

Materiālu sagatavoja PSKUS klīniskais farmaceits A. Prīliņa **08/01/2020**. Materiālu pārskatīja un papildināja PSKUS klīniskie farmaceiti A.Aitullina un K.Darbiniece **11/10/2021**.

COVID-19 TERAPIJĀ LIETOJAMIE MEDIKAMENTI

SARS-COV-2 INFEKCIJAS NOVĒRŠANA UN PROFILAKSE

- Ir pieejama SARS-COV-2 vakcīna.
- **NIH:** Netiek rekomendēti **nekādi citi medikamenti** profilaktiski pacientiem pirms vai pēc ekspozīcijas ar COVID-19 pozitīviem pacientiem, izņemot klīniskus pētījumus (AIII).

HOSPITALIZĒTO PIEAUGUŠO PACIENTU AR COVID-19 INFEKCIJU TERAPIJA

<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/> (pēdējais aktualizācijas datums: 07/10/2021)

Slimības smaguma pakāpe	NIH rekomendācijas
Hospitalizēti pacienti, kam NAV nepieciešama papildus skābekļa terapijas	Netiek rekomendēti deksametazons (AIIa) vai citi kortikosteroīdi (AIII) ^a. Pierādījuma līmenis nav pietiekošs lai (ne)rekomendētu Remdesivīru šai pacientu grupai. Pacientiem ar augstu slimības attīstības risku, remdesivīrs var būt piemērots.
Hospitalizēti pacienti, kam IR nepieciešama papildus skābekļa terapijas	Pielieto vienu no sekojošām opcijām: • Remdesivīrs ^b (piem., pacientiem, kam ir nepieciešams minimāls skābekļa atbalsts) (BIIa) • Deksametazons + Remdesivīrs (piem., pacientiem ar palielinātām prasībām pēc papildus skābekļa terapiju) (BIII) • Deksametazons (kad kombinācija ar remdesivīru nav iespējama vai nav pieejama) (BI)
Hospitalizēti pacienti, kam IR nepieciešama AUGSTAS PLŪSMAS skābekļa terapija vai NEINVAZĪVA VENTILĀCIJA	Pielieto vienu no sekojošām opcijām: • Deksametazons (AI) • Deksametazons + Remdesivīrs ^b (BIII). Tikko hospitalizētiem pacientiem ^c, kam strauji palielinās nepieciešamība pēc skābekļa atbalsta un sistēmisks iekaisums: • Pievieno IV Tocilizumabu (BIIa) pie Deksametazona vai Deksametazona-remdesivīra kombinācijas.
Hospitalizēti pacienti, kam IR nepieciešama MĀKSLĪGA PLAUSU VENTILĀCIJA vai ECMO	• Deksametazons (AI). Iestāšanās Intensīvas Aprūpes vienībā <u>pirmās 24 stundas:</u> • Deksametazons + IV Tocilizumab (BIIa) ^e
Rekomendāciju gradācija: A = stiprā; B = vidēja; C = pēc izvēles. Pierādījumu gradācija: I = viens vai vairāk randomizēts klīniskais pētījums (RKP) bez lieliem ierobežojumiem; IIa - citi RKP vai RKP subgroupu analīze; IIb = nerandomizēti pētījumi vai novērojuma kohortu pētījumi; III – ekspertu viedokli	

^a Ja pacientam/ei ir nozīmēt glikokortikosteroīds citai indikācijai, viņš/a turpina to lietot.

^b Ja pacienta stāvoklis progresē līdz nepieciešamībai pēc augstas plūsmas skābekļa terapijai, neinvazīvai vai invazīvai ventilācijai vai ECMO, **pabeidz remdesivīra kursu**.

^c piemēram 3 dienu laikā no hospitalizēšanas brīža.

^d NIH vadlīnijās ir rekomendētas arī citi bioloģiskie medikamenti (baricitinib, tofacitinib, sarilumab), bet Latvijā uz 11/10/2021 ir pieejams tikai tocilizumab.

^e NIH vadlīnijās ir rekomendētas arī cits bioloģiskais medikaments (sarilumab), bet Latvijā uz 11/10/2021 ir pieejams tikai tocilizumab.

Citi līdzekļi:

- Antikoagulanti
- Antipiretiskie līdzekļi (Paracetamols)
- Empiriskā antibakteriālā terapija

Materiālu sagatavoja PSKUS klīniskais farmaceits A. Prīliņa **08/01/2020**. Materiālu pārskatīja un papildināja PSKUS klīniskie farmaceiti A.Aitullina un K.Darbiniece **11/10/2021**.

