



Informacije za ljekare o terapijskim mogućnostima za COVID-19 pacijente

Preveli i prilagodili: Dr Mirza Markišić, Doc. dr Elvir Zvrko

Ne postoje lijekovi koje je Američka agencija za hranu i lijekove (FDA- US Food and Drug Administration) odobrila za specifično liječenje pacijenata sa COVID-19. Trenutno, klinički pristup uključuje mjere prevencije, kontrolu infekcije i suportivnu njegu, koja uključuje suportivnu terapiju kiseonikom i mehaničku ventilacionu potporu kada je neophodno. Niz lijekova odobren za druge indikacije, kao i nekoliko lijekova koji su u fazi ispitivanja, proučavaju se u nekoliko stotina kliničkih studija širom svijeta. Svrha ovog dokumenta je pružanje informacija o dva odobrena lijeka (hlorokin i hidrosihlorokin) i jednom antivirusu koji je u fazi ispitivanja (remdesivir) a koji se trenutno koriste u Sjedinjenim Američkim Državama.

Hidrosihlorokin (Hydroxychloroquine) i Hlorokin (Chloroquine)

Hidrosiklorokin i hlorokin su lijekovi koji se koriste za liječenje malarije i određenih upalnih stanja. Hlorokin se koristi za liječenje malarije i hemoprofilaksu, dok se hidrosiklorokin koristi za liječenje reumatoidnog artritisa, sistemskog eritematoznog lupusa i porfirije kutanea tarda. Oba lijeka imaju in vitro aktivnost protiv SARS-CoV, SARS-CoV-2 i drugih koronavirusa, s tim da hidrosiklorokin ima relativno veći potencijal prema SARS-CoV-2. Studija u Kini pokazala je da je liječenje hlorokinom pacijenata sa COVID-19 imalo kliničku i virološku korist u odnosu na uporednu grupu, pa je hlorokin preporučan i dodat [1,4,5] za antivirusno liječenje COVID-19 pacijenata u Kini. Na osnovu ograničenih in vitro i anegdotskih podataka, hlorokin ili

hidroksiklorokin su trenutno preporučeni za liječenje hospitalizovanih pacijenata COVID-19 u nekoliko zemalja. I hlorokin i hidroksiklorokin imaju poznate sigurnosne profile, a glavno njihovo neželjeno dejstvo je kardiotsičnost (produženi QT sindrom) koja se javlja kod produžene primjene u pacijenata sa insuficijencijom bubrega ili jetre i imunosupresivnih pacijenata, ali se izvještava da su COVID-19 pacijenti dobro podnosili terapiju.

Zbog veće in vitro aktivnosti protiv SARS-CoV-2 i njegove veće dostupnosti u SAD u poređenju s hlorokinom, hidroksiklorokin je primijenjen kod hospitalizovanih pacijenata sa COVID-19 na nekontrolisanoj osnovi u više država, uključujući i SAD. Jednim malim istraživanjem utvrđeno je da hidroksiklorokin sam ili u kombinaciji sa azitromicinom smanjuje detekciju SARS-CoV-2 RNA u gornjim disajnim putevima u poređenju s ne- randomiziranom kontrolnom grupom, ali nije procijenjena klinička korist (7). Hidroksiklorokin i azitromicin su povezani s produženjem QT-a i savjetuje se oprez prilikom razmatranja primjene ovih lijekova kod pacijenata s hroničnim oboljenjima (npr. insuficijencija bubrega, bolesti jetre) ili pacijenata koji primaju lijekove koji u interakciji mogu da uzrokuju aritmiju.

Hidroksihlorokin se trenutno ispituje u kliničkim studijama za preekspozicionu ili postekspozicionu profilaksu SARS-CoV-2 infekcije, i liječenje COVID-19 bolesnika s blagom, umjerenom i teškom kliničkom slikom. U SAD se nekoliko kliničkih studija planira gdje bi se hidroksihlorokin koristio u profilaksi ili liječenju infekcija SARS-CoV-2. Više informacija o ispitivanjima možete pronaći na: <https://clinicaltrials.gov/>

Trenutno nema raspoloživih podataka iz randomiziranih kliničkih ispitivanja (RCT) za informisanje o kliničkim smjernicama o upotrebi, doziranju ili trajanju primjene hidroksiklorokina za profilaksu ili liječenje SARS-CoV-2 infekcije. Iako optimalno doziranje i trajanje terapije hidroksiklorokinom za liječenje COVID-19 pacijenata nisu poznati, neki američki kliničari izvijestili su anegdotalno različito doziranje hidroksihlorokina kao što je: 400 mg, dva puta dnevno prvog dana, a zatim jednom dnevno tokom 5 dana; 400 mg u dvije doze prvog dana, zatim 200 mg, dva puta dnevno tokom 4 dana; 600 mg, dva puta dnevno prvog dana, a zatim 400 mg dnevno 2-5 dana.

