

COVID-19 gydymui ir profilaktikai skiriami vaistiniai preparatai

A. Vaitkevičius

Vilniaus universitetas, Medicinos fakultetas, Klinikinės medicinos institutas, Neurologijos ir neurochirurgijos klinika

Santrauka. Šiuo metu aktualiausia visuomenės ir asmens sveikatos priežiūros problema yra COVID-19 pandemija. Atsižvelgiant į ekstremalią padėtį šiomis sąlygomis, greitą infekcijos plitimą, sunkią kai kurių pacientų būklę ir didelį mirtingumo dažnį, būtina skubiai pradėti pacientų gydymą, skiriant tiek simptomines priemones, tiek ir specifiskai veikiančius preparatus. Tačiau iki šiol nėra registruota nė vieno COVID-19 gydyti skirto specifinio vaisto. Beveik kasdien pasirodo naujos informacijos apie tam tikrų preparatų veiksmingumo duomenis, tačiau neretai jie yra prieštaringi, vis dar trūksta patikimų plačios apimties klinikinių tyrimų duomenų.

Straipsnyje pateikiami apibendrinti duomenys apie priešvirusinių ir žmogaus imuninės sistemos atsaką veikiančių vaistų veiksmingumą ir saugumą, atsargumo priemones ir galimą nepageidaujamą poveikį nervų sistemai, kurie galėtų būti naudingi gydytojui praktikai. Taip pat nurodyta informacija apie pradėtus naujus klinikinius COVID-19 gydymui ir profilaktikai skirtų vaistinių preparatų tyrimus.

Raktažodžiai: COVID-19, SARS-CoV-2, vaistiniai preparatai nuo koronaviruso infekcijos, vakcinės.

ĮVADAS

Šiuo metu aktualiausia visuomenės ir asmens sveikatos priežiūros problema yra COVID-19, greitai išplitęs visame pasaulyje. Koronavirusai (CoV) yra teigiamą krūvį turintys vienos grandinės RNR virusai, daugelis kurių aptinkami žmonių organizmuose, ir dažniausiai sukeliantys tik nestiprius kvėpavimo sistemos ligų simptomus. Tačiau per pastaruosius keletą dešimtmečių buvo nustatyta, kad kai kurie patogeniniai CoV gali sukelti žmonių ir gyvūnų gyvybei pavojingas ligas, pavyzdžiui, sunkų ūminį respiracinį sindromą (SARS) [1, 2], Vidurio Rytų respiracinį sindromą (MERS) [3, 4] ir naujojo SARS-CoV-2 infekciją [5]. Koronavirusams būdingos dažnos mutacijos, dėl kurių jie gali išplisti iš vienos rūšies kitoms ir adaptuotis naujų šeimininkų ląstelėse [6, 7]. Tai apsunkina epidemiologinę situaciją ir šių infekcijų gydymą.

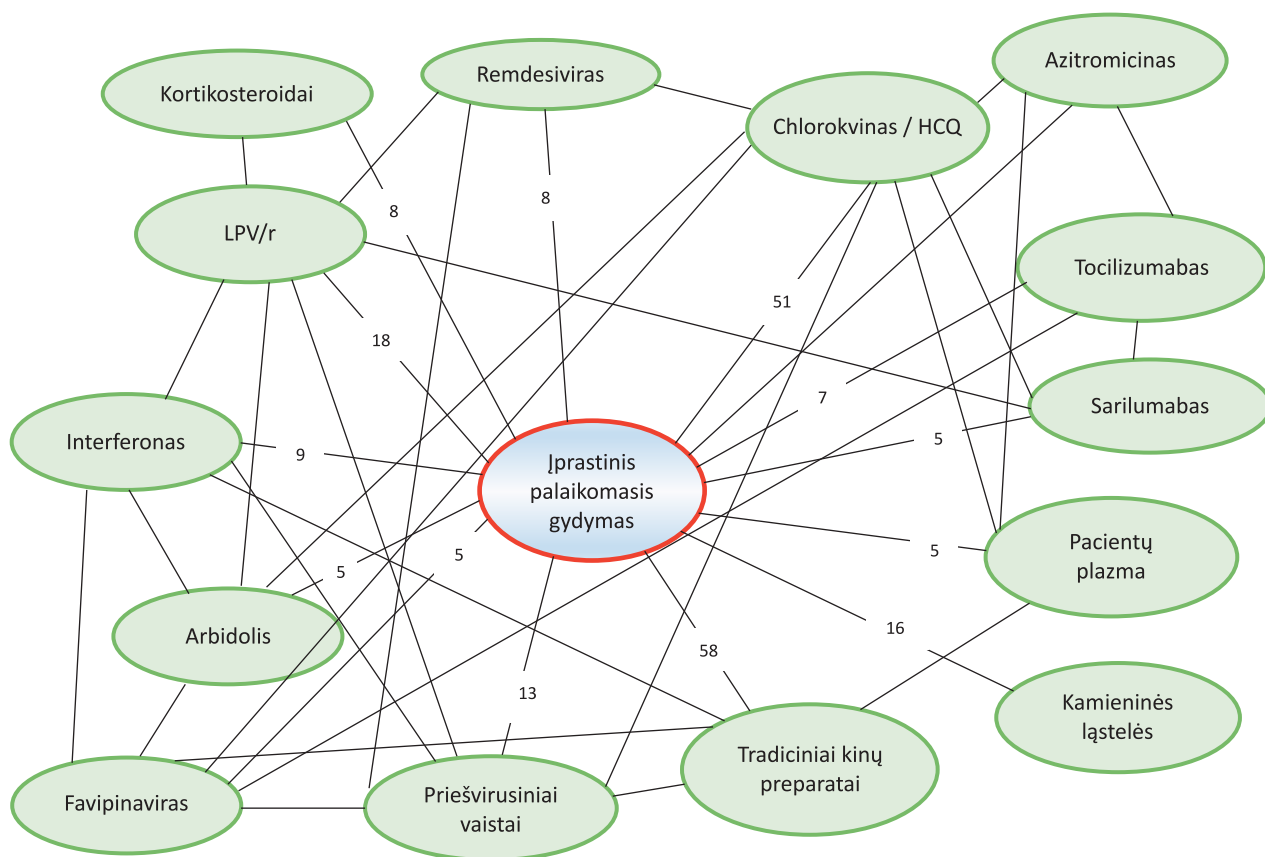
Adresas:

*Arūnas Vaitkevičius
Vilniaus universiteto ligoninė Santaros klinikos,
Neurologijos centras
Santariškių g. 2, LT-08661 Vilnius
El. paštas arunas.vaitkevicius@santa.lt*

SARS-CoV-2 sukeliama kvėpavimo takų infekcija 2019 m. gruodžio mėnesį pirmiausia buvo aptikta Uhano mieste Kinijoje. Pasaulio sveikatos organizacijos (PSO) Tarptautinis ekstremalių sveikatai situacijų komitetas 2020 m. sausio 30 d. paskelbė SARS-CoV-2 infekcijos protrūkį ekstremaliu visuomenės sveikatai įvykiu [8]. 2020 m. kovo 11 d. PSO paskelbė COVID-19 infekciją pasauline pandemija [9]. Tai buvo padaryta pirmą kartą nuo 2009 m. H1N1 gripo viruso sukeltos pandemijos.

2020 m. vasario 26 d. Lietuvos Respublikos Vyriausybė paskelbė valstybės lygio ekstremalią situaciją visoje šalyje dėl naujojo koronaviruso (COVID-19) plitimo grėsmės, o nuo kovo 16 d. paskelbtas karantinas visoje šalies teritorijoje [10, 11].

