DOI 10.31718/2077–1096.23.2.2.156
УДК: 615.281.8 (COVID-19)

Сидоренко А.Г.

ПРОТИВІРУСНІ ПРЕПАРАТИ ПРИ ЛІКУВАННІ COVID-19

Полтавський державний медичний університет

Вступ. Covid-19 – це інфекційне контагіозне захворювання вірусної етіології, яке викликане SARS-CoV-2. Лікування пацієнтів з COVID-19 є складним завданням. Рішення про обсяг надання медичної допомоги в амбулаторних умовах або в стаціонарі базується в першу чергу на клінічній оцінці стану пацієнта. Мета роботи - розглянути фармакологічну характеристику противірусних препаратів, які використовуються в схемах лікування COVID-19. Матеріали та методи дослідження. Для пошуку інформації використовували Інтернет-ресурси (PubMed, Google Scholar, CrossRef). Увагу було сконцентровано на наданні актуального огляду щодо особливостей фармакокінетики, фармакодинаміки противірусних препаратів для лікування COVID-19. Основна частина. Молнупіравір – проліки з противірусною активністю проти SARs-CoV-2. Призначають для лікування пацієнтів з легкою та помірною формою Covid-19, які мають високий ризик розвитку важкої форми або летального випадку. Рибавірин є аналогом нуклеозиду з широким спектром противірусної дії. Ремдесивір – противірусний препарат прямої дії, інгібітор нуклеотидного аналога РНК-залежної РНК-полімерази. Призначать пацієнтам з Covid-19 (SARS-CoV-2) важкохворим із пневмонією, яка потребує кисневої терапії, та для пацієнтів із супутніми патологіями, зокрема цукровим діабетом, тяжкою хронічною патологією дихальної та серцево-судинної систем, імуносупресивними захворюваннями, нирковою недостатністю. Фавіпіравін синтетичний противірусний препарат прямої дії, селективний інгібітор РНК-полімерази, показаний для лікування середнього та важкого перебігу COVID-19, пандемічних інфекцій, спричинених вірусом грипу, а також при неефективності інших ліків. Лопінавір/ритонавір є комбінованим препаратом, інгібітором протеази, який у схемах лікування важкохворих на Covid-19. Висновки. Триває пошук ефективних етіотропних лікарських засобів для терапії хворих на COVID-19. У схемах лікування даної патології використовують: молнупіравір, рибавірин, ремдесивір, фавіпіравін, плітидепсин, лопінавір/ритонавір. Розуміння механізму дії цих лікарських засобів, особливостей їхньої фармакокінетики та фармакодинаміки, знання можливих побічних реакцій, схем дозування необхідні для вибору препарату.

Ключові слова: COVID-19, противірусні препарати, терапія, молнупіравір, рибавірин, ремдесивір, фавіпіравін, плітидепсин, лопінавір/ритонавір.

Статтю підготовлено в межах теми ініціативної науково-дослідної роботи кафедри фармакології, клінічної фармакології та фармації Полтавського державного медичного університету «Фармакологічне дослідження біологічно активних речовин і лікарських засобів для розробки та оптимізації показань до їх застосування в медичній практиці (№ державної реєстрації 0120U103921),

Вступ

Covid-19 (коронавірусна хвороба) – це інфекційне контагіозне захворювання вірусної етіології, яке викликане SARS-CoV-2. Належить до родини Coronaviridae і спричинив попередні епідемії SARS (тяжкий гострий респіраторний синдром) у 2002 році та MERS (близькосхідний коронавірусний респіраторний синдром) у 2008 році [5, 9].

Лікування пацієнтів з COVID-19 є складним завданням. Лікарські препарати, які негативно впливають на вірус, на сьогодні на етапі розробки та клінічних досліджень. У 2020 році проходило понад 350 клінічних досліджень. Клінічні дослідження проходили як на нових препаратах, так і на препаратах, які використовуються в схемах лікування інших захворювань [10, 12].

У багатьох випадках COVID-19 протікає в легкій формі. Згідно статистичних даних найбільш тяжкі та летальні випадки – у пацієнтів похилого віку або пацієнтів із супутніми захворюваннями, особливо у пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями, цукровим діабетом, хронічними захворюваннями легень, нирок, гіпертонією та онкологічними захворюваннями За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, смертність хворих на COVID-19 з артеріальну гіпертензію досягає 8%, а з цукровим діабетом – 9% [4, 6, 9,11, 21, 22].