DEKSAMETAZONS

- Balstoties uz COVID-19 terapijas RECOVERY randomizētā pētījuma datiem iesaka lietot deksametazonu 6 mg dienā līdz 10 dienām COVID-19 ārstēšanai pacientiem, kuriem ir nepieciešamas skābekļa atbalsts vai mehāniska ventilācija, jo šī terapija asociējas ar zemāku mirstību nekā kontroles grupas terapija.
- Neiesaka lietot deksametazonu COVID-19 ārstēšanai pacientiem, kuriem nav nepieciešams papildus skābeklis.

DEVAS UN IEVADĪŠANA

- Deksametazons var būt ievadīts intravenozi vai perorāli. Šo terapiju turpina līdz 10 dienām vai līdz izrakstīšanai no slimnīcas brīdīm, atkarībā no tā, kas ir ātrāk.
- Ja deksametazons nav pieejams, tad alternatīvas glikokortikoīdiem - prednizolons, metilprednizolons vai hidrokortizons ¹.

Glikokortikosteroīds		Diennakts deva COVID terapijā ^{1,2}		Pusizvades periods, stundas
Ilgstošas darbības bez mineralkortikosteroīdu aktivitātes*	Deksametazons	6mg ik pēc 24 stundām		36-72
Vidēji garas darbības	Prednizolons	40 mg	Ik pēc 24 stundām vai sadala diennakts devu divās ievadīšanas reizēs	12-36
	Metil-prednizolons	32 mg		
Īsas darbības ar augstu mineralkortikosteroīdu aktivitāti	Hidrokortizons	50 mg ik pēc 8 stundām 7-10 dienas, var turpināt līdz 28 dienām pacientiem ar septisko šoku ²		8-12

*Deksametazonam nepiemīt minerālkortikoīdu aktivitāte, tādēļ ir minimāls efekts uz nātrija līdzsvaru un šķidruma tilpumu organismā.

RISKI UN MIJEDARBĪBAS

- Pacientiem ar sistēmisko kortikosteroīdu terapiju ir jāmonitorē sekojošas blakusparādības: hiperglikēmija, sekundāra infekcija, psihiatriskus efektus, avaskulāru nekrozi.
- Sistēmisko kortikosteroīdu kombinācija ar citiem imunosupresantiem, tādu kā tocilizumab, teorētiski paaugstina sekundāru infekciju risku. Bet šī blakusparādība netika ziņota klīniskajos pētījumos.

¹ <https://files.covid19treatmentguidelines.nih.gov/guidelines/covid19treatmentguidelines.pdf>
(Corticosteroids, Last UpDate August 4, 2021)

² British National Formulary (BNF) 81, March – September 2021

REMDESIVĪRS

PSKUS Remdesivīrs tiek nozīmēts tikai ar konsīlija lēmumu!

Remdesivīra ir indicēts 2019. gada koronavīrusa slimības (COVID-19) ārstēšanai pieaugušajiem un pusaudžiem ³.

Remdesivīra nozīmēšanas kritēriji:

- Vecums no 12 gadi un ķermeņa masa no 40 kg ¹
- COVID-19 pneimonija, kam nepieciešama papildu skābekļa pievade (zemas vai augstas plūsmas skābekļa terapija vai cita neinvazīva plaušu ventilācija **ārstēšanas sākumā**) ^{1, 2, 3}
Ja iespējams, remdesivīru uzsāk slimības agrīnā fāzē ≤ 10 dienas pēc simptomu rašanās ⁴.
Ja slimība progresē līdz smagākam stāvoklim, pabeidziet uzsāktu remdesivīra terapiju.

Kontrindikācijas, piesardzība lietošanā un citi apsvērumi:

- Paaugstināta jutība, tostarp ar infūziju saistīta, un anafilaktiskas reakcijas ¹;
- Remdesivīra ievadīšanu nedrīkst uzsākt pacientiem, kuriem:
 - **aknu darbības traucējumi** (sākmstāvoklī alanīna aminotransferāzes (ALAT) līmenis ir ≥5 reizes virs normas augšējās robežas) ^{1, 2};
 - **nieru darbības traucējumi** (GFĀ < 30 ml/min) potenciāli aknu/nieru toksiskas palīgvielas (*betadeksa sulfobutilētera nātrija sāls*) akumulācijas riska dēļ ^{1, 2}.
- Pēc zāļu apraksta remdesivīru nedrīkst lietot **grūtniecības laikā**, ja vien sievietes klīniskais stāvoklis to neprasa¹. NIH vadlīnijās remdesivīru neaizliedz lietot grūtniecēm, ja tas ir indicēts, balstoties uz datiem par 86 hospitalizētajām grūtniecēm un sievietēm pēcdzemdību periodā ar smagu COVID-19, kurām remdesivīru, terapija bija labi panesama un ar zemu nopietnu nevēlamu notikumu skaitu ⁵.