Atsižvelgiant į ekstremalią padėtį, greitą infekcijos plitimą, sunkią ligos eigą ir didelį mirtingumo dažnį, nuo pat pradžių stengtasi rasti veiksmingus priešvirusinius vaistus, kurie padėtų suvaldyti infekcijos protrūkį. Literatūroje šaltiniuose galima rasti duomenų apie įvairių vaistų poveikį, gydant COVID-19. Tačiau daugelis atliktų tyrimų buvo aprašomojo pobūdžio, nekontroliuojami, nedidelės apimties, todėl jų duomenų patikimumas nėra didelis. Remiantis tokiais duomenimis, nėra galimybės tinkamai įvertinti vaistinių preparatų veiksmingumo ir saugumo. Be to, skel-



Pav. Klinikiniai tyrimai su šiuo metu dažniausiai pasirenkamais vaistiniais preparatais [21]
 Skaičiai linijose rodo palyginamųjų klinikinių tyrimų skaičių.

biami duomenys neretai būdavo priešaringi, keldavo nepagrįstų lūkesčių medikams ir visuomenei. Pandemijos sąlygomis skubus poreikis atrasti naujus gydymo metodus neleidžia tinkamai interpretuoti tyrimų rezultatų, kadangi duomenys ne visada tinkamai surenkami [12].

Iki šiol nėra nė vieno registruoto vaisto COVID-19 specifiskai gydyti. PSO ekspertai rekomenduoja, kad šiuo metu visi vaistiniai preparatai turėtų būti laikomi tiriamaisiais ir, kol nebus surinkta pakankamai patikimų duomenų, gali būti skiriami tik klinikinių tyrimų metu arba juos įtraukus į atitinkamus pacientų gydymo algoritmus [13]. Ypač pabrėžtina, kad neturėtų būti skatinama pacientų savigyda. Nepakankamai ištirtų vaistinių preparatų skyrimas gali kelti riziką pacientų saugumui, pavyzdžiui, pastaruoju metu nustatyta gyvybei pavojingų nepageidaujamų reakcijų ir mirčių atvejų pacientams, vartojusiems chlorokvino arba hidroksichlorokvino [14]. Be to, nepagrįstas neregistruotų vaistų skyrimas gali riboti jų prieinamumą kitomis ligomis sergantiems pacientams (pvz., hidroksichlorokvino atveju reumatinėmis ligomis sergantiems pacientams) [15].

Klinikiniai vaistinių preparatų tyrimai yra moksliskai pagrįsti tyrimo metodai, užtikrinantys gaunamų duomenų patikimumą ir tiriamųjų asmenų saugumą. Būtent todėl PSO, farmacijos bendrovės ir mokslininkai inicijuoja klinikinių tyrimų atlikimą, siekdami surinkti patikimų duomenų didelėse pacientų populiacijose. Vienas iš didelės apimties tyrimų pavyzdžių – PSO inicijuotas „Solidarity“ (tarptautinis, atsitiktinių imčių, šalia įprastinių simptomi-

nių priemonių skiriamo papildomo COVID-19 gydymo hospitalizuotiems pacientams) klininis tyrimas, kuriuo siekiama standartizuotais metodais surinkti duomenis apie visus į tyrimą įtrauktus pacientus daugelyje pasaulio šalių. „Solidarity“ klininis tyrimas buvo pradėtas ir Lietuvoje 2020 m. balandžio pabaigoje. Šio tyrimo metu ketinama palyginti keturias atsitiktine tvarka parinktas tiriamąsias gydymo (remdesiviru, chlorokvinu ar hidroksichlorokvinu, lopinaviru ir ritonaviru kartu su beta interferonu ar be jo) šakas, siekiant įvertinti jų veiksmingumą vidutinio sunkumo ir sunkia liga sergantiems pacientams, sulėtinant ligos progresavimą ir pagerinant išgyvenimo rodiklius, o šio tyrimo vertinamosios baigtys yra mirtingumo dažnis, hospitalizavimo trukmė, plaučių ventilacijos poreikis ir gydymo intensyviosios terapijos skyriuje poreikis [16, 17].

2020 m. balandžio mėn. Europos Komisija pateikė COVID-19 mokslinių tyrimų ir inovacijų veiksmų planą Europai [18], o Europos vaistų agentūra (EVA) įkūrė darbo grupę COVID-19 infekcijai skirtų vaistų koordinavimui [19]. 2020 m. gegužės 14 d. duomenimis, EVA darbo grupėse buvo svarstoma apie 115 potencialių vaistinių preparatų, skirtų COVID-19 infekcijai gydyti [20]. Tarptautiniuose ir nacionaliniuose registruose šiuo metu suskaičiuojama daugiau kaip 500 pradėtų įvairių klinikinių tyrimų, skirtų įvertinti vaistinių preparatų COVID-19 infekcijai gydyti veiksmingumą, saugumą, juos palyginti tarpusavyje ar su įprastinėmis palaikomosiomis gydymo priemonėmis (pav.) [21].

1 lentelė. Tiriamieji priešvirusinio poveikio vaistiniai preparatai

Vaistinis preparatas	Veikimo mechanizmas	Siūlomas dozavimas	Saugumo savybės
Lopinaviro ir ritonaviro derinys (LPV/r)	Proteazių inhibitorius	Po 400 mg / 100 mg du kartus per parą 14 dienų (<i>per os</i>)	Virškinimo trakto sutrikimai, galvos skausmas, neuropatija, svaigulys, nemiga, galvos smegenų kraujotakos sutrikimas, traukuliai, skonio sutrikimas, skonio jutimo nebuvimas, tremoras
Remdesiviras (RDV)	RNR polimerazių inhibitorius	Įsotinamoji 200 mg dozė, vėliau nuo 2-osios iki 10-osios dienos skiriama palaikomoji 100 mg per parą dozė (infuzija į veną)	Kepenų transaminazių aktyvumo padidėjimas, nustatyta galvos skausmo, galūnių skausmo atvejų
Favipinaviras (FAV)	RNR polimerazių inhibitorius	Įsotinamoji dozė 1600 mg du kartus per parą pirmąją dieną, vėliau po 600 mg du kartus per parą 2–14 dienomis (<i>per os</i>)	Transaminazių aktyvumo padidėjimas, viduriavimas, neutropenija, šlapimo rūgšties kraujyje koncentracijos padidėjimas; teratogeninis ir embriotoksinis poveikiai.
Hidroksichlorokvinas (HCQ)	RNR polimerazių inhibitorius	Įsotinamoji dozė po 400 mg du kartus per parą pirmąją parą, vėliau skiriant po 200 mg du kartus per parą 2–5 dienomis (<i>per os</i>)	QTc intervalo pailgėjimas, skilvelių aritmijos. Galimos nepageidaujamos reakcijos: psichozė, bandymas nusižudyti; galvos skausmas ir svaigimas; ekstrapiramidiniai sutrikimai, tokie kaip distonija, diskinezija, tremoras. Atsargumo priemonių reikia laikytis skiriant sergantiems generalizuota miastenija ar epilepsija.

