

## Úvod

### Mechanizmus účinku antivirotických liečiv – nukleozidové analógy

Pandémia COVID-19 priniesla so sebou globálne výzvy pre zdravotníctvo a podmienila intenzívny výskum nových liečebných prístupov, najmä biologických a antivirotických liečiv.

Antivirotické liečivá cieľia na špecifické vírusové enzýmy a zasahujú do vírusového cyklu SARS-CoV-2 (1). Po vstupe vírusu do hostiteľskej bunky sa vírus začne replikovať a spúšťa sa translácia vírusových proteínov. RNA-dependentná RNA polymeráza (RdRp) zohráva kľúčovú úlohu v replikácii väčšiny RNA vírusov a predstavuje významný terapeutický cieľ antivirotických liečiv. Keďže u človeka nie je známy funkčný ekvivalent tohto enzýmu, RdRp predstavuje selektívny cieľ pre vývoj liečiv (2).

Mechanizmus účinku nukleozidových analógov spočíva v tom, že sa zabudujú do novovznikajúceho reťazca vírusovej RNA namiesto prirodzených nukleozidov. Týmto spôsobom predčasne ukončujú syntézu vírusovej RNA alebo spôsobujú chyby v sekvencii, čím bránia správnej replikácii vírusového genómu (3). Hlavnými predstaviteľmi skupiny nukleozidových analógov v pandemickom období boli liečivá remdesivir a molnupiravir.

### Molnupiravir

Molnupiravir sa podával ako ribonukleozidový prekurzor N-hydroxycytidínu s preukázanou širokospektrálnou antivírusovou aktivitou. Pôsobil proti rôznym RNA vírusom a po perorálnom podaní sa rýchlo metabolizoval na aktívny metabolit N-hydroxycytidín. Aktívny metabolit sa distribuoval do rôznych tkanív a následne bol fosforylovaný kinázami na intracelulárnej úrovni na aktívnu formu N-hydroxycytidín-5'-trifosfát. Tento trifosfát funguje ako kompetitívny alternatívny substrát pre vírusový enzým RdRp a integruje sa do novovznikajúcej vírusovej RNA, čo vedie k akumulácii mutácií vo vírusovom genóme. Týmto procesom sa vírus stáva neinfekčným a nemôže sa ďalej replikovať (4).

Aj keď bol predtým molnupiravir v Európskej únii núdzovo schválený, jeho trvalá regis-

trácia bola zamietnutá z dôvodu nedostatočných dôkazov o klinickom prínose (5).

### Remdesivir

Remdesivir pôsobí ako kompetitívny inhibitor vírusového enzýmu RdRp a bol pôvodne testovaný na liečbu eboly (6). V roku 2020 bol zaradený do medzinárodného klinického skúšania SOLIDARITY v rámci liečby ochorenia COVID-19, ktoré uskutočnila Svetová zdravotnícka organizácia (WHO) (7). Spomínaná štúdia však naznačila, že liečba remdesivrom nevedla k významnému skráteniu času potrebného na dosiahnutie klinického zlepšenia.

Napriek zisteniam štúdie SOLIDARITY odporúčajú usmernenia od National Institutes of Health použitie remdesivru pri liečbe COVID-19 u pacientov, ktorí nevyžadujú mechanickú ventiláciu. Tieto odporúčania nadväzujú na štúdiu Adaptive COVID-19 Treatment Trial 1 (ACTT-1), ktorá preukázala podstatné skrátenie času do zotavenia (8, 9) (Tab. 1).

Európska lieková agentúra (EMA) schválila remdesivir na liečbu ochorenia COVID-19 u dospelých pacientov a detí starších ako 4 týždne. Iniciálna terapia u dospelých pacientov a detí s hmotnosťou vyššou ako 40 kilogramov spočívala v infúznom podaní 200 mg liečiva v 1. deň a následne 100 mg raz denne (10). EMA udelila remdesivru podmienené rozhodnutie o registrácii v júli 2020, ktoré bolo zmenené na bežné rozhodnutie o registrácii v auguste 2022 (10).

### Cieľ a metodika štúdie

Cieľom retrospektívnej štúdie bolo vyhodnotiť vplyv remdesivru na klinické výsledky hospitalizovaných pacientov s ochorením COVID-19 počas druhej pandemickej vlny v období október 2020 až január 2021.

Do analýzy bolo zapojených 202 pacientov v období október 2020 až január 2021 hospitalizovaných na V. internej klinike

Univerzitetnej nemocnice Bratislava s ochorením COVID-19 potvrdeným PCR testom. Štúdia bola vykonaná v súlade s etickými princípmi Helsinskej deklarácie. Analýza bola založená na plne anonymizovaných retrospektívnych údajoch extrahovaných z nemocničných záznamov v súlade so Štatútom Etickej komisie Univerzitetnej nemocnice v Bratislave (Po-138/2015). Všetky záznamy pacientov boli pred analýzou anonymizované, aby sa zabezpečila ochrana súkromia a údajov. Medzi zaznamenané údaje patrili demografické, antropometrické dáta, klinické a laboratórne parametre a podaná farmakoterapia.

Spojité premenné boli porovnávané prostredníctvom Mann-Whitney U testu, kategorizované premenné prostredníctvom chí-kvadrát testu a vypočítané odds ratio (OR) s 95 % intervalom spoľahlivosti (CI) a p-hodnotami v programe GraphPad Prism 5 (GraphPad Software, USA).

Imputácia chýbajúcich údajov a multivariátné analýzy vrátane výberu kovariátov boli realizované v programe RStudio, verzia 4.5.1. V rámci multivariátnych analýz boli chýbajúce údaje spracované pomocou viacnásobnej imputácie (balík mice, verzia 3.18.0). Výber kovariátov prebiehal v dvoch krokoch:

1. kovariáty, ktoré boli najsilnejšie asociované s výsledkom, boli identifikované pomocou LASSO regresie (balík glmnet, verzia 4.1.9),
2. ďalšie potenciálne premenné boli selektované na základe ich univariátnych korelácie s intervenciou (Pearsonov korelačný koeficient > 0,2, balík pairwise.complete.obs).

Finálny súbor kovariátov zahŕňal všetky premenné identifikované ktoroukoľvek z daných metód. Následne sme použili Coxov model proporcionálnych rizík na vyhodnotenie vzťahu medzi vybranými kovariátmi

**Tab. 1.** Klinické štúdie uskutočnené s remdesivrom a ich závery

Štúdie	Závery
Adaptive COVID-19 Treatment Trial	Významné skrátenie mediánu času do zotavenia (10 dní oproti 15 dňom). Nepreukázal sa štatisticky významný efekt remdesivru na zníženie miery úmrtnosti (8).
Štúdia SOLIDARITY	Liečba remdesivrom nevedla k významnému skráteniu času potrebného na dosiahnutie klinického zlepšenia (7).
Porovnávacíe analýzy observačných kohort	Pacienti hospitalizovaní s COVID-19, ktorí dostávali remdesivir, mali výrazne znížené riziko úmrtia na 14. a 28. deň. Potvrdili pretrvávajúci prínos liečby remdesivrom u hospitalizovaných pacientov (11).