






Stanowisko Komitetu Terapii i Nauk o Leku PAN (KTiNoL PAN),
Komitetu Nauk Fizjologicznych i Farmakologicznych PAN (KNFiF),
Polskiego Towarzystwa Farmakologicznego (PTF),
Polskiego Towarzystwa Farmakologii Klinicznej i Terapii (PTFKiT),
Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (PTNT)
oraz Sekcji Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej
Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego (SFSN PTK)
dotyczące chlorochiny w leczeniu zakażenia SARS-CoV-2
powodującego COVID-19 i wybranych aspektów terapii
tym lekiem w schorzeniach współistniejących

Position paper of Scientific Committees of Polish Academy of Sciences
(Committee on Therapy and Drug Research, Committee on Physiology
and Pharmacology) and Polish scientific societies (Polish Society of Pharmacology,
Polish Society of Clinical Pharmacology and Therapy, Polish Society
of Arterial Hypertension, Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy
of Polish Cardiac Society) on chloroquine in the treatment of COVID-19 patients
infected with SARS-CoV-2 and some other aspects
of using chloroquine in concomitant diseases

Dagmara Mirowska-Guzel¹ , Tomasz Kocki² , Bogusław Okopień^{3,4} ,
Włodzimierz Buczko⁵, Filip M. Szymański⁶ , Krzysztof J. Filipiak⁷ 

¹Przewodnicząca Komitetu Terapii i Nauk o Leku Polskiej Akademii Nauk

²Prezes Polskiego Towarzystwa Farmakologicznego

³Prezes Polskiego Towarzystwa Farmakologii Klinicznej i Terapii

⁴Krajowy Konsultant w Dziedzinie Farmakologii Klinicznej

⁵Przewodniczący Komitetu Nauk Fizjologicznych i Farmakologicznych Polskiej Akademii Nauk

⁶Prezes Sekcji Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego

⁷Prezes Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego

Wstęp

13 marca 2020 roku Prezes Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych wydał decyzję w sprawie zmiany do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dotycząca produktu leczniczego zawierającego fosforan chlorochiny (tabl., 250 mg). Zmiana na polegała na dodaniu nowego wskazania terapeutycznego, jakim jest leczenie wspomagające w zakażeniach koronawirusami typu beta, takimi jak SARS-CoV (*severe acute respiratory syndrome-related coronavirus*), MERS-CoV (*Middle East respiratory syndrome-related coronavirus*) i SARS-CoV-2 (*severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2*), oraz dawkowania produktu leczniczego [1]. Decyzja ta jest związana z szybko rozprzestrzeniającą się infekcją wywołaną przez SARS-CoV-2 powodujący COVID-19 (*coronavirus disease 2019*) oraz ogłoszeniem 11 marca 2020 roku przez Światową Organizację Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) pandemii tego wirusa. Trwają prace nad poszukiwaniem skutecznej terapii COVID-19. Na podstawie dotychczasowych informacji można przypuszczać, że w leczeniu wspomagającym przydatna może być chlorochina [2–4].

Chlorochinę została po raz pierwszy dopuszczona do obrotu przez amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) w 1949 roku w leczeniu malarii i amebazy pozajelitowej (pełzakowicy) [5]. W Polsce jest wytwarzany i dostępny jeden z jej preparatów w postaci tabletek w dawce 250 mg. W reakcji na doniesienia o skuteczności leku i pilną potrzebę jego zastosowania w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) [6] oraz ulotce dla pacjenta [7] dodano nowe wskazanie. W przypadku zakażenia SARS-CoV, MERS-CoV i SARS-CoV-2 zalecana dawka to 250 mg 2 razy/dobę przez 7–10 dni lub, w uzasadnionych przypadkach, 500 mg 2 razy/dobę przez 7–10 dni. Niezależnie od stosowanej dawki terapia nie powinna trwać dłużej niż 10 dni.

