

Farmakologiczne leczenie COVID-19/Polska

Treatment Pharmacological COVID-19/Poland

dr n. farm. Leszek Borkowski

ze Szpitala Wolskiego im dr Anny Gostyńskiej w Warszawie

Streszczenie

Do dnia 31 marca 2020 roku brak solidnych dowodów z badań klinicznych oceniających bezpieczeństwo i skuteczności stosowanych w ramach eksperymentów biomedycznych różnych produktów leczniczych w leczeniu COVID-19. W marcu br. roku mamy w Polsce do dyspozycji następujące substancje czynne w kolejności alfabetycznej o nazwach międzynarodowych INN: chlorochinę, lopinawir/ritonawir, tocilizumab.

Summary

Until March 31, 2020, there is no solid evidence from clinical trials assessing the safety and efficacy of biomedical experiments of various medicinal products in the treatment of COVID-19. In March this year, we have at our disposal in Poland the following active substances in alphabetical order with international names INN: chloroquine, lopinavir / ritonavir, tocilizumab.

Koronawirusy wydawały się w XX wieku w miarę bezpieczne bo atakowały zwierzęta nie zagrażając ludziom. Koronawirusy są powszechną przyczyną chorób układu krążenia.

Potocznie określenia jak grypa czy stany grypopodobne związane są z różnymi infekcjami wywołanymi przez różne wirusy.

W 2002 roku pojawił się SARS czyli Syndrom Ostrej Niewydolności Oddechowej.

W 2012 roku pojawił się MERS czyli Bliskowschodni Zespół Niewydolności Oddechowej.

W 2019 roku pojawił się SARS-CoV-2 czyli odpowiedzialny za chorobę COVID-19, kolejny członek paskudnej rodziny Coronaviridae.

Wirusy, np.: Ebola, HIV, HBV, HCV, aby przenieść się z człowieka na człowieka, wymagają bardzo bliskiego kontaktu. Tymczasem Sars-CoV-2 jest wirusem przenoszonym głównie drogą oddechową. Można go „złapać” rozmawiając z zakażonym bez względu na to czy chory ma objawy, czy też ich nie ujawnia.

Dlatego wydaje się, że dystansowanie się społeczeństwa między sobą za metodę ograniczania infekcji lub hamowanie lawinowego przyrostu pacjentów. Żadna opieka zdrowotna nie wytrzyma naporu pandemicznego.

Nie wchodząc w różne dyskusje o zasadności zakresu ograniczeń administracyjnych w pandemii SARS-CoV-2 uprzejmie donoszę, że do dnia 31 marca 2020 roku brak solidnych dowodów z badań klinicznych oceniających bezpieczeństwo i skuteczność stosowanych w ramach ekspery-

tów biomedycznych różnych produktów leczniczych w leczeniu COVID-19.

W marcu br. roku mamy w Polsce do dyspozycji następujące substancje czynne podane w kolejności alfabetycznej nazw międzynarodowych (INN):

1. Chlorochina – nazwa handlowa Arechin, podmiot odpowiedzialny Adamed S.A.

2. Lopinawir/ritonawir – nazwa handlowa Kaletra podmiot odpowiedzialny Abbvie, generyk lopinavir/ritonavir Mylan, podmiot odpowiedzialny Mylan.

3. Tocilizumab – nazwa handlowa RoActemra, podmiot odpowiedzialny Roche.

ARECHIN (*Chloroquini phosphas*), 250 mg, tabletki, uzyskał dodatkowe nowe wskazania do stosowania: „Leczenie wspomagające w zakażeniach koronawirusami typu beta takimi jak SARS-CoV, MERS-CoV i SARS-CoV-2. Jego stosowanie w leczeniu nie wymaga zgody Komisji Bioetycznej.

W związku z brakiem wskazania do stosowania w COVID-19 (zakażenia SARS-CoV-2) w Charakterystykach Produktów Leczniczych zawierających jako substancje aktywne lopinawir/ritonawir oraz tocilizumab, konieczne jest uzyskanie zgody Komisji Bioetycznej do stosowania ich w warunkach eksperymentu medycznego.

Pozostałe produkty lecznicze są prawie niedostępne w systemowej ochronie zdrowia Polsce, a ich przydatność oparta na EBM jest w dniu pisania artykułu taka, że nadal brak solidnych dowodów skuteczności i bezpieczeństwa stosowania

tychże leków – Hydroksychlorochina czyli Plaquenil (Novartis); Remdesivir (Gilead); Favipiravir (Fujifilm Toyama Chemical); Ruxolitynib czyli Jakavi (Novartis); Oseltamivir czyli Tamiflu (Roche); Opabani, Verdinexor, Azytromycyna (Polfa Tarchomin) lub jako Interferon-beta 1b.

Chlorochina

13 marca br. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych wydał pozytywną decyzję w sprawie zmiany do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dla produktu leczniczego ARECHIN (*Chloroquina phosphas*), **250 mg tabletki**, polegającą na dodaniu nowego wskazania terapeutycznego: „**Leczenie wspomagające w zakażeniach koronawirusami typu beta takimi jak SARS-CoV, MERS-CoV i SARS-CoV-2**” oraz związanego z nim dawkowania produktu leczniczego:

„Zwykle 500 mg, dwa razy dziennie po 250 mg przez 7 do 10 dni, nie dłużej niż 10 dni.

W uzasadnionych przypadkach 1000 mg, dwa razy dziennie po 500 mg przez 7 do 10 dni, nie dłużej niż 10 dni.”