Рішення про обсяг надання медичної допомоги в амбулаторних умовах або в стаціонарі базується в першу чергу на клінічній оцінці стану пацієнта [1, 3].

На сьогодні в основі терапії COVID-19 є лікарські засоби з противірусною дією.

Мета роботи

Розглянути фармакологічну характеристику противірусних препаратів, які використовуються в схемах лікування COVID-19.

Матеріали та методи дослідження

Для пошуку інформації використовували Інтернет-ресурси (PubMed, Google Scholar, CrossRef). Увагу було сконцентровано на наданні актуального огляду щодо особливостей фармакокінетики, фармакодинаміки противірусних препаратів для лікування COVID-19. Характеристика побічних реакцій та особливості дозування при даній патології.

Основна частина

Молнупіравір – проліки з противірусною активністю проти SARs-CoV-2. Метаболізується до цитидинового нуклеозиду, який потрапляє у клітин та фосфорилюється до рибонуклеозидтрифосфату. Потрапляючи до вірусної РНК (рибонуклеїнова кислота) SARs-CoV-2, викликає інгібування реплікації вірусу.

Молнупіравір використовується для лікування пацієнтів з легкою та помірною формою Covid-19, які мають високий ризик розвитку важкої форми Covid-19 або летального випадку. Особливості дозування: 800 мг всередину кожні 12 годин протягом 5 днів [20, 23].

Обмеження щодо застосування препарату: застосовувати не більше 5 днів дітям до 18 років, жінки репродуктивного віку мають використовувати ефективний метод контрацепції оскільки можуть бути потенційні ризики для плода. Не рекомендовано грудне вигодовування під час вживання препарату та протягом 4 днів після вживання останньої дози. Вагітним призначення препарату рекомендовано коли користь перевищує ризики [20].

Побічні реакції: хондронегативна дія.

Рибавірин є аналогом нуклеозиду з широким спектром противірусної дії. Препарат гальмує вірусну матричну РНК, блокує передачу генетичної інформації. Препарат після фосфорилювання утворює рибавірин трифосфат, який пригнічує ферменти, що необхідні для синтезу білків. Гальмує поділ вірусу [1, 2, 3].

Рибавірин використовується для лікування гепатитів В, А та С, лихоманки Ласса та Денге, ВІЛ та Covid-19.

Спосіб дозування – 1000-1200 мг на добу, розділивши на 2 прийоми. Тривалість лікування до 5-7 днів.

Можливі побічні ефекти при застосуванні препарату: гемолітична анемія, анемія, зниження тромбоцитів, зниження лейкоцитів, порушення сну, астенія, біль у животі, анорексія.

Обмеження до застосування: вагітність, годування груддю, захворювання печінки і нирок, тиреотоксикоз, дитячий вік до 18 років.

Ремдесивір – противірусний препарат прямої дії, інгібітор нуклеотидного аналога РНК-залежної РНК-полімерази. Ремдесивір є проліками. Метаболізується в печінці з утворенням активних метаболітів. Його фармакологічно активний метаболіт ремдесивіру трифосфат конкурує з АТФ в ланцюзі РНК, уповільнюючи тим самим реплікацію вірусної РНК і блокуючи роботу екзорибонуклеаз [7,8].

Застосовується при інфекціях, спричинених вірусом Ебола, вірусом Марбурга, респіраторно-синцитіальним вірусом, вірусом лихоманки Ласса, коронавірусом (MERS, SARS). Призначають пацієнтам з Covid-19 (SARS-CoV-2) важкохворим із пневмонією, яка потребує кисневої терапії, та для пацієнтів із супутніми патологіями, зокрема цукровим діабетом, тяжкою хронічною патологією дихальної та серцево-судинної систем, імуносупресивними захворюваннями, нирковою недостатністю.

Режим дозування препарату: разова доза 200 мг у перший день, наступні дні – 100 мг на добу внутрішньовенно. Середній курс лікування становить 5-10 днів. Препарат краще призначати протягом перших 5 днів хвороби. На початку терапії та під час її застосування рекомендується визначати швидкість клубочкової фільтрації та рівень АЛТ (аланінамінтрансфераза). Препарат схвалений для лікування Covid-19 в умовах стаціонару.