Remdesivir

Remdesivir je intravenski lijek širokog antivirusnog djelovanja koji inhibira replikaciju virusa kroz prijevremeni prekid transkripcije RNA i ima in vitro aktivnost protiv SARS-CoV-2 i in vitro i in vivo aktivnosti protiv srodnih betakoronavirusa (1-3). Trenutno postoje četiri mogućnosti za dobijanje remdesivira za liječenje hospitaliziranih pacijenata sa COVID-19 koji imaju pneumonije u SAD:

Nacionalni institut za zdravlje (NIH- National Institutes of Health) je sprovodi dvostruko slijepu, placebo- kontrolisanu studiju primjene remdesivira nasuprot placebo, kod COVID-19 pacijenata sa upalom pluća i hipoksijom. Uključene su osobe koje nisu trudne, koje imaju 18 godina i više, sa saturacijom kiseonika $\leq 94\%$ u miru ili je potrebna suportivna terapija kiseonikom ili mehanička ventilacija (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04280705>). Isključujući kriterijimi su: nivo alanin aminotransaminaze (ALT) ili nivo aspartat aminotransaminaze (AST) 5 puta viši od gornje granice normale, četvrti stepen hronične bubrežne insuficijencije ili pacijenti kojima je neophodna dijaliza (tj. procijenjena stopa glomerularne filtracije (eGFR) < 30);

Dvije faze 3 randomizirane otvorene studije remdesivira (5 dana u odnosu na 10 dana standardne njege) uključuju osobe od 18 i više godina s COVID-19, radiografskim dokazima o upali pluća i zasićenosti kiseonikom od $\leq 94\%$ u miru (teška bolest <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04292899>) ili $> 94\%$ u miru (umjerena bolest <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04292730>). Isključujući kriterijumi su: nivo alanin aminotransaminaze (ALT) ili aspartat aminotransaminaze (AST) 5 puta viši od gornje granice normale, učešće u drugoj kliničkoj eksperimentalnoj studiji liječenja COVID-19, potreba za mehaničkom ventilacijom ili klirens kreatinina < 50 ml/min; i

U područjima u kojima nema kliničkih studija, pacijenti s COVID-19 u SAD i drugim zemljama liječe se s remdesivirom na nekontrolisanoj istraživačkoj osnovi.

Ostali lijekovi

Lopinavir- ritonavir nisu pokazali obećajuće rezultate u liječenju hospitalizovanih COVID-19 pacijenata sa pneumonijom u skorijim kliničkim ispitivanjima u Kini (8). Ovo je ispitivanje bilo nedovoljno, a lopinavir- ritonavir se ispituju pod kontrolom Svjetske zdravstvene organizacije (WHO).

Nekoliko drugih lijekova se ispituju u kliničkim studijama ili se razmatraju u svrhu kliničkih ispitivanja profilakse ili tretmana COVID-19 pacijenata u SAD i širom svijeta. Podaci o registriranim kliničkim ispitivanjima za COVID-19 u SAD dostupne su na: <https://clinicaltrials.gov/>

Literatura

1. Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res.* 2020;30(3): 269-271.
2. Sheahan TP, Sims AC, Leist SR, Schäfer A, Won J, Brown AJ, et al. Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV. *Nat Commun.* 2020;11(1):222.
3. Sheahan TP, Sims AC, Graham RL, Menachery VD, Gralinski LE, Case JB, et al. Broad-spectrum antiviral GS-5734 inhibits both epidemic and zoonotic coronaviruses. *Sci Transl Med.* 2017;9(396).
4. Colson P, Rolain JM, Lagier JC, Brouqui P, Raoult D. Chloroquine and hydroxychloroquine as available weapons to fight COVID-19. *Int J Antimicrob Agents.* 2020:105932. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105932. [Epub ahead of print]
5. Yao X, Ye F, Zhang M, Cui C, Huang B, Niu P, 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]
6. 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.* 2020;14(1):72-73
7. Gautret P, Lagier J, Parola P, Hoang V, Meddeb L, Mailhe M, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *International Journal of Antimicrobial Agents.* In Press.

8. Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, et al. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. N Engl J Med. 2020. doi: 10.1056/NEJMoa2001282. [Epub ahead of print]

Izvor: Information for Clinicians on Therapeutic Options for COVID-19 Patients (March 21, 2020), Centers for Disease Control and Prevention