Dotychczas nie zgłoszono działań niepożądanych u pacjentów, u których stosowano lek ARECHIN we wskazaniu „Leczenie wspomagające w zakażeniach koronawirusami typu beta takimi jak SARS-CoV, MERS-CoV i SARS-CoV-2”

ARECHIN jest lekiem szeroko stosowanym w praktyce klinicznej od wielu lat (od 1934 roku). Jego dotychczasowe główne zastosowanie obejmowało leczenie malarii i reumatoidalnego zapalenia stawów. W ostatnich pięciu latach odnotowano jedynie 19 przypadków zgłoszeń działań niepożądanych.

Biorąc pod uwagę tę niewielką ilość działań niepożądanych przy wielkości ekspozycji w raportowanym okresie tj. 12 722 745 DDD stosowanie produktu leczniczego zgodnie z drukami informacyjnymi zachowuje pozytywny stosunek korzyści do ryzyka.

W okresie raportowanym tj. 01.01.2015–31.12.2019 nie było żadnych nowych, istotnych informacji dotyczących bezpieczeństwa, które wpłynęłyby na całościową ocenę korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego ARECHIN.

Siarczan oraz fosforan chlorochiny pierwotnie zostały wprowadzone do lecznictwa jako leki przeciwmalaryczne (1934 rok) oraz są stosowane w chorobach autoimmunologicznych. Należy jednak zauważyć, że przeciwwirusowe działanie chlorochiny w warunkach *in vitro* było opisywane od lat 60. XX wieku (1-3). Do tej pory wykazano, że chlorochina wykazuje działanie przeciwwirusowe w stosunku do wirusów: grypy A, enterowirusów, wirusów zapalenia wątroby a także koronawirusa OC43 oraz SARS (4-7). Jej potencjalne zastosowanie podkreślano także, co ważne w kontekście przebiegu COVID-19) w leczeniu zapaleń płuc i chorób śródmiąższowych płuc (8-10).

Mechanizm działania chlorochiny polega na blokowaniu fuzji wirusa poprzez alkalizację lizosomalną i interakcję z receptorem angiotensyny 2 oraz pewne, nie do końca

zbadane działanie immunomodulujące (11, 12). Potencjalne zastosowanie chlorochiny w infekcji SARS-CoV2 wynika z dwóch aspektów. Poza omówionym powyżej szerokim działaniem antywirusowym, po poprzedniej epidemii SARS, chlorochina również była badana w leczeniu infekcji spowodowanych tym wirusem i okazała się skuteczna.

Wstępne dane pokazują, że chlorochina wykazuje potencjał w przedklinicznych i wczesno klinicznych badaniach (13-15).

Dotychczasowe badania kliniczne dotyczące zastosowania chlorochiny w COVID-19 dotyczyły ponad 100 pacjentów i wykazały, że fosforan chlorochiny jest korzystniejszy w stosunku do placebo w hamowaniu zaostrzenia zapalenia płuc, poprawie wyników obrazowych płuc, promowaniu eliminacji wirusa i skróceniu przebiegu choroby.

U leczonych nim pacjentów nie odnotowano ciężkich działań niepożądanych (16, 17).

Chinach zarejestrowano już 16 badań (ChiCTR2000029939, ChiCTR2000029935, ChiCTR2000029899, ChiCTR2000029898, ChiCTR2000029868, ChiCTR2000029837, ChiCTR2000029826, ChiCTR2000029803, ChiCTR2000029762, ChiCTR2000029761, ChiCTR2000029760, ChiCTR2000029741, ChiCTR2000029740, ChiCTR2000029609, ChiCTR2000029559, ChiCTR2000029542) dotyczących skuteczności chlorochiny i hydroksychlorochiny w leczeniu COVID-19,

Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) zainicjowała przeprowadzenie światowego mega-badania nazwanego SOLIDARITY, podczas którego przebadane zostaną 4 zestawienia lekowe, które na chwilę obecną wykazują największą prawdopodobną skuteczność przeciw SARS-CoV2 (18). Są to: chlorochina i hydroksychlorochina; remdesivir; połączenie lopinawiru i ritonawiru oraz interferon-beta.

Podobne dane raportowane są także dla hydroksychlorochiny, chociaż dostępną literaturę wydaje się być mniejsza w przypadku tego leku (19).

Wydaje się, że korzystne działanie przeciwwirusowe chlorochiny i hydroksychlorochiny nasilane jest przez połączenie tych leków z dostępnym i stosowanym antybiotykiem – azytromycyną (20, 21).

W Chinach, Włoszech (Lombardia), Francji, Holandii, Szwajcarii i Belgii obowiązujące protokoły terapii zalecają stosowanie chlorochiny (lub hydroksychlorochiny) w leczeniu różnych postaci choroby spowodowanych infekcją SARS-CoV2. (stan 31.03.2020)

Chlorochina i hydroksychlorochina są również jedynymi z dwóch leków zalecanych obecnie przez amerykańskie agencje CDC (Center for Disease Control and Prevention) oraz FDA (Food Drug Administration) w leczeniu COVID-19 (21)

W Polsce, pomimo braku jednoznacznego protokołu leczenia, **chlorochina jest jedynym lekiem, który został zarejestrowany we wskazaniu „Leczenie wspomagające w zakażeniach koronawirusami typu beta takimi jak SARS-CoV, MERS-CoV i SARS-CoV-2.”** (22)

Ze względu na nieznaną częstość działań niepożądanych u pacjentów z SARS-CoV-2 należy zwracać szczególną uwagę

na możliwość ich wystąpienia w układzie krwiotwórczym, nerwowym, wzroku, hipotonię, hipoglikemię oraz innych wymienionych w ChPL. Ze względu na nieznaną całkowity mechanizm działania i charakter interakcji z innymi lekami wydaje się celowe stosowanie leku u chorych z łagodnym i umiarkowanym przebiegiem COVID-19 w celu zapobiegania progresji choroby (22, 23).