Побічні реакції: гіпотонія, брадикардія, потовиділення виражене, гарячка, тремтіння, гіпокаліємія, нудота, збільшення рівня трансаміназ у сироватці крові, зниження швидкості клубочкової фільтрації, токсичні ураження нирок.

Обмеження щодо застосування: вагітність, годування груддю, діти до 18 років.

Фавіпіравін - синтетичний противірусний препарат прямої дії, селективний інгібітор РНК-полімерази. При метаболізмі у печінці утворює рибозилтрифосфату, даний метаболіт пригнічує РНК-полімеразу, що призводить до зменшення реплікації віруса [13, 14, 15].

Фавіпірамін показаний для лікування середнього та важкого перебігу COVID-19, пандемічних інфекцій, спричинених вірусом грипу, а також при неефективності інших ліків. Доза препарату становить 1600 мг 2 рази на добу (перший день лікування), потім по 600 мг 2 рази на добу протягом 5-15 днів.

Найпоширенішими побічними реакціями є підвищення рівня сечової кислоти, діарея та підвищення АЛТ і АСТ (аспартатамінтрансфераза).

Протипоказано застосування вагітним жінкам (ембріотоксична, тератогенна дія), лактація, дитячий вік.

Жінкам дітородного віку слід застосовувати надійні засоби контрацепції. Цей препарат протипоказаний жінкам і чоловікам, які не користуються контрацептивами. Рекомендується використовувати надійні засоби контрацепції щонайменше 7 днів після останньої дози.

Плітидепсин має протипухлинну, противірусну, імуносупресивну дію. Механізм дії препарату заснований на інгібуванні еукаріотичного фактора елонгації трансляції 1-альфа (1eEF1A), що призводить до вірусної супресії. Плітидепсин діє не тільки на білки самого вірусу, а й на білки в клітинах людського організму, які віруси використовують для розмноження, на відміну від інших препаратів [16, 18].

Використовується для лікування пухлин шлунково-кишкового тракту, неходжкінської лімфоми та Covid-19.

Плітидепсин для лікування Covid-19 застосовують у дозах – 1,5-2,5 мг внутрішньовенно одноразово, попередньо розчинивши в 200 мл ізотонічного розчину. Середня тривалість лікування становить 7 днів.

Побічні дії: сухість у роті, запор, нудота, загальна слабкість, блювання, алергічні реакції.

Препарат протипоказаний до застосування: вагітність, лактація, діти.

Лопінавір/ритонавір є комбінованим препаратом, інгібітором протеази. Лопінавір пригнічує розщеплення поліпротеїнів, що призводить до утворення незрілого неінфекційного вірусу. Ритонавір – це інгібітор пептидоміметичних ВІЛ-1 та ВІЛ-2 аспартилпротеаз для перорального застосування. Пригнічення протеази ВІЛ викликає утворення морфологічно незрілих частинок ВІЛ, нездатних ініціювати новий цикл інфекції. Препарат має селективну спорідненість до протеази ВІЛ і низьку інгібіторну активність щодо аспартилпротеази людини. Ритонавір був доданий до лопінавіру як фармакокінетичний підсилювач і є потужним інгібітором цитохрому CYP 3A4 [17, 19].

Режим дозування для важкохворих пацієнтів з Covid-19 400/100 мг двічі на день протягом 14 днів. Наступний режим дозування для лікування інфекції SARS-CoV-2 із ураженням черепних нервів і головного мозку — лопінавір 400 мг і ритонавір 200 мг.

Найбільш частими побічними ефектами цього препарату є панкреатит і аритмії, гострі алергічні реакції, нудота, блювота, втрата апетиту, діарея, оніміння кінцівок. Підвищує ризик розвитку гіперглікемії, діабетичного кетоацидозу. Не застосовувати з аміодароном і симвастатином.

Висновки

Після великих епідемій, які викликали віруси родини Coronaviridae у 2002 році SARS і 2008 році MERS не було зроблено висновків. Дослідження щодо лікування цих станів не були проведені на належному рівні. Не приділялась увага питанням щодо специфічної профілактики та пошуку етіотропної терапії даних коронавірусних інфекцій. Як результат цього, у 2019 році – спалах нової епідемії, COVID-19.