Sunkiai COVID-19 sergantiems pacientams pirmiausia skiriamos palaikomosios gydymo priemonės, įskaitant deguonies terapiją, mechaninę plaučių ventiliaciją ar kitas plaučių ventilacijos priemones, ekstrakorporinę membralinę oksigenaciją (EKMO), širdies inotropinę funkciją palaikančius vaistus, antibiotikus antrinėms bakterinėms infekcijoms gydyti, trombozių profilaktiką ir hemodializę. Pabrėžtinai savalaikiškas antikoagulantų skyrimas, kadangi vienos iš dažnų komplikacijų sergantiems yra veninės ir arterinės trombozės. Vaistai turi būti pasirenkami priklausomai nuo ligos stadijos, sunkumo, pasireiškiančių klinikinių simptomų ir požymių. Be simptominių palaikomojo gydymo priemonių, gali būti skiriami dviejų grupių vaistiniai preparatai. Priešvirusinį poveikį turintys preparatai, kurie sutrikdo virusų replikaciją, yra svarbūs tiek ligos pradžioje, tiek ir visu aktyvios infekcijos laikotarpiu. Be to, pastaruoju metu skelbiama vis daugiau duomenų apie citokinų atpalaidavimo sindromo pasireiškimo svarbą, apsunkinant pacientų būklę ir lemiant jų prognozę, todėl tiriami imuninių organizmo atsaką reguliuojantys preparatai, kurie svarbūs apsaugant nuo organų pažeidimų ir prasidėjusių imuninių organizmo reakcijų [22].

Lietuvoje taip pat būtina vadovautis Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro patvirtintomis COVID-19 gydymo rekomendacijomis [23].

Svarbu pabrėžti, kad šiuo metu neturima patikimų duomenų apie kurių nors vaistų poveikį apsaugant nuo COVID-19 infekcijos po kontakto su sergančiais asmenimis.

Šiame straipsnyje pateikiama literatūros duomenų apžvalga, nurodant turimus duomenis apie klinikinių tyrimų rezultatus, vaistinių preparatų saugumo savybes, kurios yra svarbios gydytojui praktikai. Straipsnyje nėra paminėta daugelio vaistinių preparatų, kurių klinikiniai tyrimai dar tik pradedami, todėl rengiant šį straipsnį dar nebuvo gauta jų duomenų.

PRIEŠVIRUSINIO POVEIKIO VAISTINIAI PREPARATAI

Šiame skyriuje pateikiama informacija apie dažniausiai klinikinių tyrimų metu skiriamus vaistinius preparatus, veikiančius SARS-CoV-2 (informacijos santrauka pateikiama 1 lentelėje).

Lopinaviro ir ritonaviro derinys

Lopinaviro ir ritonaviro derinys (LPV/r) buvo vienas pirmųjų priešvirusinių vaistinių preparatų, bandytų skirti COVID-19 sergantiems pacientams pandemijos pradžioje Kinijoje. LPV/r yra registruotas derinyje su kitais antiretrovirusiniais vaistiniais preparatais žmogaus imunodeficitu virusu (ŽIV-1) infekuotiems suaugusiesiems, paaugliams ir vyresniems kaip 2 metų vaikams gydyti [24]. Priešvirusinis aktyvumas priklauso nuo LPV, kuris yra ŽIV-1 ir ŽIV-2 proteazių inhibitorius. ŽIV proteazių slopinimas užkerta kelią poliproteino skilimui, todėl formuojasi nesubrendęs, neužkrečiamas virusas. LPV/r skyrimo kontraindikacijos – sunkus kepenų nepakankamumas. Nustatyta reikšminga sąveika su CYP fermentais; LPV/r negaliama vartoti kartu su vaistiniais preparatais asmenims, kurie dėl klirenso yra labai priklausomi nuo CYP3A ir kuriems koncentracijų kraujo plazmoje padidėjimas yra susijęs su sunkiais ir (arba) gyvybei gresiančiais reiškiniais. Klinikinių ŽIV infekuotų pacientų tyrimų metu dažniausios su LPV/r susijusios nepageidaujamos reakcijos buvo viduriavimas, pykinimas, vėmimas, hipertrigliceridemija ir hipercholesterolemija, gauta pranešimų apie kasos uždegimo atvejus. Be to, retai gauta pranešimų apie PR intervalo pailgėjimą. Galimi nepageidaujami poveikiai nervų sistemai: dažni – galvos skausmas (įskaitant migreną), neuropatija (įskaitant periferinę neuropatiją), svaigulys, nemiga; nedažni – galvos smegenų kraujotakos sutrikimas, traukuliai,

skonio sutrikimas, skonio jutimo nebuvimas, tremoras [24].

Atliktas atsitiktinių imčių, kontroliuojamas, atvirasis tyrimas, siekiant įvertinti LPV/r veiksmingumą suaugusiems pacientams, sergantiems sunkia COVID-19 infekcija. Įtraukti 199 pacientai, kuriems skirtas LPV/r (400 mg / 100 mg; n = 100) du kartus per parą 14 dienų kartu su įprastiniu palaikomuoju gydymu, kai kitai grupei pacientų buvo skiriamas tik įprastinis gydymas (n = 99). Pacientams buvo nustatytas kvėpavimo nepakankamumas ($SpO_2 < 94\%$) ir jiems reikėjo įvairių palaikomųjų kvėpavimo priemonių (įskaitant plaučių ventiliaciją ir EKMO). Autorių duomenimis, nebuvo nustatyta palankių gydymo LPV/r duomenų, lyginant su įprastiniu gydymu (laiko iki klinikinės būklės pagerėjimo rizikos santykis - 1,24; 95 % pasikliautinis intervalas [PI] 0,90-1,72). Mirtingumo dažnis per 28 dienas buvo mažesnis LPV/r grupėje (19,2 %, lyginant su 25 % palyginamojoje grupėje), tačiau nebuvo statistiškai patikimas [25]. Kito daugiacentrio tyrimo metu buvo lyginamas 14 dienų trukmės gydymas trimis preparatais (n = 86) (LPV/r (400 mg/100 mg du kartus per parą), ribavirinu (400 mg du kartus per parą), interferonu beta-1b (8 mln. TV, skiriant 3 dozes kas 2 paras)), kitai grupei skiriant vien LPV/r (n = 41). Rezultatai rodo, kad, gydant trimis preparatais, reikšmingai sutrumpėjo viruso nustatymo laikotarpis ir hospitalizavimo trukmė nesunkiu ar vidutinio sunkumo COVID-19 sergantiems pacientams [26]. PSO „Solidarity“ tyrimo metu rekomenduojamas LPV/r dozavimas yra po 400 mg / 100 mg du kartus per parą 14 dienų. Kitai tiriamajai „Solidarity“ tyrimo šakai kartu su LPV/r rekomenduojama pridėti interferono beta-1a, kurio numatyta skirti po 44 g, leidžiant po oda 3 dozes kas 2 paras (t. y. 1-ąją, 3-iąją ir 6-ąją gydymo dienas) (alternatyvus dozavimas - po 10 g leidžiant į veną kartą per parą 6 dienas) [16].

Remdesiviras

Remdesiviras (RDV) yra vieno diastereohero monofosforamidatas, nukleozidų analogų grupės vaistinio preparato pirmtakas, kuris ląstelių viduje metabolizuojamas į adenozino trifosfato analogą ir slopina virusų RNR polimerazes. Vaistinio preparato priešvirusinio poveikio spektras yra platus: veikia filovirusų (pvz., EBOV, MARV), CoV (pvz., SARS-CoV, MERS-CoV) ir paramiksovirusų (pvz., respiracinio sincitinio viruso (RSV), *Nipah* viruso (NiV) ir *Hendra* viruso) grupių virusus. Atlikti ikiklinikiniai tyrimai *in vitro* rodo, kad RDV būdingas priešvirusinis poveikis prieš SARS-CoV-2 ląstelių linijose ($EC_{50} = 0,137 \text{ M}$) [27]. Ikiklinikinių tyrimų su gyvūnais modeliuose buvo patvirtintas RDV priešvirusinis poveikis SARS-CoV ir MERS-CoV infekcijoms. Farmakokinetikos duomenys surinkti atlikus keletą I fazės klinikinių tyrimų, o turimi saugumo savybių duomenys surinkti vaistinio preparato skyrus klinikinių tyrimų metu Ebola infekcija sirgusiems pacientams [28]. Šiuo metu atliekama keletas III fazės klinikinių tyrimų, siekiant įvertinti RDV veik-

mingumą ir saugumą COVID-19 sergantiems pacientams [17].