Chlorochina hamuje aktywność polimerazy inaktywującej hem (ferroprotoporfirynę IX) oraz między innymi uwalnianie cytokin. Ponadto zmniejsza pobudzenie CD4 na limfocytach T (21).

CD4 to glikoproteina na pow. limfocyta T, prezentuje antygen dla limfocyta T. CD4 jest jednym z koreceptorów receptora limfocytów T i odgrywa zasadniczą rolę w procesie prezentacji antygeny. Działanie CD4 polega na dwóch zjawiskach. Po pierwsze, CD4 powoduje, że kontakt pomiędzy komórką prezentującą antygen i limfocytom T jest bardziej ścisły i stabilny, co pozwala na dłuższą interakcję pomiędzy tymi komórkami.

Chlorochina nie powinna być stosowana u osób z niedoborem dehydrogenazy glukozy-6 fosforanowej (21).

Stosunkowo częsty w populacji włoskiej niedobór dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej może być jednym z czynników sprawiających, że przebieg pandemii SARS-CoV-2 w tym kraju ma tak dramatyczny przebieg. „Wydaje się, że czynniki, m.in. genetyczne, mogą mieć znaczenie dla reakcji organizmu na zakażenie” (24).

We Włoszech śmiertelność w przebiegu choroby COVID-19 wynosi ponad 10 proc. W Hiszpanii ten wskaźnik przekroczył 8 proc.

Uderzające są różnice w przebiegu zakażenia SARS-CoV-2 – od bezobjawowego zakażenia, poprzez łagodne objawy, aż do gwałtownego przebiegu choroby, skutkującego szybkim zgonem.

Pojawiły się doniesienia, że na cięższy przebieg zakażenia nowym koronawirusem bardziej narażone są osoby cierpiące na niedobór dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej. Ten uwarunkowany genetycznie defekt jest częsty w populacji włoskiej, co może być jednym z czynników tłumaczących tak wysoką śmiertelność w przebiegu COVID-19? Jednym z takich genów jest *G6PD*, kodujący enzym dehydrogenazę glukozy-6-fosforanową. Dehydrogenaza glukozy-6-fosforanowa jest obecna w każdej komórce i odgrywa ważną rolę w ochronie komórki przed stresem oksydacyjnym. Gen *G6PD* występuje w wariantach polimorficznych związanych ze zróżnicowaną aktywnością enzymu. W większości przypadków niedobór dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej przebiega bezobjawowo i część osób z niedoborem nigdy nie będzie zdiagnozowana.

W Polsce niedobór dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej dotyczy 1 osoby na 1000.

Gen *G6PD* jest zlokalizowany w chromosomie X. Mężczyźni, którzy mają jeden chromosom X, chorują, natomiast kobiety, które mają dwa chromosomy X, nie wykazują objawów choroby. Większa częstość COVID-19 u mężczyzn i dramatyczny przebieg epidemii we Włoszech i Hiszpanii to niejedynie przesłanki wskazujące na możliwy związek niedo-

boru dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej z podatnością na zakażenie SARS-CoV-2 i ciężki przebieg choroby /24/.

Lopinawir/ritonawir

Istotne zalecenia

1. Zalecenia sygnowane przez Konsultanta Krajowego prof. Andrzeja Horbana oraz Prezesa PTEILCHZ prof. Roberta Flisiaka rekomendujące postępowanie w przypadku stwierdzenia transmisji lokalnej koronawirusa SARS-CoV-2: <https://www.mp.pl/covid19/zalecenia/230063>, **zalecenia-konsultanta-krajowego-ds-chorob-zakaznych-i-prezesa-pteilchz**

2. Komunikowane przez placówkę wrocławską schematy postępowania w przypadkach ostrego zakażenia układu oddechowego wywołanego przez SARS-CoV-2: <https://www.mp.pl/covid19/covid19-aktualnosci/229422>, **schematy-leczenia-udostepniono-w-calym-kraju**

3. Informacje opublikowane przez PTEILCHZ, terapie rekomendowane w potwierdzonych COVID-19 w niektórych krajach europejskich <http://www.pteilchz.org.pl/informacje/postepowanie/>

Produkt leczniczy lopinawir/ritonawir zarejestrowany jest do stosowania w skojarzeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi w leczeniu zakażeń ludzkim wirusem upośledzenia odporności (HIV-1) u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku od 14 dni i starszych.

Pomimo fragmentarycznych danych na temat skuteczności klinicznej produktu Kaletra w zakażeniach wirusami z grupy SARS/MERS, do chwili obecnej skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu Kaletra w leczeniu COVID-19 nie została udowodniona. Firma Abbvie współpracuje z wybranymi władzami medycznymi i instytucjami na całym świecie by ocenić aktywność przeciwwirusową oraz skuteczność i bezpieczeństwo produktu Kaletra w leczeniu COVID-19.

W wielu krajach obserwuje się różne wytyczne leczenia, które obejmują dawkowanie (lopinawiru/rytonawiru do eksperymentalnego zastosowania dla COVID-19) 400 mg/100 mg (dwie tabletki 200 mg/50 mg) dwa razy dziennie przez okres od dwóch do czterech tygodni. Jednak biorąc pod uwagę ograniczone dostępne informacje naukowe, potrzeba dodatkowych danych, aby lepiej poznać dawkowanie i czas trwania leczenia.