На сьогодні продовжується пошук ефективних лікарських засобів, зокрема етіотропних, для терапії хворих на COVID-19. У схемах лікування даної патології використовують: молнупіравір, рибавірин, ремдесивір, фавіпіравін, плітидепсин, лопінавір/ритонавір. Розуміння механізму дії цих лікарських засобів, особливостей їхньої фармакокінетики та фармакодинаміки, знання можливих побічних реакцій, схем дозування необхідні для вибору препарату.

Призначаючи ці препарати необхідно враховувати ступінь тяжкості хвороби, наявну супутню патологію, користь/ризик для кожного пацієнта окремо.

Перспективи подальших досліджень

Провести аналіз літературних джерел щодо подальшого вивчення питання стосовно противірусної терапії даного захворювання та її обґрунтованості. Аналіз використання в схемах лікування патогенетичної та симптоматичної терапії при COVID-19.

References

1. Andreichyn MA, Nychyk NA, Zavidniuk NH, et al. Likuvannia khvorykh z COVID-19 na suchasnomu etapi [COVID-19: treatment of patients with covid-19 at the present stage]. Infektsiini khvoroby. 2020; 3(101): 5-17. (Ukrainian).
2. Blaskovich MAT, Verderosa AD. Use of antiviral agents and other therapies for COVID-19. Semin Respir Crit Care Med. 2023 Feb;44(1):118-129.
3. Bondarenko AM, Kopcha VS. Rozdumy stosovno likuvalnoi ta profilaktychnoi perspektyvnosti riznykh zasobiv pry COVID-19 [Reflections on the treatment and preventive prospectivity of various agents at COVID-19]. Infektsiini khvoroby. 2020; 2(100): 56-64. (Ukrainian).
4. Chekalina NI, Shut SV, Trybrat TA, et al. Effect of quercetin on parameters of central hemodynamics and myocardial ischemia in patients with stable coronary heart disease. Wiad Lek. 2017;70(4):707-711.
5. Chung JY, Thone MN, Kwon YJ. COVID-19 vaccines: The status and perspectives in delivery points of view. Adv Drug Deliv Rev. 2021 Mar;170:1-25.
6. Costa JM, Telehin D, Munteanu M, et al. HCV-GenoFibrotest: a combination of viral, liver and genomic (IL28b, ITPA, UGT1A1) biomarkers for predicting treatment response in patients with chronic hepatitis C. Clin Res Hepatol Gastroenterol. 2011 Mar;35(3):204-13.
7. De P, Chakraborty I, Karna B, et al. Brief review on repurposed drugs and vaccines for possible treatment of COVID-19. Eur J Pharmacol. 2021 May 5;898:173977.
8. Forchette L, Sebastian W, Liu T. A comprehensive review of COVID-19 virology, vaccines, variants, and therapeutics. Curr Med Sci. 2021 Dec;41(6):1037-1051.
9. Jin Y, Yang H, Ji W, et al. Virology, epidemiology, pathogenesis, and control of COVID-19. Viruses. 2020 Mar 27;12(4):372.
10. Joshi S, Parkar J, Ansari A, et al. Role of favipiravir in the treatment of COVID-19. Int J Infect Dis. 2021 Jan;102:501-508.
11. Kaidashev I, Shlykova O, Izmailova O, et al. Host gene variability and SARS-CoV-2 infection: A review article. Heliyon. 2021 Aug;7(8):e07863.
12. Kausar S, Said Khan F, Ishaq Mujeeb Ur Rehman M, et al. A review: mechanism of action of antiviral drugs. Int J Immunopathol Pharmacol. 2021 Jan-Dec;35:20587384211002621.
13. Kim S. COVID-19 drug development. J Microbiol Biotechnol. 2022 Jan 28;32(1):1-5.
14. Liu X, Liu C, Liu G, et al. COVID-19: Progress in diagnostics, therapy and vaccination. Theranostics. 2020 Jun 19;10(17):7821-7835.
15. Majumder J, Minko T. Recent developments on therapeutic and diagnostic approaches for COVID-19. AAPS J. 2021 Jan 5;23(1):14.
16. Nguyen KV. Problems associated with antiviral drugs and vaccines development for COVID-19: approach to intervention using expression vectors via GPI anchor. Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids. 2021;40(6):665-706.
17. Rahman S, Villagomez Montero MT, Rowe Kh, et al. Epidemiology, pathogenesis, clinical presentations, diagnosis and treatment of COVID-19: a review of current evidence. Expert Rev Clin Pharmacol. 2021 May;14(5):601-621.
18. Parasher A. COVID-19: current understanding of its pathophysiology, clinical presentation and treatment. Postgrad Med J. 2021 May;97(1147):312-320.
19. Rehman SUr, Rehman ShUr, Yoo HH. COVID-19 challenges and its therapeutics. Biomed Pharmacother. 2021 Oct;142:112015.
20. Saravolatz LD, Depcinski S, Sharma M. Molnupiravir and nirmatrelvir-ritonavir: oral coronavirus disease 2019 antiviral drugs. Clin Infect Dis. 2023 Jan 6;76(1):165-171.
21. Tsymbaliuk VI, Tronko MD, Antypkin YuH, et al. Tsukrovyi diabet i COVID‑19: suchasni pohliady na patohenetychni pytannia kliniky ta terapii [Diabetes mellitus and COVID‑19: modern views on pathogenetic issues of clinic and therapy]. Endokrynolohiia. 2021; 26(3):227-247. (Ukrainian).
22. Umakanthan S, Sahu P, Ranade Anu V, et al. Origin, transmission, diagnosis and management of coronavirus disease 2019 (COVID-19). Postgrad Med J. 2020 Dec;96(1142):753-758.
23. Yuan Y, Jiao B, Qu L, et al. The development of COVID-19 treatment. Front Immunol. 2023 Jan 26;14:1125246.