2020 m. gegužės 1 d. JAV maisto ir vaistų administracija (angl. *Food and drugs administration*, FDA) patvirtino RDV vartojimą ekstremalios situacijos atveju (angl. *emergency use authorization*, EUA) sunkia COVID-19 infekcija (patvirtinta ar įtariama) sergantiems hospitalizuotiems suaugusiems ir vaikams gydyti, taip buvo sudarytos sąlygos platesniam vaistinio preparato skyrimui [29, 30].

2020 m. balandžio 3 d. Europos vaistų agentūra (EVA) patvirtino RDV vilties programą, į kurią numatyta įtraukti pacientus, kuriems PGR tyrimu nustatyta COVID-19 (SARS-CoV-2) infekcija (arba yra tipinių klinikinių simptomų ir buvęs kontaktas su sergančiuoju šia infekcija, kol dar laukiama PGR tyrimo rezultato). Pacientai turi būti hospitalizuoti stacionare ir jiems reikalinga invazinė mechaninė plaučių ventiliacija. Ši vaistinio preparato vilties programa numatyta ir Lietuvoje. 2020 m. gegužės 11 d. EVA išplėtė RDV vilties programą ir pritarė jos taikymui pacientams, kuriems reikalinga arba mechaninė plaučių ventiliacija, arba papildomas gydymas deguonimi, arba SpO_2 yra 94% kvėpuojant kambario oru [28]. Šis vilties programos išplėtimas pagrįstas klinikinio tyrimo (NIAID ACTT-1; atsitiktinių imčių, dvigubai koduoto, placebo kontroliuojamo tyrimo) duomenimis. Į tyrimą buvo įtraukti 1063 hospitalizuoti pacientai, kuriems atsitiktine tvarka santykiu 1:1 buvo skiriamas RDV (200 mg pirmąją dieną ir dar 9 dienas po 100 mg) arba placebo. Pagrindinė klinikinė vertinamoji baigtis buvo pasveikimas 29-ąją dieną po atsitiktinės atrankos. Tyrimo duomenimis nustatyta, kad laikotarpio iki pasveikimo (t. y. iki išrašymo iš ligoninės ar kai vis dar hospitalizuotiems pacientams nereikia papildomos deguonies terapijos) mediana RDV vartojusiųjų grupėje buvo 11 dienų, lyginant su 15 dienų placebo grupėje ($p < 0,001$). Būklės stebėjimas dėl išgyvenamumo vis dar tęsiamas [28]. Preliminarūs rezultatai rodo palankų poveikį išgyventi, kai mirtingumo dažnis RDV vartojusiųjų grupėje buvo 8 %, lyginant su 11,6 % placebo grupėje (statistiškai nereikšminga, $p = 0,059$) [31].

Įdomu tai, kad beveik tuo pat metu paskelbti kito Kinijoje atlikto klinikinio tyrimo duomenys rodo, kad kliniškai reikšmingo RDV poveikio, lyginant su placebo, hospitalizuotiems sunkia infekcija sergantiems pacientams nestebima (n = 237) [32]. Akivaizdu, kad reikalingi papildomi plačios apimties klinikinių tyrimų duomenys. Šiuo metu RDV nerekomenduojama skirti nesunkia ar vidutinio sunkumo infekcija sergantiems pacientams.

RDV skiriamas infuzijos į veną būdu. Suaugusiems numatytas dozavimas: pirmąją dieną skiriama išotinė 200 mg dozė, vėliau nuo 2 iki 10 dienos - palaikomoji 100 mg per parą dozė. Neseniai paskelbti RDV gamintojo „Gilead Sciences“ bendrovės atlikto atvirojo tyrimo (SIMPLE trial; n = 397) duomenys rodo, kad hospitalizuotiems pacientams 5 dienų ir 10 dienų trukmės gydymas lėmė panašų klinikinės būklės pagerėjimą. Daugiau kaip pusė abiejų grupių pacientų buvo išrašyti iš ligoninės per 14 dienų [33].

Žinomos nepageidaujamos RDV reakcijos yra kepenų transaminazių aktyvumo padidėjimas, todėl į RDV vilties programą nerekomenduojama įtraukti pacientų, kuriems pasireiškia sunkus kepenų ar inkstų veiklos sutrikimas. Be to, nustatyta galvos skausmo ir galūnių skausmo atvejų. Nepageidaujamo poveikio CNS ikiklinikinių tyrimų metu nenustatyta.

Favipinaviras

Favipinaviras (FAV) – Japonijoje registruotas priešvirusinis vaistas, skirtas gripo infekcijai gydyti, kai yra naujų gripo virusų infekcijų protrūkis arba kai turimi vaistiniai preparatai nepakankamai veiksmingi (registruotas „Avigan“ pavadinimu, registruotojas „Fujifilm Pharmaceuticals“). Nustatyta, kad FAV selektyviai slopina RNR polimerazes, kurios būtinos virusų replikacijai [34]. Skiriamas po 1600 mg du kartus per parą pirmąją dieną, vėliau po 600 mg du kartus per parą 2–14 dienomis.

Šiuo metu žinomi dviejų nedidelės apimties Kinijoje atliktų sergančiųjų COVID-19 klinikinių tyrimų duomenys. Atvirojo tyrimo metu buvo lyginamas FAV (n = 35) ir LPV/r (n = 45) veiksmingumas. Gydomo veiksmingumas buvo vertinamas pagal neigiamą PGR tyrimo rezultatą tepinėlyje iš nosiaryklės arba kraujo serumo (2 iš eilės neigiami PGR tyrimo rezultatai per 24 val.) ir pneumonijos požymių sumažėjimą krūtinės ląstos kompiuterinės tomografijos (KT) tyrime po 14 dienų [35]. Tyrimo metu nustatytas palankesnis FAV poveikis vertinamosioms baigtims, lyginant su LPV/r. Kito kontroliuojamo tyrimo metu nustatytas FAV veiksmingumas, lyginant su arbidolio (kito vaistinio preparato nuo gripo infekcijos, registruoto kai kuriose šalyse) poveikiu. Vertinamoji baigtis buvo klinikinės būklės pagerėjimas po 7 dienų [36]. Vis tik trūksta patikimų duomenų dėl šio vaistinio preparato poveikio COVID-19 sergantiems pacientams. Šiuo metu Europoje ir JAV pradėta keletas klinikinių tyrimų, kurių rezultatų dar nepateikiama.

Žinomos nepageidaujamos FAV reakcijos: transaminazių aktyvumo padidėjimas, viduriavimas, neutropenija, šlapimo rūgšties kraujyje koncentracijos padidėjimas. Nustatytas teratogeninis ir embriotoksinis poveikiai. Kitų vaistinių preparatų metu nuo gripo stebėti šie nepageidaujami poveikiai nervų sistemai: sąmonės sutrikimas, pakitusi elgsena, delyras, haliucinacijos, traukuliai (todėl ir FAV gydomų pacientų būklę reikia atidžiai stebėti).