1. **Postać stabilna** z objawami ze strony układu oddechowego i/lub ogólnoustrojowymi (klasyfikacja MEWS: punktacja <3, tabela 1 Zaleceń)

Ze względu na niewystarczające dane wynikające z braku kompletnych badań klinicznych wymaganych zwykle przy rejestracji leku do stosowania w określonym wskazaniu, decyzje o leczeniu podstawowym powinny być podejmowane indywidualnie przez lekarza prowadzącego terapię. W oparciu o niepełną wiedzę i dostępność leków w terapii można rozważyć lopinawir/ritonawir, doustnie 400/100 mg co 12 godzin, 14 dni

2. **Pacjent z niewydolnością oddechową**, klinicznie niestabilny (klasyfikacja MEWS: punktacja 3-4, tabela 1 Zaleceń)

jeśli Remdesivir nie jest dostępny, lopinawir/rytonawir, doustnie 400/100 mg co 12 godzin, 28 dni.

3. Pacjent w stanie krytycznym (ARDS) (klasyfikacja MEWS: punktacja >4, tabela 1 Zaleceń) jeśli Remdesivir nie jest dostępny, lopinawir/rytonawir, doustnie 400/100 mg, co 12 godzin, 28 dni.

Poniżej zostały wymienione badania kliniczne lopinawir/rytonawir wraz z dodatkami innych produktów leczniczych.

Mogą one dać zasadniczą odpowiedź odnośnie ich efektywności terapeutycznej w leczeniu COVID-19.

Dotychczas w randomizowanym, kontrolowanym badaniu lopinawir/rytonawir nie wykazał korzyści. W sumie 199 pacjentów z potwierdzonym laboratoryjnie zakażeniem SARS-CoV-2 poddano randomizacji; 99 przydzielono do grupy lopinawir/rytonawir (odpowiednio 400 mg i 100 mg) dwa razy dziennie przez 14 dni, oprócz standardowej opieki, a 100 do grupy standardowej opieki.

Nie stwierdzono istotnej różnicy w śmiertelności po 28 dniach i wykrywalnym wirusowym RNA w różnych punktach czasowych.

W zmodyfikowanej analizie zamiaru leczenia lopinawir/rytonawir doprowadził do mediany czasu do poprawy klinicznej, który był krótszy o 1 dzień niż w przypadku standardowej opieki.

U 13 pacjentów (13,8%) leczenie lopinawirem/rytonawirem zostało przerwane z powodu zdarzeń niepożądanych (25).

Komentarz do dyskusji złych wyników

Możliwe przyczyny niepowodzenia korzyści ze stosowania lopinawiru/rytonawiru

W przypadku ciężkiego COVID-19 burza cytokinowa odgrywa również ważną rolę w zachorowalności i śmiertelności. Ocena skuteczności leków przeciwwirusowych tylko w warunkach umiarkowanych do ciężkich może zakłócać faktyczną skuteczność leków przeciwwirusowych. Należy rozważyć przypadki łagodne do umiarkowanych do oceny.

Leki przeciwwirusowe mają dość dobry efekt na początku choroby. Podane później tracą na wartości terapeutycznej.

Badania kliniczne lopinawir/rytonawir w toku:

1. Badanie porównujące lopinawir/rytonawir i siarczan hydroksychlorochiny.

Wieloośrodkowe, otwarte, randomizowane badanie kliniczne dla stosunku 1:1:1 lopinawiru/rytonawiru, hydroksychlorochiny lub ramienia kontrolnego

Harmonogram dawkowania:

- lopinawir/rytonawir – 200 mg/100 mg 2 tabletki doustnie, co 12 godzin przez 7-10 dni
- hydroksychlorochina 200 mg 2 tabletki doustnie, co 12 godzin przez 7-10 dni

Szacowana rekrutacja – 150 uczestników

Oczekuje się, że badanie zakończy się do maja 2020. (26)

2. Badanie porównujące lopinawir/rytonawir, oseltamiwir i chlorowoderek abidolu.

Otwarte, prospektywne/retrospektywne, randomizowane kontrolowane badanie kohortowe

Harmonogram dawkowania

- chlorowoderek abidolu (0, 2 g raz, 3 razy dziennie, 2 tygodnie),
- oseltamiwir (75 mg raz, dwa razy dziennie, 2 tygodnie) i
- lopinawir/rytonawir (500 mg raz, dwa razy dziennie, 2 tygodnie)

Szacowana rekrutacja – 400 uczestników

Badanie ma się zakończyć do lipca 2020 (27).

3. Tradycyjna medycyna chińska kontra lopinawir/rytonawir w leczeniu nowatorskiego koronawirusa zapalenia płuc (COVID-19).

Randomizowana kontrolowana próba otwarta – trzy grupy

- Grupa A – tradycyjna medycyna chińska (20 pacjentów)
- Grupa B – lopinawir/rytonawir (20 pacjentów)
- Grupa C – Tradycyjna medycyna chińska i lopinawir/rytonawir (20 pacjentów)

Szacowana rekrutacja – 60 pacjentów

Oczekuje się, że badanie zakończy się do grudnia 2020 (28).

4. Lopinawir/rytonawir (LPV r) w skojarzeniu z emtrycytabiną (FTC)/fumaratan tenofowiru alafenamidu (TAF) w leczeniu COVID-19.

Prospektywne badanie jednoramienne

Szacowana rekrutacja – 60 pacjentów

Oczekuje się, że badanie zakończy się do czerwca 2020 (29).

5. Wstrzyknięcie rekombinowanego białka pochodzącego z genu cytokiny i lopinawir/rytonawir (LPV/r) do leczenia COVID-19.

Próba kontrolowana oraz trzy równoległe grupy

Interwencja A – inhalacja Novaferon Atomization, 20 ug za każdym razem, dwa razy dziennie, 7-14 dni.