Poza tym chlorochina jest zarejestrowana w Polsce w następujących wskazaniach:

- zapobieganie i leczenie ostrych napadów oraz leczenie podtrzymujące zimnicy (malaria) wywołanej przez *Plasmodium vivax*, *Plasmodium malariae*, *Plasmodium ovale* oraz wrażliwe na chlorochinę szczepy *Plasmodium falciparum* (w praktyce oporność na chlorochinę znacznie się zwiększyła przez lata i obecnie jest niewiele obszarów endemicznych, na których lek ten może być skutecznie stosowany; należy pamiętać o niestosowaniu jej w leczeniu chorego, u którego profilaktyka za pomocą chlorochiny okazała się nieskuteczna);
- pełzakowica i ropień wątroby wywołane przez *Entamoeba histolytica*, zwykle w skojarzeniu z lekami przeciwpełzakom działającymi w świetle jelita (chlorochinę stosuje się jako lek drugiego rzutu, jeżeli metronidazol okazał się nieskuteczny lub jest niedostępny);

- różne postaci tocznia rumieniowatego, postać układowa (SLE, *systemic lupus erythematosus*), przewlekła i toczeń rumieniowaty krążkowy (DLE, *discoid lupus erythematosus*);
- reumatoidalne zapalenie stawów.

Chlorochina jest pochodną 4-aminochinoliny. Jej mechanizm działania, mimo wielu lat stosowania, pozostaje niejasny i nie do końca poznany. Lek hamuje zależne od wartości wewnątrzkomórkowego pH etapy fuzji cząsteczek niektórych wirusów (retrowirusów i koronawirusów) z błoną komórkową gospodarza, co decyduje o ich wniknięciu do komórek gospodarza i zakażeniu. Hamuje glikozylację komórkowych receptorów SARS-CoV [8]. Wpływa również na układ odpornościowy, hamując wytwarzanie i uwalnianie wybranych mediatorów reakcji zapalnej, w tym czynnika martwicy nowotworów typu alfa (TNF-alfa, *tumor necrosis factor alpha*), interleukiny 1 (IL-1, *interleukin 1*), interleukiny 6 (IL-6, *interleukin 6*). Dane doświadczalne wskazują, że lek hamuje proliferację limfocytów, może także bezpośrednio wpływać na fosfolipazę A2, prezentowanie antygenów komórkom układu odpornościowego, wydzielanie niektórych enzymów z lizosomów komórkowych oraz uwalnianie toksycznych reaktywnych form tlenu z makrofagów [9]. W badaniach doświadczalnych i kazuistycznych obserwacjach klinicznych chlorochina zmniejsza progresję śródmiąższowego zapalenia płuc i ich włóknienia [10, 11].

Specjalne środki ostrożności, działania niepożądane i interakcje

Dane dotyczące podejmowania specjalnych środków ostrożności dotyczą zazwyczaj sytuacji, w których lek jest stosowany długoterminowo, co w tym wypadku oznacza terapię trwającą ponad 3 miesiące. Należy pamiętać, że zalecany czas leczenia w przypadku zakażenia SARS-CoV-2 jest ograniczony do 10 dni. Niemniej jednak nawet wtedy należy uwzględnić i dostosować dawkę u chorych z niewydolnością nerek znacznego stopnia oraz stosować ostrożnie u chorych z niewydolnością wątroby, w tym z poalkoholowym uszkodzeniem wątroby.

Lek może zaostrzać przebieg porfirii, łuszczycy i miażdżycy. Obniża próg drgawkowy, dlatego trzeba zachować ostrożność, podając go chorym z drgawkami w wywiadzie lub leczonym z powodu padaczki. Wykazano, że chlorochina może powodować ciężką hipoglikemię, w tym utratę przytomności, co może być zagrożeniem dla życia. Pacjenta leczonego chlorochiną należy poinformować o ryzyku hipoglikemii i związanymi z nią objawami klinicznymi. Jeżeli w czasie podawania chlorochiny u pacjenta wystąpią objawy kliniczne świadczące o hipoglikemii (takie jak np.: drżenie rąk, nadmierne pocenie się, kołatanie serca, zaburzenia koncentracji i niepokój, senność, nudności i wymioty), należy u niego oznaczyć stężenie glukozy we krwi i w razie konieczności zrewidować leczenie.