Summary

ANTIVIRAL DRUGS IN THE TREATMENT FOR COVID-19

Sydorenko A.H.

Key words: COVID-19, antiviral drugs, therapy, monlupiravir, ribavirin, remdesivir, favipiravin, plitidepsin, lopinavir/ritonavir.

Introduction. Covid-19 is an infectious contagious disease of viral etiology caused by SARS-COv-2.

Covid-19 is a highly infectious viral disease caused by SARS-CoV-2. The management of Covid-19 presents significant challenges, and the decision regarding the level of medical care provided, whether in outpatient or hospital settings, relies primarily on the clinical assessment of the patient's condition.

The aim of this paper is to review and analyze the pharmacological properties of antiviral drugs used in the treatment regimens for Covid-19.

Materials and Methods: In this research, internet resources such as PubMed, Google Scholar, and CrossRef were utilized. The focus was on providing an up-to-date review of the pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics of antiviral drugs used in the treatment of Covid-19.

Monlupiravir is an antiviral prodrug with activity against SARS-CoV-2. It is prescribed for patients with mild to moderate Covid-19 who are at high risk of developing severe forms of the disease or death. Ribavirin is a nucleoside analogue with broad-spectrum antiviral activity. Remdesivir is a direct-acting antiviral drug that inhibits the RNA-dependent RNA polymerase, and it is indicated for seriously ill Covid-19 patients with pneumonia requiring oxygen therapy, as well as for patients with comorbidities such as diabetes mellitus, respiratory and cardiovascular diseases, immunosuppressive conditions, and renal failure.

Favipiravin is a direct-acting synthetic antiviral drug, selective RNA polymerase inhibitor, which is indicated for the treatment of moderate and severe COVID-19, pandemic infections caused by influenza virus, and also when other drugs are ineffective.

Lopinavir/ritonavir is a combination drug, a protease inhibitor, which is used in the treatment charts for seriously ill patients with COVID-19.

Conclusion. The search for effective etiotropic drugs for treatment of patients with COVID-19 is still continuing. Monlupiravir, ribavirin, remdesivir, favipiravin, plitidepsin, lopinavir / ritonavir are used for treatment. Mechanism of drugs' action, peculiarities of their pharmacokinetics and pharmacodynamics, possible side effects, dosage forms are required for the choice of the drug.

Favipiravir is a synthetic antiviral drug that acts as a selective RNA polymerase inhibitor. It is indicated for the treatment of moderate to severe Covid-19, as well as for pandemic influenza infections when other drugs are ineffective. Lopinavir/ritonavir is a combination drug and a protease inhibitor used in the treatment of severely ill patients with Covid-19.