Hidroksichlorokvinas ir chlorokvinas (HCQ ir CQ)

Lietuvoje registruotos tik 200 mg hidroksichlorokvino sulfato tabletės („Plaquenil“ ir kitais pavadinimais). Hidroksichlorokvinas ir chlorokvinas (HCQ ir CQ) iki šiol plačiai vartojami maliarijos gydymui ir profilaktikai, taip pat kaip imunomoduliuojantys preparatai kai kurioms autoimuninėms ligoms gydyti. 4-aminochinolinų grupės antimaliarinis vaistinis preparatas HCQ, pasižymintis greitu šizontocidiniu ir šiokiu tokiu gametocidiniu poveikiu kraujyje, taip pat priskiriamas prie lėtai veikiančių anti-

reumatinių vaistinių preparatų. HCQ turi keletą farmakologinių savybių, nuo kurių gali priklausyti jo gydomasis poveikis. Tai sąveika su sulfhidrilo grupėmis, poveikis fermentų (fosfolipazės, NADH-citochromo C reduktazės, cholinesterazės, proteazių, hidrolazių) aktyvumui, jungimasis prie DNR, lizosomų membranų stabilizavimas, prostaglandinų sintezės, polimorfonuklearinių ląstelių chemotaksio ir fagocitozės slopinimas, galimas interleukino-1 gamybos monocituose trikdymas, superoksido išsiskyrimo iš neutrofilų mažinimas [37]. Lietuvoje registruotos HCQ indikacijos: maliarijos, sukeltos HCQ jautrių sukėlėjų (*P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae*, *P. falciparum*), gydymas ir profilaktika; reumatoidinio artrito, raudonosios vilkligės gydymas (vaikams ir suaugusiesiems). Nustatyti HCQ rizikos veiksniai: gali prailginti QTc intervalą pacientams, turintiems specifinių rizikos veiksnių, todėl HCQ reikia atsargiai vartoti turintiems įgimtą ar dokumentuotą įgytą QT intervalo pailgėjimą ir (arba) QT intervalo pailgėjimo rizikos veiksnių. Atsargumo priemonių reikia laikytis skiriant sergantiesiems generalizuota miastenija ar epilepsija. Galimos reikšmingos nepageidaujamos HCQ reakcijos: psichozė, bandymas nusižudyti; galvos skausmas ir svaigimas; ekstrapiramidiniai sutrikimai, tokie kaip distonija, diskinezija, tremoras [37]. Perdozavimo simptomai gali būti galvos skausmas, regėjimo sutrikimas, širdies ir kraujagyslių kolapsas, traukuliai, hipokalemija, ritmo ir laidumo sutrikimai, įskaitant QT pailgėjimą, *torsades de pointes*, skilvelinę tachikardiją ir skilvelių virpėjimą, QRS komplekso praplatėjimą, bradikardiją, mazginį ritmą, atrioventrikulinę blokadą, dėl kurių gali staiga mirtinai sustoti kvėpavimas ir širdis.

HCQ ir CQ COVID-19 gydyti

Kadangi vaistinis preparatas slopina polimerazes, manoma, kad gali turėti priešvirusinį poveikį ir slopinti virusų replikaciją. Nustatytas slopinamasis CQ poveikis SARS-CoV-2 *in vitro* [27], taip pat manoma, kad jis blokuoja virusų patekimą į ląsteles, veikdamas lizosomų alkilimą bei sąveiką su ACE2 receptoriais [38]. HCQ turėtų veikti panašiai. Remiantis farmakokinetinių savybių modeliavimu, rekomenduojamas dozavimas: įsotinama HCQ dozė po 400 mg du kartus per parą pirmąją parą, vėliau skiriant po 200 mg du kartus per parą 2–5 dienomis [39]. Dėl ilgos pusinės eliminacijos trukmės (iki 50 dienų [37]), gydymo nerekomenduojama skirti ilgiau kaip 5 dienas, siekiant išvengti akumuliacijos ir toksinio poveikio. PSO „Solidarity“ klinikinio tyrimo metu ketinama skirti tokias dozes: įsotinama dozė 800 mg + 800 mg, o vėliau po 400 mg du kartus per parą 10 dienų.

Literatūros duomenys apie veiksmingumą COVID-19 sergantiems pacientams gydyti išlieka prieštaringi. Vieno tyrimo duomenimis, HCQ buvo veiksmingas, pasiekiant neigiamą RNR PGR testo rezultatą tepinėliuose iš nosiaryklės po 6 dienų, tačiau tyrimo imtis buvo nedidelė (n = 26), o tiriamosios grupės – nevienalytės [40]. Kinijoje atlikto atsitiktinių imčių kontroliuojamo tyrimo metu buvo tiriami 62 hospitalizuoti pacientai, kuriems patvirtin-

ta COVID-19 infekcija, KT buvo nustatyta pneumonija ir buvo kvėpavimo nepakankamumas. Nustatyta, kad HCQ vartojusiems pacientams klinikinės išėitys (karščiavimas, kosulys) normalizavosi greičiau nei kontrolinėje grupėje (nė vienam HCQ vartojusiam pacientui neišsivystė sunki infekcija) [41]. JAV atlikto stebėjimo tyrimo su hospitalizuotais pacientais (n = 1446) duomenimis, HCQ skyrimas nebuvo susijęs mažesniais intubacijos ir mirtingumo dažniais [42]. Atlikta retrospektyvinė JAV gydytų pacientų (n = 368) analizė, kai hospitalizuotiems pacientams buvo patvirtinta COVID-19 infekcija ir jiems buvo skirtas gydymas vien HCQ (n = 97), HCQ su azitromicinu (HCQ + AZ; n = 113) kartu su įprastiniu palaikomoju gydymu, arba vien palaikomasis gydymas (be HCQ; n = 158). Mirtingumo dažniai šiose trijose grupėse buvo atitinkamai 27,8 %, 22,1 % ir 11,4 %. Plaučių ventilacijos prireikė atitinkamai 13,3 %, 6,9 % ir 14,1 % pacientų. Taigi, HCQ (kartu su AZ ar be jo) reikšmingai nesumažino mechaninės plaučių ventilacijos poreikio, kai mirtingumas HCQ vartojusiųjų grupėje buvo didesnis [43]. 2020 m. gegužės 22 d. paskelbtais naujausiais didelės apimties apžvalginio tyrimo duomenimis, HCQ ar CQ vartojimas kartu su makrolidu ar be jo buvo susijęs su reikšmingai padidėjusiu pacientų mirtingumu [44]. Šio tyrimo metu buvo išanalizuota beveik 15 000 į tarptautinį registrą įtrauktų pacientų duomenys, kuriems gydymas paskirtas per 48 valandas nuo COVID-19 diagnozės patvirtinimo (kontrolinėje grupėje buvo daugiau kaip 81 000 pacientų). Vertintas pacientų išgyvenamumas ir naujų skilvelių aritmijų pasireiškimo dažnis. Vien CQ vartojusių pacientų grupėje mirtingumo dažnis buvo 16,4 %, o CQ ir makrolido vartojusiųjų grupėje – 22,2 %; mirtingumo dažnis HCQ, skiriamo vieno arba kartu su makrolidu, vartojusiųjų grupėse buvo atitinkamai 18 % ir 23,8 %. Kontrolinėje grupėje mirtingumas siekė 9,3 %. Be to, kaip ir buvo galima tikėtis, atsižvelgiant į saugumo savybes, HCQ ar CQ vartojusiųjų grupėse buvo dažniau nustatyta naujai prasidėjusių skilvelių aritmijų. Remiantis šiais duomenimis, keliamas pagrįstas klausimas dėl laiko HCQ ar CQ skyrimo pacientams nutraukimo (įskaitant ir PSO „Solidarity“ tyrimo šaką), kol nepaaiškės papildomų duomenų.

