhibitor that blocks the replication of SARS-CoV-2, with ritonavir [46].

The results of this randomised study of 2 246 adults showed significantly reduced hospitalisation and death rates of non-hospitalised adult COVID-19 patients who were at high risk of progressing to severe illness. It showed an 89% reduction in risk of COVID-19-related hospitalisation or death compared to placebo in patients treated within three days of symptom onset. Adverse events were mostly mild. Patients who received Paxlovid™ had fewer serious adverse events (1.6% vs. 6.6%) than patients in the placebo group. Paxlovid™ is now authorised for use in the EU. This follows the granting of a conditional marketing authorisation<sup>EM</sup> by the European Commission on 28 January 2022 [47].

## Favipiravir

## Inhibitor virové RNA polymerázy (původně proti chřipkovým virům)

The orally-administered antiviral drug favipiravir is an inhibitor of viral RNA polymerase that was initially developed against influenza. In a randomised, open-label phase 3 trial, favipiravir treatment resulted in 62.5% clearance of the virus within four days compared to 30% with standard care (control group) [48]. In another randomised, open label phase 3 clinical trial involving 150 adults with mild-to-moderate COVID-19, there was no difference in the median time to the cessation of viral shedding between the favipiravir group (five days) and the standard care group (seven days; p=0.129). However, the median time to clinical cure was shorter in the favipiravir group (three days) than in the standard care group (five days, p=0.030) [49].

# Kortikosteroidy

## Corticosteroids

---

### Systemic corticosteroids

Since September 2020, the use of systemic corticosteroids has been included in WHO's 'Therapeutics and COVID-19: living guideline' as a strong recommendation for COVID-19 patients requiring oxygen, based on a systematic review and meta-analysis of the results of eight RCTs [4]. Systemic corticosteroids are not recommended for patients with non-severe COVID-19 infection [5-7].

Paediatric studies in France and the US on multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C), showed that the use of intravenous immunoglobulin (IVIG) and methylprednisolone was associated with more favourable disease outcomes than treatment with IVIG alone [8,9].

A new recommendation to use corticosteroids in addition to supportive care for hospitalised children aged 0-18 years diagnosed with MIS-C was published by WHO on 23 November 2021 [10].

### Budesonide

In a RCT of the inhaled corticosteroid budesonide, in adults with mild COVID-19, the frequency of urgent care visits was 3% in the budesonide arm, compared to 15% in the standard care arm ( $p=0.009$ ) [11].



## Immunomodulatory agents

### Tocilizumab and sarilumab

Tocilizumab and sarilumab are monoclonal antibodies that inhibit the pro-inflammatory action of interleukin 6 (IL-6) by blocking its receptors.

In July 2021, WHO included a strong recommendation for the use of IL-6 receptor blockers in severe and critically ill COVID-19 cases, based on the findings of multiple RCTs [12]. According to the review, IL-6 receptor blockers:

- reduce mortality (OR 0.86; 95% confidence interval (CI) 0.79–0.95);
- reduce the need for invasive mechanical ventilation (OR 0.72; 95% CI 0.57-0.90);
- may reduce the duration of mechanical ventilation (–1.2 days; 95% CI -2.3 to –0.1 days);
- may reduce the duration of hospitalisation (–4.5 days; 95% CI -6.7 to –2.3 days).

In December 2021, EMA recommended extending the indication of tocilizumab to include the treatment of adults with COVID-19 who are receiving systemic treatment with corticosteroids and require supplemental oxygen or mechanical ventilation [13].

### Baricitinib

Baricitinib, an orally-administered, selective inhibitor of Janus kinases (JAKs) 1 and 2, given in combination with the antiviral remdesivir to hospitalised adults with COVID-19, was associated with a shorter median time to recovery (seven days versus eight days, rate ratio for recovery: 1.16; 95% CI: 1.01–1.32;  $p=0.03$ ), and 30% higher odds of improvement in clinical status at Day 15 (OR 1.3; 95% CI: 1.0–1.6), than in the control group receiving only remdesivir [14]. A randomised controlled trial of remdesivir in combination with baricitinib showed that patients who received the combination had a shorter recovery time than those who received remdesivir alone (seven versus eight days;  $p=0.03$ ) [14]. In April 2021, EMA began evaluating an extension of baricitinib usage to include treatment of COVID-19 in hospitalised patients aged 10 years or older who require supplemental oxygen [15].