Ieteicamas remdesivīra devas^{1, 3}

1. diena	2. diena un turpmāk
200 mg intravenozas infūzijas veidā	100 mg deva reizi dienā intravenozas infūzijas veidā
Rekomendēts kopējais terapijas ilgums ir 5 dienas vai līdz izrakstīšanai no slimnīcas. Terapiju var pagarināt līdz 10 dienām, ja nav klīniskā uzlabojuma.	

Monitorings un blakusparādības:

Remdesivīrs var izraisīt gastrointestinālas blakusparādības (piem., slikto dūšu), paaugstina aknu transamināzes līmeni, palielina protrombīna laiku (neizmainot INR) un hipersensitivitātes reakcijas.

³ Veclury zāļu apraksts (skat. 05/02/2021)

⁴ S2k-Leitlinie - Empfehlungen zur stationären Therapie von Patienten mit COVID-19 (23.11.2020). https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/113-001l_S2k_Empfehlungen_station%C3%A4re_Therapie_Patienten_COVID-19_2020-11.pdf

⁵ NIH guidelines. Remdesivir (Last Updated: April 21, 2021). <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/antiviral-therapy/remdesivir/>

Materiālu sagatavoja PSKUS klīniskais farmaceits A. Prīliņa **08/01/2020**. Materiālu pārskatīja un papildināja PSKUS klīniskie farmaceiti A.Aitullina un K.Darbiniece **11/10/2021**.

TOCILIZUMAB

PSKUS tocilizumaba lietošana pacientiem ar COVID-19 tiek nozīmēta tikai ar konsilija lēmumu! Tocilizumaba lietošana COVID-19 pacientiem ir nelicenzēta indikācija (*off-label*)⁶.

NOZĪMĒŠANAS KRITĒRIJI ⁷

Tocilizumabu <u>VAR NOZĪMĒT</u> pacientiem ar COVID-19, kuri atbilst visiem trīs kritērijiem	Tocilizumabu <u>NENOZĪMĒ</u> pacientiem, kuri:
- ir nesen stacionēti (piemēram, pēdējo 3 dienu laikā) - saņem paralēli glikokortikoīdu terapiju, piemēram deksametazonu (6 mg/dienā ≤10 dienas) - ir strauji progresējošā elpošanas mazspēja COVID-19 dēļ: Intensīvas terapijas nodaļas (ITN) pacienti: stacionēti ITN nodaļā pēdējos 24 h laikā; nepieciešama invazīva vai neinvazīva mehāniskā ventilācija vai augstas plūsmas skābekļa terapija (> 0,4 FiO₂ /30 L/min skābekļa plūsma) (BIIa); Ne-ITN pacienti: strauji palielinās nepieciešamība pēc skābekļa; nepieciešama neinvazīva mehāniskā ventilācija vai augstas plūsmas skābekļa terapija; ievērojami palielinās iekaisuma marķieri (RECOVERY pētījumā CRO ≥ 75 mg/L ^a) (BIIa). BIIa = vidēja rekomendācija, kas balstās uz RKP subgroupu analīzi	- zināma hipersensitivitāte uz medikamentu; - pacienti ar zināmu imunosupresiju, it īpaši ja viņi ir saņēmuši imunosupresīvu terapiju nesenā anamnēzē; - jebkura cita smaga nekontrolēta bakteriālā, sēnīšu vai vīrusu infekcija, izņemot COVID-19, kuras gaitu var pasliktināt tocilizumaba lietošana; ALAT vai ASAT ir lielāks nekā 5 reizes virs augšējās normālās intervāla vērtības (piesardzība jāievēro, ja vērtība ir 1,5 reizes virs augšējās normālās intervāla vērtības); trombocītu skaits < 50*10⁹/l; neitropēnija, piemēram Neu < 0,5 *10⁹/l ; - augsts gastrointensinālas perforācijas risks.

a PSKUS lokālajās vadlīnijās kā viens no ieslēgšanās kritērijiem: CRO≥75 mg/l VAI pacientam pēc ekspertu viedokļa ir citokīnu vētras pazīmes.

DEVA UN IEVADĪŠANA VEIDS

Vienreizēja intravenoza tocilizumaba deva ir **8mg/kg** uz reālo ķermeņa svaru. Maksimālā deva līdz **800 mg**.