Bardzo poważnym działaniem niepożądanym chlorochiny jest retinopatia plamkowa, ale efekt ten zależy od dawki skumulowanej, a nie jednorazowej. Wykazywano jednak w tym zakresie bezpieczeństwo stosowania w okresie ciąży, nawet w leczeniu długoterminowym (średnio 7,2 miesiąca w dawce dobowej 332 mg) [12]. Decydując się na leczenie chlorochiną, trzeba mieć na uwadze także inne działania niepożądane (np. zaburzenia wzroku, zmiany w obrazie krwi obwodowej, zaburzenia psychiczne, zmiany w zapisie elektrokardiograficznym [EKG], parestezje, zaburzenia słuchu i inne), których występowanie obserwowano przede wszystkim podczas długotrwałej terapii, a które są szczegółowo opisane w ChPL [6].

Należy także rozważyć ryzyko wystąpienia interakcji chlorochiny z innymi lekami, a wśród nich przede wszystkim:

- interakcje z niektórymi lekami przeciwpadaczkowymi, takimi jak karbamazepina i kwas walproinowy, w przypadku których dochodzi do ograniczenia ich działania w wyniku obniżenia ich stężenia we krwi;
- lekami o potencjalnie arytmogennym (np. amiodaronem), zwiększającymi ryzyko zaburzeń rytmu serca, w tym bradykardię, arytmie komorową i zaburzenia przewodnictwa w sercu; mimo że łączne stosowanie chlorochiny i amiodaronu jest zasadniczo przeciwwskazane, to – biorąc pod uwagę brak skutecznych leków w zakażeniach COVID-19 oraz dużą populację osób przyjmujących amiodaron – nie należy pozbawiać tej możliwości leczenia pacjentów przyjmujących amiodaron; wystarczające wydaje się monitorowanie EKG, zwracanie uwagi na zaburzenia rytmu i odstęp QT;
- zwiększenie stężenia cyklosporyny oraz prawdopodobnie digoksyny we krwi obwodowej przez chlorochinę.

Szczegółne populacje chorych

Lek stosuje się u osób w podeszłym wieku (bez konieczności dostosowania dawki) oraz u dzieci od 14. roku życia. W krajach, gdzie dostępne są także preparaty chlorochiny do podawania pozajelitowego, stosuje się je u dzieci od 5. roku życia. Maksymalna dawka pozajelitowa u dzieci wynosi 5 mg/kg mc. i nie przekracza maksymalnej dawki stosowanej u osób dorosłych.

Szczególną grupę pacjentów stanowią kobiety w ciąży oraz matki karmiące. W badaniach na myszach z użyciem znakowanej chlorochiny stwierdzono, że lek przenika przez łożysko, odkładając się głównie w tkankach oka płodu. Wykrywano tam chlorochinę w ciągu 5 miesięcy po zaprzestaniu jej podawania [6]. W dokumentacji rejestracyjnej chlorochiny zaleca się niestosowanie leku podczas ciąży, chyba że w opinii lekarza potencjalna korzyść dla matki przewyższa ryzyko dla płodu. W przypadku krótkotrwałego stosowania w profilaktyce malarii uznaje się, że ryzyko związane z zakażeniem malarią jest wyższe od ryzyka związanego ze stosowaniem leku, co można teoretycznie

odnieść do sytuacji zakażenia SARS-CoV-2, choć obecnie trudno przesądzać o skutkach takiej infekcji dla płodu. Dla przypomnienia: dawka stosowana w profilaktyce malarii to 500 mg raz/tydzień w tygodniu poprzedzającym wyjazd na teren endemiczny, w czasie pobytu oraz 4 tygodnie po powrocie. Biorąc pod uwagę częstość podawania leku w zakażeniu SARS-CoV-2, powoduje ona większe narażenie płodu na działanie chlorochiny niż w przypadku profilaktyki malarii.

W przypadku leczenia chorób reumatycznych gremia ekspertów uznają, że w razie konieczności terapię środkami antymalarycznymi można kontynuować podczas ciąży, choć preferuje się hydroksychlorochinę [13, 14]. Należy zauważyć, że dawki chlorochiny zalecane w takich wskazaniach są zbliżone do rekomendowanych w zakażeniu SARS-CoV-2, choć w tym ostatnim przypadku lek stosuje się w czasie ograniczonym do 10 dni.