Su HCQ ar CQ saugumu susiję klausimai jau buvo keliami ir anksčiau. EVA 2020 m. balandžio mėn. paskelbė rekomendacijas dėl HCQ vartojimo saugumo [14]. Neseniai atliktų tyrimų preliminariais duomenimis, nustatyta sunkių širdies ritmo sutrikimo atvejų (ypač skiriant dideles dozes), o kai kurie iš jų lėmė pacientų mirtį [45, 46]. Be žinomo poveikio širdies laidumo sistemai (QT intervalo pailgėjimui), nustatyta kepenų ir inkstų veiklos sutrikimų, nervų sistemos pažeidimų, traukulių ir hipoglikemijos atvejų. Neseniai pastebėta duomenų ir apie padidėjusių psichikos sutrikimų, įskaitant savižudišką elgesį, atvejus [47]. Taigi, skiriant HCQ ar CQ, reikia atidžiai stebėti pacientų būklę, atsižvelgti į vartojimo kontraindikacijas ir atsargumo priemones, ypač tiems pacientams, kuriems yra širdies ritmo sutrikimų rizikos veiksniai. Remiantis EVA ir FDA rekomendacijomis, šie vaistiniai preparatai neturėtų būti skiriami ne klinikinių tyrimų metu.

IMUNINĘ SISTEMĄ VEIKIANTYS VAISTINIAI PREPARATAI

Imuninę sistemą veikiantys preparatai svarbūs reguliuojant pacientų imuninį atsaką, ypač išvengiant gyvybei pavojingo citokinų atpalaidavimo sindromo pasireiškimo. 2 lentelėje pateikiama apibendrinta informacija apie šiuo metu tiriamus imuninę sistemą veikiančius preparatus.

Remiantis PSO rekomendacijomis [48] ir apžvalginų tyrimų duomenimis [49], sisteminiam gydymui nėra rekomenduojami kortikosteroidai. Priešingai, kortikosteroidai gali sukelti imunosupresiją, todėl jų poveikis gali būti neigiamas.

Pacientų plazma

Jau nuo seno įvairioms infekcinėms ligoms gydyti taikomas pasveikusių asmenų kraujo plazmos perpylimas, tikintis padidinti antikūnų kiekį ir paspartinti pacientų gijimą. Šis gydymo metodas buvo pasiūlytas ir COVID-19 sergantiems pacientams [50]. Paskelbti nedidelės apimties atvejų aprašymai nurodo klinikinių išiečių (kraujo oksigenacijos, vidaus organų nepakankamumo vertinimo, ventilacijos nutraukimo laiko) pagerėjimą. Vis tik patikimų duomenų dar trūksta. Pabrėžtina, kad šiuo metu nėra įrodyta rekombinantinių intraveninių imunoglobulinų (IVIG) skyrimo nauda.

Interleukino-6 inhibitoriai

Literatūroje pateikiama klinikinių atvejų aprašymų arba duomenų apie nedidelės apimties nekontroliuojamus tyrimus, daugiausia atliktus Kinijoje. Šiuo metu platesnės apimties klinikiniai tyrimai dar tik pradami, todėl objektyvių duomenų apie IL-6 inhibitorių veiksmingumą trūksta. Neseniai pradėtas II–III fazių sarilumabo klinikinis tyrimas, jo skiriant sunkia infekcija sergantiems pacientams; šio tyrimo preliminarūs duomenys rodo palankias kliniko išėitis sunkios būklės pacientams [51].

2 lentelė. Tiriami imuninę sistemą veikiantys preparatai, su kuriais pradėti klinikiniai tyrimai [55]

Veikimo mechanizmas	Veiklioji medžiaga
IL-6 inhibitoriai	tocilizumabas [56]
	sarilumabas [51]
	siltuksimabas
IL-1 inhibitoriai	anakinra [57]
Navikų nekrozės faktoriaus (TNF) inhibitoriai	
Granulocitų kolonijas stimuliuojantys faktoriai	gimsilumabas
	otilimabas
Gama INF inhibitoriai	emapalumabas
Bradikinino receptorių antagonistai	ikatibantas
JAK (Janus kinazių) inhibitoriai	baricitinibas [58]
BTK (Bruton tirozinkinazių) inhibitoriai	akalabrutinibas [59]
Komplemento sistemą veikiantys preparatai	etrolizumabas
	ravolizumabas

3 lentelė. Tiriamosios vakcinos nuo COVID-19 infekcijos [20]

Vakcinos tipas	Vakcinos gamintojas ar tyrimų centras
Nesireplikuojantis viruso vektorius Ad26	Janssen
Besireplikuojantis viruso vektorius	Institute Pasteur / Pitsburgo universitetas
DNR plazmidės vakcina	Inovio Pharmaceuticals / Institute Pasteur / Pitsburgo universitetas
LNP-inkapsuluota mRNR	Moderna / NIAID / J&J
mRNR	CureVac (Tiubingeno universitetas / BioNTech / Pfizer)
Dangalo baltymai	Sanofi Pasteur / GSK
Inaktyvuotas virusas	Sinovac Biotech / keli Kinijos universitetai
Nesireplikuojantis viruso vektorius (ChAdOx1 nCoV-19 vakcina)	Oksfordo universitetas. Neseniai pranešta, kad pradėti plačios apimties II-III fazių klinikiniai tyrimai [60]

VAKCINOS NUO COVID-19 INFEKCIJOS

2020 m. pradžioje buvo paskelbti SARS-CoV-2 RNR sekos duomenys ir pradėtas vakcinų kūrimas. 2020 m. gegužės 14 d. duomenimis, EVA darbo grupėse buvo svarstomos 33 potencialios vakcinos, skirtos COVID-19 infekcijos profilaktikai [20]. EVA nuomone, prireiks mažiausiai vienerių metų, kol vakcina bus registruota ir pagamintas pakankamas jos kiekis visuomenės vakcinacijai pradėti. Šiuo metu su keliomis vakcinomis jau pradėti klinikiniai tyrimai su žmonėmis. PSO taip pat inicijavo adaptyvą dizaino tarptautinį atsitiktinių imčių tyrimą, siekiant įtraukti kuo daugiau pacientų ir paspartinti duomenų surinkimą bei užtikrinti duomenų patikimumą [52].

RENINO-ANGIOTENZINO-ALDOSTERONO SISTEMA IR COVID-19

Nustatyta, kad SARS-CoV-2 patenka į žmogaus epitelio ląsteles per angiotenziną konvertuojančio fermento 2 (AKF2) receptorių [53]. Todėl jau kurį laiką svarstoma, ar renino-angiotenzino-aldosterono sistema (RAAS) veikiančių vaistinių preparatų (AKF inhibitorių ar angiotenzino receptorių antagonistų, ARA) vartojimas gali didinti AKF2 receptorių ekspresiją ir tikimybę užsikrėsti SARS-CoV-2 bei sunkinti pacientų būklę. Turimi duomenys – prieštaringi. Kai kurie autoriai nurodo, kad AKF2 fermentas gali būti naudingas pacientams, kuriems pasireiškia plaučių pažaida, kadangi AKF2 fermentas konvertuoja angiotenziną 2 į angiotenziną 1-7, todėl sukelia vazodilataciją ir gali apsaugoti nuo plaučių pažaidos [54]. Taigi, kol trūksta patikimų duomenų, kardiologų draugijos RAAS inhibitorių vartojantiems pacientams gydymo keisti nerekomenduoja.