Pacientu svars	Tocilizumaba devas no RECOVERY pētījuma	Flakonu skaits
>90 kg	800 mg (max deva)	4 flakoni pa 200 mg (1291,90 EUR)
66-90 kg	600 mg	3 flakoni pa 200 mg (968,93 EUR)
41-65 kg	400 mg	2 flakoni pa 200 mg (645,95 EUR)

Ievada 60 min laikā. **NEDRĪKST** ievadīt bolus veidā.

Klīniskos pētījumos 1/3 pacientu saņēma otro tocilizumab devu 8 stundas pēc pirmās devas, ja klīniskais uzlabojums nebija novērots ⁸.

Lieto tikai kombinācijā ar glikokortikoīdiem!

⁶ https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/roactemra-epar-product-information_lv.pdf (skat. 20/04/2021)

⁷ <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/statement-on-tocilizumab/> (sk.05/02/2021; pārskatīts 20/04/2021 un 11/10/2021)

CITI LĪDZEKLI

Antipirētiskā terapija Paracetamols Deva diennaktī līdz 4 g Ibuprofēns Deva diennaktī līdz 1200 (2400) mg	• Nav būtisku atšķirību, kā lietot antipirētiķus (paracetamols vai NSPL) pacientiem ar vai bez Covid-19 inficēšanās. • 2020. gada martā tika publicēts ziņojums, ka pretiekaisuma medikamenti var pasliktināt Covid-19 slimības gaitu, bet drīz pēc tam FDA ziņoja, ka šim paziņojumam nav uz pierādījumiem balstīta pamata⁸. • Retrospektīvs kohorta pētījums, kurā piedalījās 403 Covid-19 inficēti respondenti, uzrādīja, ka ibuprofēna lietošana neasociējās ar klīniskās gaitas pasliktināšanos (mirstības pieaugums vai nepieciešamība pēc respiratorās sistēmas atbalsta), salīdzinājumā ar paracetamola terapiju vai terapiju bez antipirētiskiem līdzekļiem⁹.
Antikoagulanti • Enoksaparīns • Nefrakcionēts heparīns • Fondaprinuks • Argatrobāns	• Pacientiem, kuri saņem antikoagulantus vai antiagregantus citu slimību ārstēšanai, ir jāturpina lietot šos medikamentus. VTE profilakse • Nehospitalizētiem pacientiem ar COVID-19, antikoagulanti un antiagreganti netiek rekomendēti VTE profilaksei, ja vien nav citas indikācijas. • Hospitalizētiem pacientiem ar COVID-19 jāsaņem profilaktiskās devās antikoagulanti. • Visiem hospitalizētiem pacientiem, izrakstoties no stacionāra, nav jāturpina antikoagulantu terapija VTE profilaksei. Pagarināta VTE profilakse var tikt nozīmēta pacientiem ar augstu trombožu risku un zemu asiņošanas risku. • Pacientiem ar COVID-19, kuriem ir trombembolisks notikums vai ir aizdomas par trombembolisku slimību, ja nav iespējams veikt diagnostiskus izmeklējumus, jāsaņem antikoagulantu terapija terapeitiskajās devās. • Pacientiem ar COVID-19, kuriem ir nepieciešama ECMO vai nepārtraukta nieru aizstājterapija, vai ir katetru vai ekstrakorporeālo filtru tromboze ir jāsaņem antitrombotiskā terapija līdzīgi kā pacientiem bez COVID-19. • Hospitalizētiem, kritiski smagiem pacientiem mazmolekulārie heparīni vai nefrakcionēts heparīns ir izvēles antikoagulanti salīdzinājumā pret perorālajiem antikoagulantiem.
Empīriskā antibakteriālā terapija	• Pacientiem ar COVID-19 un smagu vai kritisku slimības gaitu nav pietiekamu datu, lai rekomendētu lietot empīrisku antibakteriālo terapiju, ja nav citas indikācijas. • Ja tiek uzsākta antibakteriālā terapija, tad terapija ir jāizvērtē katru dienu, lai mazinātu nevajadzīgas antibakteriālās terapijas izraisītas sekas.

⁸ Food and Drug Administration. FDA advises patients on use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for COVID-19. 2020. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-advises-patients-use-non-steroidal-anti-inflammatory-drugs-nsaids-covid-19>. Accessed July 16, 2020.

⁹ Rinott E et al: Ibuprofen use and clinical outcomes in COVID-19 patients. Clin Microbiol Infect. ePub, 202032535147