Interwencja B – lopinawir/rytonawir dwie tabletki dwa razy dziennie, 7-14 dni.

Interwencja C – inhalacja Novaferon Atomization + lopinawir/rytonawir

Szacowana rekrutacja – 90 pacjentów

Badanie ma się zakończyć do stycznia 2021 (30).

6. Lopinawir-rytonawir u pacjentów z łagodnym nowym zapaleniem płuc koronawirusa (COVID-19).

Randomizowane, otwarte badanie porównujące konwencjonalne standardowe leczenie i lopinawir/rytonawir z konwencjonalnym standardowym leczeniem.

Szacowana rekrutacja – 164 pacjentów w każdym ramieniu

Badanie ma się zakończyć do lutego 2021 (31).

7. Darunawir/kobicystat lub lopinawir/rytonawir w połączeniu z tymozyną a1 w leczeniu nowego zapalenia płuc koronawirusa (COVID-19).

Losowa, otwarta, kontrolowana próba – trzy grupy

DRV/c (800 mg/50 mg QD) + konwencjonalne leczenie zawierające tymozynę (1, 6 mg SC QOD)

LPV/r (400 mg/ 00 mg dwa razy dziennie) + konwencjonalne leczenie zawierające tymozynę (1, 6 mg SC QOD)

Konwencjonalne leczenie zawierające tymozynę (1, 6 mg SC QOD)

Szacowana rekrutacja – 40 pacjentów w grupie leczonej i 20 w grupie kontrolnej.

Oczekuje się, że badanie zakończy się do grudnia 2020 (32).

8. Skuteczność i bezpieczeństwo baloksawiru marboxil, fawipirawiru i lopinawiru-rytonawiru w leczeniu pacjentów z nowym zapaleniem płuc u koronawirusa (COVID-19).

Randomizowane, otwarte, kontrolowane badanie – trzy grupy

Grupa A – baloksawir marboxil: 80 mg w dniu 1.; 80 mg w dniu 4.; i 80 mg w dniu 7. – jeśli to konieczne. Łącznie nie więcej niż 3 razy podawanie.

Grupa B – fawipirawir: 600 mg płynu z 1600 mg pierwszej dawki początkowej przez nie więcej niż 14 dni

Grupa C – lopinawir/rytonawir: 2 # (200 mg/50 mg), dwa razy dziennie, przez 14 dni.

Szacowana rekrutacja – 10 pacjentów w grupie terapeutycznej.

Oczekuje się, że badanie zakończy się do czerwca 2020 (33).

9. Iniekcja białka pochodzącego z rekombinowanego genu cytokiny, lopinawir/rytonawir i medycyna chińska dla COVID-19.

Wieloośrodkowe, randomizowane, otwarte, kontrolowane badanie kliniczne – trzy grupy

Grupa A (łagodna choroba) – leczenie przeciwwirusowe i leczenie chińską medycyną

Grupa B (łagodna choroba) – terapia przeciwwirusowa, leczenie medycyną chińską i atomizacja Novaferonu

Grupa C (ma ciężką chorobę) – terapia przeciwwirusowa i leczenie medycyną chińską

Grupa D (ma ciężką chorobę) – terapia przeciwwirusowa, leczenie medycyną chińską i atomizacja Novaferonu

Szacowana rekrutacja – 480 pacjentów

Oczekuje się, że badanie zakończy się do czerwca 2020 (34).

10. Badanie SOLIDARNOŚCI przeprowadzone przez WHO.

Duże, międzynarodowe badanie, zaprojektowane w celu wygenerowania solidnych danych w celu wykazania, które leczenie jest najbardziej skuteczne

Do chwili obecnej Argentyna, Bahrajn, Kanada, Francja, Iran, Norwegia, Republika Południowej Afryki, Hiszpania, Szwajcaria i Tajlandia potwierdziły swój udział.

Badanie oceni skuteczność i bezpieczeństwo remdesiwiru; lopinawir/rytonawir; lopinawir/rytonawir + interferon i hydroksychlorochina/chlorochina (18).

Dodatkowe info w pozycjach piśmiennictwa (35-38).

Tocilizumab

Podawany wyłącznie pacjentom z rozległymi zmianami w płucach i ciężkimi przypadkami z podwyższonym poziomem interleukiny 6 w leczeniu pacjentów z ciężkim zapaleniem płuc i niewydolnością oddechową spowodowaną zakażeniem wirusem SARS-CoV-2 (39).

Dawka początkowa w zakresie 4-8 mg/kg masy ciała pacjenta.

Zalecana dawka 400 mg podana – rozpuszczona w 100 ml 0,9% roztworu soli fizjologicznej.

Czas infuzji powinien wynosić ponad 1 godzinę.

Jeżeli obserwowany jest brak pozytywnej reakcji organizmu pacjenta to możemy podać po 12 godzinach licząc od zakończenia pierwszej infuzji identyczną dawkę jak poprzednio.

Nie należy podawać więcej niż dwa podania.

Maksymalna dawka jednorazowa to 800 mg.

Należy zwracać uwagę na możliwe reakcje alergiczne. Reakcje nadwrażliwości mogą być duże i mogą stanowić zagrożenie dla życia pacjenta. Reakcje nadwrażliwości mogą wystąpić po zastosowaniu premedykacji steroidami i lekami przeciwhistaminowymi. W przypadku wystąpienia reakcji anafilaktycznej lub innej ciężkiej reakcji nadwrażliwości/ ciężkiej reakcji związanej z wlewem podawanie tocilizumabu należy natychmiast przerwać i na stałe odstawić.

Osoby chore na gruźlicę nie mogą otrzymywać tocilizumabu.