### Anakinra

Other immunomodulatory monoclonal antibodies, such as the interleukin-1 (IL-1) receptor antagonist anakinra are being studied for the treatment of severe COVID-19. In a large RCT, no evidence of clinical benefit was observed [16]. However, a double-blind, randomised controlled trial (SAVE-MORE) evaluated the efficacy and safety of anakinra in patients with COVID-19 at risk of progressing to respiratory failure, by identifying early increase of soluble urokinase plasminogen activator receptor (suPAR) serum levels [17]. The odds of a worse clinical outcome at Day 28 with anakinra, as compared to placebo, were 0.36 (95% CI 0.26–0.50). The clinical benefit of anakinra treatment was already apparent from Day 14 and continued until Day 28. The relative decrease in mortality was 55%, reaching 80% for patients with possible cytokine storm.

In July 2021, the EMA began evaluating the extension of anakinra usage for the treatment of COVID-19 in adult patients with pneumonia who were at risk of developing severe respiratory failure [18].

# Imunomodulační monoklonální protilátky

## Casirivimab/Imdevimab

WHO conditionally recommends the combination of the neutralising monoclonal antibodies casirivimab and imdevimab in the treatment of patients with mild-to-moderate COVID-19 infection at high risk of progressing to severe COVID-19 and hospitalisation [4]. It is also recommended for patients with severe or critical COVID-19, under the condition that the patient has seronegative status. This combination can be administered either as an intra-venous infusion or as four subcutaneous injections. In November 2021, the EMA recommended authorisation of this combination of neutralising monoclonal antibodies for use in the EU as treatment of confirmed COVID-19 in adults and adolescents (from 12 years of age and weighing at least 40 kg) who do not require supplemental oxygen, and who are at a high risk of the disease progressing to severe COVID-19 [19]. In November 2021, the FDA also issued an 'Emergency Use Authorization' [20].

## Bamlanivimab/Etesevimab

Another combination of monoclonal antibodies, bamlanivimab with etesevimab, has been assessed in a randomised phase 3 trial for a cohort of ambulatory patients with mild or moderate COVID-19 who were at high risk of progression to severe disease. By Day 29, 11 (2.1%) of 518 patients in the bamlanivimab-etesevimab group had been hospitalised or died due to COVID-19, compared to 36 (7%) of 517 patients in the placebo group (absolute risk difference -4.8 percentage points; 95% CI: -7.4 to -2.3; relative risk difference 70%;  $P < 0.001$ ). At Day 7, a greater reduction from the baseline in the log viral load was observed among patients who received bamlanivimab plus etesevimab, than among those who received the placebo (difference from placebo in the change from baseline -1.20; 95% CI: -1.46 to -0.94;  $P < 0.001$ ) [21]. Bamlanivimab has also been tested in a randomised phase 3 trial (BLAZE-2) for the prevention of COVID-19 among long-term care facility residents exposed to COVID-19 [22]. After eight weeks of follow-up, residents in the bamlanivimab group had a statistically significant lower frequency of symptomatic COVID-19 than the placebo group (OR 0.43;  $p < 0.001$ ) [23].

Mutations present in emerging variants of concern, such as the E484K mutation in the B.1.351 and P.1 variants, have been linked to a reduced *in vitro* susceptibility of SARS-CoV-2 to monoclonal antibodies such as bamlanivimab [24].

EMA has ended the rolling review of bamlanivimab and etesevimab, after the company Eli Lilly Netherlands BV informed the agency that it was withdrawing from the process [25].