APIBENDRINIMAS

Straipsnyje pateikta apibendrinta informacija apie iki šiol paskelbtus COVID-19 infekcijai gydyti ar jos profilakti-

kai skirtų vaistinių preparatų veiksmingumo ir saugumo duomenis. Tyrėjai visame pasaulyje stengiasi rasti veiksmingus ir saugius vaistinius preparatus, tačiau neretai gaunami prieštaringi duomenys. Šiuo metu nėra registruoto nė vieno vaistinio preparato, specifiskai skirto COVID-19 infekcijai gydyti, o vakcinų tyrimai dar tik pradedami. Pateiktus duomenis reikia vertinti atsargiai, kol nebus gauta patikimesnių didelės apimties klinikinių tyrimų duomenų. Šiuo metu straipsnyje nurodyti ar kiti vaistiniai preparatai turi būti naudojami išimtinai klinikinių tyrimų metu arba remiantis patvirtintais gydymo algoritmais.

Literatūra

1. Corman VM, Albarak AM, Omrani AS, et al. Viral shedding and antibody response in 37 patients with Middle East respiratory syndrome coronavirus infection. *Clin Infect Dis* 2016; 62(4): 477–83. <https://doi.org/10.1093/cid/civ951>
2. Hui DS. Super-spreading events of MERS-CoV infection. *Lancet* 2016; 388(10048): 942–3. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30828-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30828-5)
3. Assiri A, Al-Tawfiq JA, Al-Rabeeh AA, et al. Epidemiological, demographic, and clinical characteristics of 47 cases of Middle East respiratory syndrome coronavirus disease from Saudi Arabia: a descriptive study. *Lancet Infect Dis* 2013; 13(9): 752–61. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(13\)70204-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(13)70204-4)
4. Choi WS, Kang CI, Kim Y, et al. Clinical presentation and outcomes of Middle East respiratory syndrome in the Republic of Korea. *Infect Chemother* 2016; 48(2): 118–26. <https://doi.org/10.3947/ic.2016.48.2.118>
5. Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* 2020; 382(8): 727–33. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001017>
6. Lau SK, Chan JF. Coronaviruses: emerging and re-emerging pathogens in humans and animals. *Virol J* 2015; 12: 209. <https://doi.org/10.1186/s12985-015-0432-z>
7. De Wit E, Feldmann F, Cronin J, et al. Prophylactic and therapeutic remdesivir (GS-5734) treatment in the rhesus macaque model of MERS-CoV infection. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2020; 117(12): 6771–6. <https://doi.org/10.1073/pnas.1922083117>
8. World Health Organization (WHO). Statement on the second meeting of the International Health Regulations (2005) Emergency Committee regarding the outbreak of novel coronavirus (2019-nCoV). Prieiga per internetą: <https://www.who.int/>

- news-room/detail/30-01-2020-statement-on-the-second-meeting-of-the-international-health-regulations-(2005)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-(2019-ncov) [Žiūrėta: 2020-05-10].
9. World Health Organization (WHO). WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 – 11 March 2020. Prieiga per internetą: <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020> [Žiūrėta: 2020-05-10].
 10. Lietuvos Respublikos Vyriausybės 2020 m. vasario 26 d. nutarimas Nr. 152 „Dėl valstybės lygio ekstremaliosios situacijos paskelbimo“.
 11. Lietuvos Respublikos Vyriausybės 2020 m. kovo 14 d. nutarimas Nr. 207 „Dėl karantino Lietuvos Respublikos teritorijoje paskelbimo“.
 12. Kalil AC. Treating covid-19-off-label drug use, compassionate use, and randomized clinical trials during pandemics. *JAMA* 2020; 323(19): 1897–8. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4742>
 13. World Health Organization (WHO). Off-label use of medicines for COVID-19. Prieiga per internetą: <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/off-label-use-of-medicines-for-covid-19> [Žiūrėta: 2020-05-10].
 14. European Medicines Agency (EMA). COVID-19: reminder of risk of serious side effects with chloroquine and hydroxychloroquine. Prieiga per internetą: <https://www.ema.europa.eu/en/news/covid-19-reminder-risk-serious-side-effects-chloroquine-hydroxychloroquine> [Žiūrėta: 2020-05-10].
 15. Rome BN, Avorn J. Drug evaluation during the Covid-19 pandemic. *N Engl J Med* 2020; 382: 2282–4. <https://doi.org/10.1056/NEJMp2009457>
 16. World Health Organization (WHO). Solidarity clinical trial for COVID-19 treatments. Prieiga per internetą: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/global-research-on-novel-coronavirus-2019-ncov/solidarity-clinical-trial-for-covid-19-treatments> [Žiūrėta: 2020-05-10].
 17. EU Clinical Trials Register. Clinical trials for solidarity. Prieiga per internetą: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=solidarity> [Žiūrėta: 2020-05-10].
 18. European Union. First “ERAvsCORONA” action plan. Prieiga per internetą: https://ec.europa.eu/info/sites/info/files/covid-firsteravscorona_actions.pdf [Žiūrėta: 2020-05-10].
 19. European Medicines Agency (EMA). EMA establishes task force to take quick and coordinated regulatory action related to COVID-19 medicines. Prieiga per internetą: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-establishes-task-force-take-quick-coordinated-regulatory-action-related-covid-19-medicines>
 20. European Medicines Agency (EMA). Treatments and vaccines for COVID-19. Prieiga per internetą: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/treatments-vaccines-covid-19> [Žiūrėta: 2020-05-20].
 21. Thorlund K, Dron L, Park J, Hsu G, Forrest JI, Mills EJ. A real-time dashboard of clinical trials for COVID-19. *Lancet* 2020; 2(6): e286–7. [https://doi.org/10.1016/S2589-7500\(20\)30086-8](https://doi.org/10.1016/S2589-7500(20)30086-8)
 22. Siddiqi HK, Mehra MR. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: a clinical-therapeutic staging proposal. *J Heart Lung Transpl* 2020; 39(5): 405–7. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2020.03.012>
 23. Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2020 m. kovo 16 d. įsakymas Nr. V-383 „Vaikų ir suaugusiųjų COVID-19 ligos (koronaviruso infekcijos) diagnostikos ir gydymo tvarkos aprašas“.
 24. Kaletra preparato charakteristikų santrauka. Prieiga per internetą: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kaletra-epar-product-information_lt.pdf
 25. Cao B, Wang Y, Wen D, et al. A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19. *N Engl J Med* 2020; 382: 1787–99. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001282>
 26. Hung IFN, Lung KC, Tso EYK, et al. Triple combination of interferon beta-1b, lopinavir-ritonavir, and ribavirin in the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19: an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet* 2020; 395(10238): P1695–704. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31101-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31101-6)
 27. Wang M, Cao R, Zhang L, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Research* 2020; 30: 269–71. <https://doi.org/10.1038/s41422-020-0282-0>
 28. European Medicines Agency (EMA). Summary on compassionate use. Remdesivir Gilead. (03 April 2020; EMA/178637/2020). Prieiga per internetą: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/summary-compassionate-use-remdesivir-gilead_en.pdf
 29. FDA. Coronavirus (COVID-19) update: FDA issues emergency use authorization for potential COVID-19 treatment. Prieiga per internetą: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-issues-emergency-use-authorization-potential-covid-19-treatment>
 30. Gilead Sciences statement on expanding global supply of investigational antiviral remdesivir. Prieiga per internetą: <https://www.gilead.com/news-and-press/company-statements/gilead-sciences-statement-on-remdesivir-global-supply>
 31. NIH clinical trial shows remdesivir accelerates recovery from advanced COVID-19. National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID). 2020 Apr 29. Prieiga per internetą: <https://www.niaid.nih.gov/news-events/nih-clinical-trial-shows-remdesivir-accelerates-recovery-advanced-covid-19>
 32. Wang Y, Zhang D, Du G, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet* 2020; 395(10236): 1569–78. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31022-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31022-9)
 33. Gilead announces results from phase 3 trial of investigational antiviral remdesivir in patients with severe COVID-19. Gilead 2020. Prieiga per internetą: <https://www.gilead.com/news-and-press/press-room/press-releases/2020/4/gilead-announces-results-from-phase-3-trial-of-investigational-antiviral-remdesivir-in-patients-with-severe-covid-19>
 34. Furuta Y, Komeno T, Nakamura T. Favipiravir (T-705), a broad spectrum inhibitor of viral RNA polymerase. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci* 2017; 93(7): 449–63. <https://doi.org/10.2183/pjab.93.027>
 35. Cai Q, Yang M, Liu D, et al. Experimental treatment with favipiravir for COVID-19: an open-label control study. *Engineering (Beijing)* 2020; In Press. <https://doi.org/10.1016/j.eng.2020.03.007>