Tocilizumab został uwzględniony w 7. uaktualnionej wersji wytycznych dotyczących diagnozowania i leczenia COVID-19 z dnia 3 marca 2020 r., Chińskiej Narodowej Komisji Zdrowia (Chinese National Health Commission, NHC).

Polskie Towarzystwo Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych opublikowało zalecenia postępowania w zakażeniach SARS-CoV-2, uwzględniające m.in. stosowanie tocilizumabu: <http://www.pteilchz.org.pl/wp-content/uploads/2020/03/Rekomendacje-PTEiLChZ-24-03-2020.pdf> (wersja z 24.03.2020).

Pozostałe wytyczne to:

1. Opublikowana 16 marca 2020 opinia włoskich ekspertów: Recommendations for COVID-19 Clinical Management, dokumentu przygotowanego przez National Institute for the Infectious Disease „L.Spallanzani: IRCCS” dostępnych pod linkiem: <https://doi.org/10.4081/idr.2020.8543> (ref. Infectious Disease Reports, 2020).

2. Belgijskie wytyczne tymczasowe: https://epidemio.wiv-isp.be/ID/Documents/Covid19/COVID-19_InterimGuidelines_Treatment_ENG.pdf (dostęp z 26.03.2020, wersja 4.0 z 19.03.2020)

3. Irlandzkie tymczasowe rekomendacje: <https://www.hse.ie/eng/about/who/acute-hospitals-division/drugs-management-programme/interim-recommendations-for-the-use-of-tocilizumab-in-the-management-of-patients-with-severe-covid-19.pdf>. (opublikowana wersja 1.0, z 20.03.2020 z planowaną rewizją 30.04.2020)

4. Europejskie Stowarzyszenia Aptek Szpitalnych – zalecenia/wytyczne z krajów europejskich oraz informacje przekazywane przez stowarzyszenia lekarskie i pojedyncze szpitale (link: <https://www.eahp.eu/hp-practice/hospital-pharmacy/eahp-covid-19-resource-centre>), w tym dostępne w j. angielskim szczegółowe wytyczne hiszpańskie, uwzględniające tocilizumab.

Firma Roche rozpoczyna badanie kliniczne III fazy dotyczące stosowania leku tocilizumab u hospitalizowanych pacjentów z ciężkim zapaleniem płuc w przebiegu COVID-19.

Badanie realizowane jest razem z amerykańską rządową agencją zajmującą się badaniami biomedycznymi BARDA (ang. Biomedical Advanced Research and Development Authority). Więcej informacji dostępnych jest na stronie clinicaltrials.gov: A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Tocilizumab in Patients With Severe COVID-19 Pneumonia (COVACTA), a podstawowe informacje o inicjatywie na: roche.pl.

Wydaje się, że rekomendacje pochodzące z tego badania mogą mieć istotne znaczenie jako tzw. szybkie wytyczne wskazań do stosowania, dawkowania, bezpieczeństwa stosowania.

Tocilizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym IgG1 skierowanym przeciwko receptorom dla ludzkiej interleukiny IL-6 (sIL-6R i mIL-6R).

Cytokiny takie jak IL-6, które stymulują przewlekły proces zapalny hamują ekspresję enzymów wątrobowych CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4.

Tocilizumab normalizuje ekspresję tych enzymów wątrobowych.

Analizując działania niepożądane u chorych na RZS otrzymujących tocilizumab w monoterapii w dawce 8 mg/kg masy ciała pacjenta stwierdzono bardzo często, czyli częściej niż u jednego pacjenta na 10, zakażenia górnych dróg oddechowych. Ref. Aktualna charakterystyka.

Stąd może pojawić się pytanie czy aby tocilizumabu nie stosować w dawkach pomiędzy 4-6 mg/kg masy ciała pacjenta niż w dawce 8 mg/kg masy ciała pacjenta.

Dodatkowe informacje w pozycjach piśmiennictwa (40-46).

Wyniki badań klinicznych

Od lipca 2014 roku sponsorzy prowadzący badania na terenie EU i Norwegii, Lichtensteinu i Islandii (Wlk. Brytania – też) są zobowiązani do publikowania wyników badania klinicznego w ciągu roku od jego zakończenia lub 6 miesięcy w przypadku badania z udziałem dzieci.

Informacje te umieszczane są pod linkiem eudraCT.ema.europa.eu oraz WHO – ICTRP, której podstawowym rejestrem jest CTR UE. Komisja Europejska, Europejska Agencja Leków wraz z Szefami Agencji Leków Regionalnych podpisali w 2019 roku przypominające pismo o tym obowiązku.

Podsumowanie

1. Leczenie postaci stabilnej COVID-19 z objawami ogólnoustrojowymi

Arechin (fosforan chlorochiny) 250 mg co 12 h przez 7 dni. Uwaga: Chlorochina nie powinna być stosowana u osób z niedoborem dehydrogenazy glukozo-6 fosforanowej.

Kaletra lub jej **generyczny odpowiednik (lopinawir/ritonawir)** 400/100 mg co 12 h przez 10 dni.

2. **Tocilizumab** podawany wyłącznie pacjentom z rozległymi zmianami w płucach i ciężkimi przypadkami z podwyższonym poziomem interleukiny 6 w leczeniu pacjentów z ciężkim zapaleniem płuc i niewydolnością oddechową spowodowaną zakażeniem wirusem SARS-CoV-2. Dawka początkowa w zakresie 4-8 mg/kg masy ciała pacjenta. Może być powtórzona po 12 godzinach. Zalecana dawka 400 mg podana – rozpuszczona w 100 ml 0,9% roztworu soli fizjologicznej.