## Sotrovimab

On 26 March 2021, GlaxoSmithKline PLC and VirBiotechnology Inc. announced the results of the interim analysis of a phase 3 clinical trial of the monoclonal antibody sotrovimab (VIR-7831) for the early treatment of COVID-19 in patients with mild-to-moderate disease and at high risk of hospitalisation. The study showed an 85% reduction in hospitalisation or death among those receiving sotrovimab compared to placebo ( $p = 0.002$ ) [26]. Based on these results, the US Food and Drug Administration (FDA) issued an 'Emergency Use Authorization' and the EMA recommended the use of sotrovimab to treat confirmed COVID-19 in adults and adolescents (aged  $> 12$  years and weighing at least 40 kg) who do not require supplemental oxygen therapy and who are at risk of progressing to severe COVID-19 [27,28].

## Tixagevimab/Cilgavimab

AstraZeneca received 'Emergency Use Authorization' in the US from FDA for AZD7442, a combination of two long-acting antibodies - tixagevimab (AZD8895) and cilgavimab (AZD1061) - for prophylaxis of symptomatic COVID-19 [29]. Data from a randomised, double-blind, placebo-controlled, multi-centre phase 3 trial (PROVENT), showed that a single intramuscular dose of AZD7442 reduced the risk of developing symptomatic COVID-19 by 77%, compared to placebo [30]. The full results are not yet published.

## Regdanvimab

On 11 November 2021, the EMA recommended authorisation of regdanvimab for use in adults with COVID-19 who do not require supplemental oxygen and who are at increased risk of severe disease [19]. The decision was based on the results of a global Phase 3 clinical trial with more than 1 315 people enrolled, which evaluated the efficacy and safety of regdanvimab in 13 countries including Romania, Spain and the US. Regdanvimab significantly reduced the risk of COVID-19 related hospitalisation or death by 72% for patients at high risk of progressing to severe COVID-19 and by 70% for all patients [31].

# Convalescentní plazma

## COVID-19 convalescent plasma

---

COVID-19 convalescent plasma (CCP) therapy is the administration of plasma with antibodies from patients who have recovered from COVID-19, which can be both a prophylactic and therapeutic option. Initial results from various non-RCTs and expanded emergency use did not show any increase in adverse effects after CCP treatment [50]. Another study suggested that the transfusion of CCP containing a high titre of neutralising antibodies could be effective in reducing the mortality of hospitalised patients [51]. However, several subsequent studies failed to show beneficial effects from CCP. In an RCT involving 333 hospitalised patients with COVID-19, no difference was observed in mortality or other clinical outcomes between the CCP and placebo groups at Day 30 [52]. The PLACID study, an RCT involving patients transfused with CCP containing low neutralising antibody titres, found no difference in 28-day mortality or progression to severe disease among patients with moderate COVID-19 [53]. The RECOVERY Collaborative group published results from 5 795 hospitalised patients who received high-titre CCP and found no significant difference in 28-day mortality compared to the control group [54].

A Cochrane living systematic review on the use of CCP for COVID-19 patients reviewed nine RCTs (12 875 patients) to assess the effectiveness of CCP compared to placebo or standard care alone. CCP did not reduce all-cause mortality up to Day 28 post diagnosis (RR 0.98, 95% CI 0.92-1.05). The review concluded with high certainty that CCP does not reduce mortality and has little to no impact on clinical improvement in individuals with moderate-to-severe disease. It also concluded with less certainty that CPP has no impact on the duration of mechanical ventilation and does not reduce the need for mechanical ventilation [55].

On 7 December 2021, WHO published a strong recommendation against the use of CCP in patients with non-severe COVID-19, stating it should only be used within clinical trials for severe and critical COVID-19 patients [56].