Chlorochina przenika do mleka kobiecego. Jeżeli jest stosowana w zapobieganiu zimnicy, to jej ilość jest zbyt mała, aby zaszkodzić dziecku, ale również niewystarczająca do skutecznego zapobiegania zakażeniu. Dlatego konieczne jest oddzielne postępowanie profilaktyczne u dziecka. Zgodnie z ChPL pacjentki z chorobami reumatycznymi nie powinny karmić piersią podczas długotrwałego stosowania chlorochiny [6]. W przywoływanych wcześniej rekomendacjach wskazuje się na stwierdzone niewielkie (0,6%) do umiarkowanego (14%) stężenie leku w mleku matki w porównaniu ze stężeniem we krwi matki i dopuszcza możliwość stosowania chlorochiny w sytuacji karmienia piersią [14].

Dodatkowe uwagi i informacje

Pojawiające się doniesienia kliniczne, jakkolwiek odnoszące się do bardzo małych grup osób, o skutecznej redukcji wirerii SARS-CoV-2 w przypadku łącznego leczenia hydroksychlorochiną i azytromycyną [15] mogą u części ekspertów z zakresu chorób zakaźnych zaowocować próbami łącznego stosowania chlorochiny i azytromycyny, zwłaszcza wobec przejściowych braków w zaopatrzeniu w hydroksychlorochinę na polskim rynku. Także w tym wypadku, mimo istniejących przeciwwskazań do łącznego stosowania chlorochiny z azytromycyną (ryzyko wydłużenia odstępu QT w zapisie EKG i zaburzeń rytmu serca typu *torsades de pointes*), wydaje się racjonalne uznanie tego przeciwwskazania za względne w przypadku terapii 10-dniowej i monitorowanej za pomocą EKG.

Co do zasady warto podkreślić, że pacjent z COVID-19 ze współistniejącymi chorobami układu sercowo-naczyniowego i/lub nadciśnieniem tętniczym, u którego rozpocznie się leczenie chlorochiną, nie wymaga modyfikacji leczenia hipotensyjnego (odstawiania i zamiany leków hamujących układ renina-angiotensyna). Nie potwierdzono też, jak do tej pory, doniesień o szkodliwości stosowania w tej grupie

pacjentów niektórych niesteroidowych leków przeciwbólowych (ibuprofen).

Podsumowanie

W obowiązującym systemie rejestracji produktów leczniczych informacje na temat leku zawarte w ChPL powinny pochodzić z odpowiednio przeprowadzonych, w optymalnie dużych grupach osób badań klinicznych. Dane na temat bezpieczeństwa i skuteczności leku odnoszą się do preparatu zarejestrowanego pod konkretną nazwą, w zdefiniowanej postaci i ściśle określonej dawce.

W przypadku fosforanu chlorochiny dopuszczonego do obrotu w nowym wskazaniu, czyli leczeniu wspomagającym zakażeń koronawirusami, z przyczyn oczywistych nie było możliwości przeprowadzenia odpowiednich badań zgodnych z wymogami medycyny opartej na dowodach naukowych (EBM, *evidence-based medicine*). Nie powinno się również, co do zasady, ekstrapolować tych danych i wskazań automatycznie na hydroksychlorochinę, chociaż dostępna literatura wskazuje na podobne działanie obu leków.

Jednak długi czas obecności chlorochiny na rynku, dobrze poznany profil bezpieczeństwa i skuteczności w długoterminowej obserwacji w warunkach rzeczywistych w innych wskazaniach oraz brak alternatywnych terapii w leczeniu COVID-19 i brak możliwości szybkiego ich wprowadzenia przy doniesieniach o skuteczności w leczeniu zakażeń wywołanych przez SARS-CoV-2 uzasadnia podejmowanie leczenia preparatami chlorochiny przy zachowaniu odpowiednich środków ostrożności. Nie ma natomiast obecnie wystarczająco udokumentowanych doniesień o skuteczności chlorochiny w profilaktyce zakażenia wywołanego przez SARS-CoV-2. Biorąc jednocześnie pod uwagę znane działania niepożądane tego leku w przypadku jego długotrwałego podawania takie zastosowanie w profilaktyce jest na obecnym etapie wiedzy nieuzasadnione i potencjalnie niebezpieczne. Profilaktyczne stosowanie chlorochiny u osób z personelu medycznego, narażonych na kontakty z pacjentami zakażonymi SARS-CoV-2, jest dopiero hipotezą badawczą, która ma być zweryfikowana w przyszłości.