Bezpieczeństwo stosowania chlorochiny u pacjentów chorujących na COVID-19

– dane z podręcznika prewencji i leczenia COVID-19, napisany przez naukowców chińskich, tłumaczony przez studentów Poznańskiego Uniwersytetu Medycznego.

Opisano także ryzyko łączenia azytromycyny leku mogącego wydłużyć odstęp QT z fosforanem chlorochiny.

U pacjentów chorujących na COVID-19 leczonych chlorochiną występuje ryzyko nagłego zatrzymania krążenia o nieznannej częstotliwości.

Przeciwwskazaniem do stosowania fosforanu chlorochiny są także: zaburzenia rytmu serca np. blok przewodzenia, choroby siatkówki, ubytek słuchu, ciąża

Konflikt interesów (*Conflicts of interest*)

Autor deklaruje brak konfliktu interesów

(*The author declare that there are no conflicts of interest*)

Piśmiennictwo

1. Inglot, A.D.: Comparison of the antiviral activity in vitro of some non-steroidal anti-inflammatory drugs. J. Gen. Virol. 1969, 4, 203–214.
2. Miller, D.K., Lenard, J., Antihistaminics, local anesthetics, and other amines as antiviral agents. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 1981, 78, 3605–3609.
3. Shimizu, Y., Yamamoto, S., Homma, M., Ishida, N.: Effect of chloroquine on the growth of animal viruses. Arch. Gesamte Virusforsch. 1972, 36, 93–104.
4. Keyaerts, E., Li, S., Vijgen, L., Rysman, E., Verbeeck, J., Van Ranst, M., Maes, P.: Antiviral activity of chloroquine against human coronavirus OC43 infection in newborn mice. Antimicrob. Agents Chemother. 2009, 53, 3416–3421.
5. Keyaerts, E., Vijgen, L., Maes, P., Neyts, J., Ranst, M.V.: In vitro inhibition of severe acute respiratory syndrome coronavirus by chloroquine. Biochem. Biophys. Res. Commun. 323, 264–268. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2004.08.085>.
6. Tan YW, Yam WK, Sun J, Chu JH. An evaluation of chloroquine as a broadacting antiviral against hand, foot and mouth disease. Antivir. Res. 2018, 149, 143–149.
7. Yan, Y., Zou, Z., Sun, Y., Li, X., Xu, K.-F., Wei, Y., Jin, N., Jiang, C.: Anti-malaria drug chloroquine is highly effective in treating avian influenza A H5N1 virus infection in an animal model. Cell Res. 2013, 23, 300–302.
8. Campos JM, Simonetti JP.: Treatment of lymphoid interstitial pneumonia with chloroquine. J. Pediatr. 1993, 122(3), 503.