# Ostatní léčivé látky s možným účinkem na SARS-Cov- 19 využívané při léčbě COVID-19

## Lopinavir/ritonavir

Lopinavir/ritonavir is a combination of antiviral agents used for the treatment of HIV infection. An RCT of lopinavir/ritonavir in 199 COVID-19 patients in China did not show any statistically-significant favourable effect on the clinical course or mortality when compared to standard care [65]. Similarly, the RECOVERY trial, that randomised 1 616 patients to lopinavir-ritonavir and compared them with 3 424 patients randomised to standard care, did not show any beneficial effect of lopinavir/ritonavir on survival, the clinical course of disease or the length of hospital stay [66]. The study did not include a sufficient number of subjects under invasive mechanical ventilation to allow an analysis of the effect of lopinavir/ritonavir in mechanically ventilated patients, due to the difficulty of administering the drug in such cases. The WHO Solidarity Trial discontinued its lopinavir/ritonavir arm after interim analysis of the results and WHO's [therapeutic guidelines](#) recommend against using this antiviral for any COVID-19 case severity since December 2020 [67].

## Ivermectin

Ivermectin is an antiparasitic agent that has been suggested as having some antiviral properties *in vitro*. However, it has not been shown to be effective against COVID-19 in clinical studies so far [68]. An RCT of the antiparasitic drug ivermectin against placebo in COVID-19 patients with mild disease and symptoms of up to seven days, showed that ivermectin did not improve the time to resolution of symptoms [69].

Preliminary results from a double-blind RCT that included non-critical hospitalised patients with COVID-19 did not show any statistically significant difference in the duration of hospitalisation, respiratory deterioration or death between the ivermectin group and the hydroxychloroquine or standard care groups [70]. Since March 2021, WHO's 'Therapeutics and COVID-19: living guideline' recommends against the use of ivermectin, except in the context of a clinical trial [4].

## Colchicine

A double-blind RCT (COLCORONA), involving 4 488 non-hospitalised COVID-19 patients with risk factors for severe disease, showed that oral colchicine, a widely-available anti-inflammatory agent, was associated with a decreased risk of 'hospitalisation or death' from 6.0% to 4.6% (OR 0.75; 95% CI: 0.57–0.99;  $p=0.04$ ) among 4 019 patients with PCR-confirmed COVID-19 [57]. On 22 January 2021, the Montreal Health Institute announced in a press release that colchicine decreased the risk of death or hospitalisation by 21% compared to placebo among 4 488 patients with COVID-19. The full results of this trial are not yet available [58].

However, the RECOVERY randomised trial of 5 610 patients between November 2020 and March 2021 showed that colchicine treatment was not associated with reductions in 28-day mortality, duration of hospital stay, or risk of progression to invasive mechanical ventilation or death in adults hospitalised for COVID-19 [59].

## Sargramostim

On 26 February 2021, the results from SARPAC (NCT04326920), an open-label, prospective, RCT of inhaled recombinant human Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor (rhuGM-CSF or sargramostim) were announced. Among 81 patients with hypoxemic COVID-19 respiratory failure, oxygenation improved by at least 33% in 54% of patients in the sargramostim plus standard care group, versus 26% in the standard care only group ( $p=0.147$ ) [60,61]. The results of the study have not yet been peer-reviewed.

## Hydroxychloroquine/chloroquine

Data from *in vitro* experimental studies showed that hydroxychloroquine and chloroquine had an inhibitory effect on SARS-CoV-2 [62].

RCTs, such as the WHO Solidarity Trial and the RECOVERY trial, did not find any evidence of a benefit from hydroxychloroquine for the treatment of COVID-19 and discontinued their hydroxychloroquine arm. Results of the RECOVERY trial, comparing 1 542 patients randomised to receive hydroxychloroquine with 3 132 patients receiving standard care, did not find any difference in mortality, hospital stay or other outcomes between the two groups [39].

Two clinical trials that investigated the effect of hydroxychloroquine when started early (within four to five days of symptom onset) in non-hospitalised COVID-19 patients with mild symptoms did not show any statistically significant effect on symptom severity [63]. An RCT for post-exposure prophylaxis, involving 821 individuals with household or occupational exposure to confirmed COVID-19 cases, did not show a statistically significant difference in the incidence of illness compatible with COVID-19 between the group receiving hydroxychloroquine and the group receiving placebo [64].

WHO recommends against the use of hydroxychloroquine for treatment of COVID-19 [4].