36. Chen C, Huang J, Cheng Z, et al. Favipiravir versus arbidol for COVID-19: a randomized clinical trial. *medRxiv* 2020.03.17.20037432. <https://doi.org/10.1101/2020.03.17.20037432>
37. Plaquenil preparato charakteristikų santrauka. Prieiga per internetą: <https://vapris.vvkt.lt/vvkt-web/public/medications/view/27522>
38. Vincent MJ, Bergeron E, Benjannet S, et al. Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread. *Virology* 2005; 2: 69. <https://doi.org/10.1186/1743-422X-2-69>
39. Yao X, Ye F, Zhang M, et al. In vitro antiviral activity and projection of optimized dosing design of hydroxychloroquine for the treatment of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clin Infect Dis* 2020; ciae237. <https://doi.org/10.1093/cid/ciae237>
40. Gautret P, Lagier JC, Parola P, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents* 2020; 105949. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105949>
41. Chen Z, Hu J, Zhang Z, et al. Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial. *medRxiv* 2020.03.22.20040758v2. <https://doi.org/10.1101/2020.03.22.20040758>
42. Geleris J, Sun Y, Platt J, et al. Observational study of hydroxychloroquine in hospitalized patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2020; 382: 2411–8. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2012410>
43. Magagnoli J, Narendran S, Pereira F, et al. Outcomes of hydroxychloroquine usage in United States veterans hospitalized with Covid-19. *medRxiv* 2020.04.16.20065920. <https://doi.org/10.1016/j.medj.2020.06.001>
44. Mehra MR. Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis. *Lancet* 2020. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31180-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31180-6)
45. Borba MGS, Val FFA, Sampaio VS, et al. Effect of high vs low doses of chloroquine diphosphate as adjunctive therapy for patients hospitalized with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection: a randomized clinical trial. *JAMA Netw Open* 2020; 3(4): e208857. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.8857>
46. Lane JCE, Weaver J, Kostka K, et al. Safety of hydroxychloroquine, alone and in combination with azithromycin, in light of rapid wide-spread use for COVID-19: a multinational, network cohort and self-controlled case series study. *medRxiv* 2020.04.08.20054551. <https://doi.org/10.1101/2020.04.08.20054551>
47. Gevers S, Kwa MSG, Wijnans E, van Nieuwkoop C. Safety considerations of chloroquine and hydroxychloroquine in treatment of COVID-19. *Clin Microbiol Infect* 2020; Article in Press. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.05.006>
48. World Health Organization (WHO). Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected: interim guidance, 13 March 2020. Prieiga per internetą: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331446>
49. Russell CD, Millar JE, Baillie JK. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. *Lancet* 2020; 395: 473–5. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30317-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30317-2)
50. Bloch EM, Shoham S, Casadevall A, et al. Deployment of convalescent plasma for the prevention and treatment of COVID-19. *J Clin Invest* 2020; 130(6): 2757–65. <https://doi.org/10.1172/JCI138745>
51. Regeneron and Sanofi provide update on U.S. phase 2/3 adaptive-designed trial of Kevzara (sarilumab) in hospitalized COVID-19 patients. Regeneron. 2020 Apr 27. Prieiga per internetą: <https://investor.regeneron.com/news-releases/news-release-details/regeneron-and-sanofi-provide-update-us-phase-23-adaptive>
52. World Health Organization (WHO). An international randomised trial of candidate vaccines against COVID-19. Prieiga per internetą: <https://www.who.int/publications-detail/an-international-randomised-trial-of-candidate-vaccines-against-covid-19> [Žiūrėta: 2020-05-10].
53. Zhou P, Yang XL, Wang XG, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 2020; 579(7798): 270–3. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>
54. Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T, McMurray JJV, Pfeffer MA, Solomon SD. Renin-Angiotensin-Aldosterone system inhibitors in patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2020; 382: 1653–9. <https://doi.org/10.1056/NEJMSr2005760>
55. Adaptive COVID-19 treatment trial (ACTT). *ClinicalTrials.gov*. Prieiga per internetą: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04280705> [Žiūrėta: 2020-05-10].
56. Genentech initiates phase III clinical trial of Actemra in hospitalized patients with severe COVID-19 pneumonia. Genentech. 2020. Prieiga per internetą: <https://www.gene.com/media/press-releases/14841/2020-03-18/genentech-initiates-phase-iii-clinical-t>
57. Cavalli G, DeLuca G, Campochiaro C, et al. Interleukin-1 blockade with high-dose anakinra in patients with COVID-19, acute respiratory distress syndrome, and hyperinflammation: a retrospective cohort study. *Lancet Rheumatol* 2020; 2(6): e325–31. [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(20\)30127-2](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30127-2)
58. Cantini F, Niccoli L, Matarrese D, Nicastrì E, Stobbione P, Goletti D. Baricitinib therapy in COVID-19: a pilot study on safety and clinical impact. *J Infect* 2020; Article in Press. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.04.017>
59. Acalabrutinib study with best supportive care versus best supportive care in subjects hospitalized with COVID-19 (CALAVI US). Prieiga per internetą: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04380688?term=acalabrutinib&cond=COVID&draw=2&rank=1>
60. COVID-19 Oxford Vaccine Trial. University of Oxford. Prieiga per internetą: <https://covid19vaccintrial.co.uk>

A. Vaitkevičius

MEDICINAL PRODUCTS USED FOR THE TREATMENT AND PROPHYLAXIS OF COVID-19

Summary

Currently, the most relevant public and personal health problem is the new coronavirus-induced COVID-19 disease. In view of the pandemic emergency situation, the rapid spread of the infection, the severe condition of some patients, and the high mortality rate, there is an urgent need to treat patients with both symptomatic measures and specific agents. However, to date, no medicinal products have been authorized specifically for the treatment of COVID-19. New information on the efficacy of

certain medicines appears almost daily yet it is often contradictory, and reliable data from large-scale clinical trials are still lacking.

The article summarizes the known data on the efficacy and safety of antiviral agents and medicines used to control immune responses, precautions and possible adverse effects on the nervous system, which could be beneficial to the physicians in clinical practice.

Data on newly initiated clinical trials on medicinal products for the treatment and prevention of COVID-19 are also provided.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, medicines against coronavirus infection, vaccines.

Gauta:
2020 05 25

Priimta spaudai:
2020 06 10