9. Breuer O, Schultz A. : Side effects of medications used to treat childhood interstitial lung disease. *Paediatr Respir Rev*. 2018, 28, 68-79
10. Balasubramanyam N, Murphy A, O'Sullivan J, O'Connell EJ. : Familial interstitial lung disease in children: response to chloroquine treatment in one sibling with desquamative interstitial pneumonitis. *Pediatr Pulmonol*. 1997, 23(1), 55-61.
11. Vincent MJ, Bergeron E, Benjannet S, Erickson BR, Rollin PE, Ksiazek TG, et al. : Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread. *Viro J* 2005, 2, 69.
12. Keyaerts E, Vijgen L, Maes P, Neyts J, Van Ranst M. : In vitro inhibition of severe acute respiratory syndrome coronavirus by chloroquine. *Biochem Biophys Res Commun* 2004, 323, 264-268.
13. Colson P, Rolain JM, Raoult D. : Chloroquine for the 2019 novel coronavirus SARS-CoV-2. *Int J Antimicrob Agents*. 2020, 55, 105923.
14. 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 Mar 9. pii: ciaa237. doi: 10.1093/cid/ciaa237. [Epub ahead of print]
15. Cortegiani A, Ingoglia G, Ippolito M, Giarratano A, Einav S. : A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19. *J Crit Care*. 2020 Mar 10. pii: S0883-9441(20)30390-7. doi: 10.1016/j.jccr.2020.03.005. [Epub ahead of print]
16. Gao, J., Tian, Z., Yang, X., : Breakthrough: chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *Biosci. Trends*. <https://doi.org/10.5582/bst.2020.01047>.
17. Cortegiani A, Ingoglia G, Ippolito M, Giarratano A, Einav S. : A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19. *J Crit Care*. 2020 Mar 10. pii: S0883-9441(20)30390-7. doi: 10.1016/j.jccr.2020.03.005. [Epub ahead of print] <https://www.sciencemag.org/news/2020/03/who-launches-global-megatrial-four-most-promising-coronavirus-treatments>
18. Nujik K, Banjanac M, Munić V, Polančec D, Eraković Haber V. Impairment of lysosomal functions by azithromycin and chloroquine contributes to anti-inflammatory phenotype. *Cell Immunol*. 2012;279(1):78-86.
19. Gautret P, Lagier JC, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, Doudier B, Courjon J, Giordanengo V, Vieira VE, Dupont HT, Honoré S, Colson P, Chabrière E, La Scola B, Rolain JM, Brouqui P, Raoult D. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents*. 2020 Mar 20:105949. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949.
20. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/therapeutic-options.html>
21. http://leki.urpl.gov.pl/files/38_Arechin.pdf
22. Zalecenie Zarządu Głównego Polskiego Towarzystwa Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych z dnia 17.03.2020 dotyczące stosowania preparatu Chloroquine phosphas w zakażeniach SARS-CoV-2. –
23. „Zalecenia postępowania w zakażeniach SARS-CoV-2 Polskiego Towarzystwa Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych” z dnia 27.03.2020.
24. Wywiad z prof. A. Latos-Bieleńska, specjalista genetyki klinicznej oraz laboratoryjnej genetyki medycznej, kierownik Katedry i Zakładu Genetyki Medycznej Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu, Menadzer Zdrowia 25 marzec2020.
25. Ref: B. Cao et al. A Trial of Lopinavir–Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *NEJM* [Internet]. 2020 [cited 2020 March 24]. Available from: <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa2001282?articleTools=true>
26. B. Cao et al. A Trial of Lopinavir–Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *NEJM* [Internet]. 2020 [cited 2020 March 24]. Available from: <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa2001282?articleTools=true>
27. NIH. A Prospective/Retrospective, Randomized Controlled Clinical Study of Antiviral Therapy in the 2019-nCoV Pneumonia. *ClinicalTrials.gov* [Internet]. 2020 [cited: 2020 March 20]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04255017?draw=2>
28. ChCTR. Clinical Controlled Trial for Traditional Chinese Medicine in the treatment of Novel Coronavirus Pneumonia (COVID-19) [Internet]. 2020 [cited: 2020 March 26]. Available from: <http://www.chictr.org.cn/showprojen.aspx?proj=48824>
29. ChCTR. A real-world study for lopinavir/ritonavir (LPV/r) and emtricitabine (FTC) / Tenofovir alafenamide Fumarate tablets (TAF) regimen in the treatment of novel coronavirus pneumonia (COVID-19) [Internet]. 2020 [cited: 2020 March 26]. Available from: <http://www.chictr.org.cn/showprojen.aspx?proj=48919>
30. hCTR. A randomized, open label, parallel controlled trial of evaluating the efficacy of recombinant cytokine gene-derived protein injection for clearing novel coronavirus in patients with novel coronavirus pneumonia (COVID-19) [Internet]. 2020 [cited: 2020 March 26]. Available from: <http://www.chictr.org.cn/showprojen.aspx?proj=48809>
31. ChCTR. A randomized, open-label study to evaluate the efficacy and safety of Lopinavir-Ritonavir in patients with mild novel coronavirus pneumonia (COVID-19) [Internet]. 2020 [cited: 2020 March 26]. Available from: <http://www.chictr.org.cn/showprojen.aspx?proj=48991>
32. ChCTR. A randomised, open, controlled trial for darunavir/cobicistat or Lopinavir/ritonavir combined with thymosin a1 in the treatment of novel coronavirus pneumonia (COVID-19) [Internet]. 2020 [cited: 2020 March 26]. Available from: <http://www.chictr.org.cn/showprojen.aspx?proj=48992>
33. ChCTR Randomized, open-label, controlled trial for evaluating of the efficacy and safety of Baloxavir Marboxil, Favipiravir, and Lopinavir-Ritonavir in the treatment of novel coronavirus pneumonia (COVID-19) patients [Internet]. 2020 [cited: 2020 March 26]. Available from: <http://www.chictr.org.cn/showprojen.aspx?proj=49015>
34. ChCTR A multicenter, randomized, open, controlled clinical study to evaluate the efficacy and safety of recombinant cytokine gene- derived protein injection in combination with standard therapy in patients with novel coronavirus infection [Internet]. 2020 [cited: 2020 March 26]. Available from: <http://www.chictr.org.cn/showprojen.aspx?proj=49065>
35. Jasper Fuk Woo Chan et al Treatment with Lopinavir/Ritonavir or Interferon beta1b Improves Outcome of Mers-Cov Infection in Nonhuman Primate Model of Common Marmoset Interia Therapeutics Inc. user on 22 January 2020.
36. Raaban A. et al: A review of candidate therapies for Middle East respiratory syndrome from molecular perspective. *Journal of Medical Microbiology* 2017, 66, 1261-1274.
37. Nutsuko et al: Report 2 Estimating the potential total number of novel Coronavirus Correspondence : meil.ferguson@imperial.ac.uk
38. Charakterystyka Produktu Leczniczego Kaletra.
39. Charakterystyka Produktu Leczniczego RoActemra.
40. Zhou F. et al: Clinical course and risk factors for mortality of adult in patients with COVID-19 in Wuhan, China a retrospective cohort study *Lancet* E-pub Date published online ahead of print March 2020 DOI #10.1016/S0140-6736(20)30566-3. <https://www.ncbi.nlm.gov/pubmed/32171076>
41. Huang C et al: Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China . *Lancet* 2020, 395, 497-506.
42. Diagnosis and Treatment Protocol for Novel Coronavirus Pneumonia /Trial Version 7/ China National Health Commission & State Administration of Traditional Chinese Medicine 2020.
43. Xi X. et al: Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab . *China* 2020 Available at <http://chinaxiv.org/abs/202003.00026>. Accessed on March 6, 2020
44. Genentech Initiates III Clinical Trial of Actemra in Hospitalized Patients with Severe COVID-19 Pneumonia South San Francisco March 19, 2020 from <https://www.gene.com/media/press-releases/1484/2020-03-18/Genentech-initiates-phase-III-clinical-I>
45. Genentech Announces FDA Approval of Clinical Trial for Actemra to Treat Hospitalized Patients with Severe COVID-19 Pneumonia. Accessed March 23, 2020 from <https://www.gene.com/media/press-releases/14843/2020-03-23/genentech-announces-fda-approval-of-clin>
46. Hoffman-La Roche. A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Tocilizumab in Patients with Severe COVID-19 Pneumonia /COVACTA 2020 Available at <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04320615?term=tocilizumab&cond=COVID-19&draw=28&rank=2>. Accessed on March 25, 2020