Antibiotics are indicated for the treatment of suspected or confirmed bacterial co-infections or secondary infections in patients with COVID-19, and are not indicated for patients with mild COVID-19 [10]. However, the prevalence of bacterial co-infection and secondary bacterial infection in patients with COVID-19 seems to be relatively low. The prevalence of secondary bacterial infections is higher in patients with severe COVID-19 who are hospitalised and/or mechanically ventilated than in other patients [71-73]. On the other hand, there is a need for more clarity in defining secondary bacterial infections in COVID-19 patients [74].

A retrospective cohort study showed that 7.2% of patients with COVID-19 also had a bacterial infection. Community-acquired co-infection at the time of COVID-19 diagnosis was uncommon (3.1%) and mainly caused by *Streptococcus pneumoniae* and *Staphylococcus aureus*. Hospital-acquired bacterial secondary infections, mostly caused by *Pseudomonas aeruginosa* and *Escherichia coli*, represented 59.5% of microbiologically documented bacterial infections and were diagnosed in 3.8% of patients. Patients with community-acquired co-infections or hospital-acquired super-infections had worse outcomes than COVID-19 patients without bacterial infection [71].

In one meta-analysis, which was conducted at the beginning of the COVID-19 pandemic, bacterial co-infection was identified in 3.5% of patients (95%CI: 0.4–6.7%) and secondary bacterial infection in 14.3% of patients (95%CI: 9.6–18.9%). The overall proportion of COVID-19 patients with a bacterial infection was 6.9% (95% CI: 4.3–9.5%). Bacterial infection was more common in critically-ill patients (8.1%; 95% CI: 2.3–13.8%) [73].

Another systematic review and meta-analysis indicated that the prevalence of bacterial co-infection was 4% (95% CI: 1–8%) and that of bacterial super-infection 6% (95% CI: 2–11%). Patients with bacterial super-infection had a higher prevalence of mechanical ventilation (21%; 95% CI: 13–31% versus 7%; 95% CI: 2–15%) and a longer average length of hospital stay (12.5 days, standard deviation (SD): 5.3 versus 10.2 days, SD: 6.7] than patients with bacterial co-infection [75].

In a comprehensive review of data from post-mortem studies, potential bacterial lung super-infection was evident at post-mortem examination in 32% of patients who died with COVID-19 (proven, 8%; possible, 24%), but bacterial lung super-infection was uncommon as the cause of death [76].

The antibiotic azithromycin has been postulated as having antiviral and anti-inflammatory benefits and has been studied for the treatment of COVID-19. However, multiple studies have not identified any clinical benefit [77-79].

Despite the low risk of bacterial infection in patients with COVID-19 (see above), antibiotic prescribing is common in COVID-19 patients. A rapid review and meta-analysis showed that the prevalence of antibiotic prescribing in COVID-19 patients was 74.6% (95% CI: 68.3–80.0%). Antibiotic prescribing was related to increasing patient age (OR 1.45 per 10-year increase; 95% CI: 1.18–1.77) and an increasing proportion of patients requiring mechanical ventilation (OR 1.33 per 10% increase; 95% CI: 1.15–1.54). The proportion of COVID-19 patients being prescribed antibiotics was 59.3% in the mixed inpatient/outpatient setting, 74.8% in the inpatient hospital setting and 86.4% in the intensive care unit setting [80]. An observational study of 5 853 hospitalised COVID-19 adult and paediatric patients at a single centre in New York City found that 4 130 (70.6%) patients received at least one dose of antibiotics. Moreover, in patients hospitalised with bacterial co-infections, the administration of more than three classes of antibiotics was observed in 70% of patients [81].

The widespread overuse of antibiotics observed among COVID-19 patients during the pandemic runs the risk of increasing antimicrobial resistance in both inpatient and outpatient settings. In the context of the COVID-19 pandemic, antimicrobial stewardship should be strengthened to ensure appropriate use of antibiotics and other

# Použití antibiotik při bakteriálních ko-infekcích/ sekundárních infekcích při COVID-19