Piśmiennictwo

1. Informacja w sprawie druków informacyjnych do produktu Arechin (Chloroquini phosphas), 250 mg, tabletki. <http://www.urpl.gov.pl/pl/informacja-w-sprawie-druk%C3%B3w-informacyjnych-do-produktu-arechin-chloroquini-phosphas-250-mg-tabletki> (March 30, 2020).
2. Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi, Expert consensus on chloroquine phosphate for the treatment of novel coronavirus pneumonia, 2020 Feb 20;43(0):E019. doi: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2020.0019(streszczenie), doi: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2020.0019.
3. Cortegiani A, Ingoglia G, Ippolito M, et al. A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19. J Crit Care. 2020 [Epub ahead of print], doi: 10.1016/j.jcrc.2020.03.005, indexed in Pubmed: 32173110.
4. Racagni G., Cirino G., Mugelli A. i wsp., Do effective drugs against COVID-19 (already in use or under clinical development) exist? (list Zarządu Włoskiego Towarzystwa Farmakologicznego do członków Europejskiej Federacji Towarzystw Farmakologicznych). <http://oilbialystok.pl/informacja-dotyczaca-chlorochiny-w-leczeniu-zakazenia-wirusem-sars-cov-2-powodujacego-covid-19/> (March, 20, 2020).
5. Aralen® Chloroquine phosphate, USP. For Malaria and Extraintestinal Amebiasis. FDA, 1949. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2003/06002slr039_aralen_lbl.pdf (March 30, 2020).
6. Charakterystyka Produktu Leczniczego. <http://www.urpl.gov.pl/sites/default/files/Arechin%20Charakterystyka%20Produktu%20Leczniczego.pdf> (March 30, 2020).
7. Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta. <http://www.urpl.gov.pl/sites/default/files/Arechin%20Ulotka%20dla%20Pacjenta.pdf> (March 30, 2020).
8. Devaux CA, Rolain JM, Colson P, et al. New insights on the antiviral effects of chloroquine against coronavirus: what to expect for COVID-19? Int J Antimicrob Agents. 2020 [Epub ahead of print]: 105938, doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105938, indexed in Pubmed: 32171740.
9. Savarino A, Boelaert JR, Cassone A, et al. Effects of chloroquine on viral infections: an old drug against today's diseases? Lancet Infect Dis. 2003; 3(11): 722–727, doi: 10.1016/s1473-3099(03)00806-5, indexed in Pubmed: 14592603.
10. Shen H, Wu Na, Wang Yu, et al. Chloroquine attenuates paraquat-induced lung injury in mice by altering inflammation, oxidative stress and fibrosis. Int Immunopharmacol. 2017; 46: 16–22, doi: 10.1016/j.intimp.2017.02.020, indexed in Pubmed: 28249220.
11. Balasubramanian N, Murphy A, O'Sullivan J, et al. Familial interstitial lung disease in children: response to chloroquine treatment in one sibling with desquamative interstitial pneumonitis. Pediatr Pulmonol. 1997; 23(1): 55–61, doi: 10.1002/(sici)1099-0496(199701)23:1<55::aid-ppul7>3.0.co;2-o, indexed in Pubmed: 9035199.
12. Klinger G, Morad Y, Westall C, et al. Ocular toxicity and antenatal exposure to chloroquine or hydroxychloroquine for rheumatic diseases. The Lancet. 2001; 358(9284): 813–814, doi: 10.1016/s0140-6736(01)06004-4.
13. Götestam Skorpen C, Hoeltzenbein M, Tincani A, et al. The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation. Ann Rheum Dis. 2016; 75(5): 795–810, doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208840, indexed in Pubmed: 26888948.
14. Patro-Małysza J, Marciniak B, Kimber-Trojar Ż, et al. Farmakoterapia chorób układu ruchu u kobiet w ciąży. Ginekol Perinatol Prakt. 2016; 1(2): 56–65.
15. Gautret P, Lagier JC, Parola P, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. Int J Antimicrob Agents. 2020 [Epub ahead of print]: 105949, doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949, indexed in Pubmed: 32205204.