

Jacek Olas, Ewa Zimmer-Satora, Jolanta Bucka

Oddział Reumatologii, Małopolskie Centrum Reumatologii, Immunologii i Rehabilitacji, Szpital Specjalistycznym im. Dietla, Kraków

Czy chlorochina i hydroksychlorochina pomogą opanować pandemię COVID-19?

Would chloroquine and hydroxychloroquine help control COVID-19?

Rok 2019 trudno podsumować pozytywnie. Koronawirus SARS-CoV-2 doprowadził do epidemii zapalenia płuc na terenie Wuhan — blisko 8-milionowego miasta w środkowych Chinach. W kolejnych tygodniach Wuhan i Chiny stały się poligonem doświadczalnym dla nowych strategii prewencji i leczenia COVID-19.

W połowie marca 2020 Światowa Organizacja Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) ogłosiła pandemię COVID-19, doprowadzając do jeszcze większej mobilizacji sił i środków do walki z koronawirusem.

Zakażenie SARS-CoV-2 może pozostać nieme klinicznie lub prowadzić do rozwoju różnie nasilonych objawów — głównie ze strony układu oddechowego — prowadząc u części chorych do niewydolności oddechowej i zgonu. Ocenia się, że u około 80% pacjentów choroba przebiega łagodnie, a całkowita śmiertelność nie przekracza 2, 5% — gwałtownie, wzrastając w populacji osób starszych, osiągając prawie 15% u chorych powyżej 80. roku życia [1].

Do grupy podwyższonego ryzyka zachorowania należą pacjenci leczeni z powodu chorób przewlekłych, w tym prawdopodobnie chorzy objęci leczeniem reumatologicznym z powodu chorób zapalnych układu ruchu, których terapia oparta jest na stosowaniu leków immunosupresyjnych. Z uwagi na brak wystarczających danych dotyczących ryzyka

zachorowania na COVID-19 wśród pacjentów z chorobami układowymi tkanki łącznej brak jest także wyraźnych zaleceń co do konieczności modyfikacji leczenia podstawowego, nawet w przypadku potwierdzenia infekcji SARS-CoV-2.

Powyższy punkt widzenia przedstawiono w formie komunikatu („AKTUALIZACJA/Komunikat Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego i konsultanta krajowego w dziedzinie reumatologii dot. potencjalnie zwiększonego ryzyka zakażeń, w tym infekcji COVID-19 u pacjentów w trakcie leczenia immunosupresyjnego”) na stronie internetowej Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego. W komunikacie (publikacja w marcu 2020 r.) zwrócono uwagę na możliwe różnice w przebiegu infekcji u pacjentów poddanych leczeniu immunosupresyjnemu, w tym możliwego niewystępowania gorączki i podwyższonego stężenia CRP — nawet w aktywnej fazie choroby wirusowej.

Wiedza na temat potencjalnie skutecznych terapii COVID-19 jest codziennie uaktualniana. Poszukiwane leki mają wykraczać poza ramy terapii objawowej lub podtrzymującej. Dobrze znane w praktyce reumatologicznej preparaty antymalaryczne: chlorochina (CQ) i hydroksychlorochina (HCQ) wydają się być przydatne w walce z pandemią COVID-19.

Ocena chlorochiny jako preparatu przeciwwirusowego ma swój początek jeszcze

Adres do korespondencji:
dr n. med. Jacek Olas
Oddział Reumatologii,
Małopolskie Centrum Reumatologii,
Immunologii i Rehabilitacji,
Szpital Specjalistycznym im. Dietla
Al. Focha 33
30–119 Kraków
e-mail: jaceol@poczta.onet.pl

w ubiegłym stuleciu, a masowe zachorowania wywołane innymi koronawirusami: SARS-CoV i MERS-CoV (powodującymi odpowiednio: zespół ostrej niewydolności oddechowej i niewydolność oddechową Bliskiego Wschodu) dały początek badaniom pozwalającym zrozumieć ich mechanizm działania przeciwwirusowego [2]. Na poziomie komórkowym wykazano przeciwwirusowy wpływ chlorochiny poprzez zwiększenie pH lizosomalnego, wpływ na glikozylację receptorów błonowych dla SARS-CoV. Postuluje się także inne mechanizmy działania.

Badania wielośrodkowe przeprowadzone w Chinach (2020) wykazały skuteczność i bezpieczeństwo chlorochiny w leczeniu zapalenia płuc u pacjentów z COVID-19. Ocenie klinicznej poddano ponad 100 pacjentów, wykazując przewagę leczenia zapalenia płuc chlorochiną w porównaniu z grupą kontrolną. Pacjenci przyjmujący chlorochinę wykazywali lżejszy przebieg kliniczny zapalenia płuc, skrócenie czasu trwania choroby, mniej nasilone zmiany radiologiczne [3]. Pozyskane dane stały się podstawą dla rekomendacji terapeutycznych oraz zaprojektowania nowych, lepiej skonstruowanych badań klinicznych. Chińscy eksperci (publikacja *Guidelines for the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Novel Coronavirus-induced Pneumonia* wydane przez *National Health Commission of the People's Republic of China for tentative treatment of COVID-19*, 6. edycja) zalecają prowadzenie leczenia CQ przez 7–10 dni w dawce 1000 mg dziennie w 2 dawkach podzielonych. W przypadku wystąpienia ciężkich zaburzeń żołądkowo-jelitowych dawka powinna być zredukowana do 500 mg dziennie.

Przy podejmowaniu leczenia należy uwzględnić liczne przeciwwskazania (względne i bezwzględne) dla stosowania chlorochiny, w tym: wiek poniżej 18 lat lub powyżej 65 lat, obecność poważnych zaburzeń hematologicznych, kardiologicznych (w szczególności zaburzenia rytmu serca), ciężkie uszkodzenie wątroby, przewlekłą chorobę nerek, choroby siatkówki, choroby skóry (w tym łuszczycę), zaburzenia słuchu oraz stosowanie leków mogących wpływać na farmakokinetykę chlorochiny — między innymi pochodnych naparstnicy, antybiotyków (penicyliny, makrolitów, fluorochilonolonów), tiazydów i preparatów tiazydopodobnych (indapamid), leków psychoaktywnych (haloperidol, chloropromazy-na, fluoksetyna, olanzapina), antyarytmicznych (prokainami, amiodaron), osłaniających (omeprazol) i innych.

Wobec dużej liczby możliwych działań niepożądanych i częstych interakcji naturalnym było zestawienie chlorochiny z hydroksychlorochiną (HCQ), lekiem o podobnym profilu działania, ale lepiej tolerowanym i bezpieczniejszym. Ten kierunek badań okazał się być trafiony. Yao i wsp. (Peking University Third Hospital, Chiny) w publikacji z 9 marca 2020, zamieszczonej w *Clinical Infectious Diseases*, wykazał większą skuteczność przeciwwirusową działania hydroksychlorochiny niż chlorochiny. Badanie wykonano na hodowli komórek VERO zainfekowanej wirusem SARS-CoV-2. Na podstawie analizy modelu farmakokinetyki autorzy pracy rekomendują stosowanie HCQ w dawce inicjującej 800 mg dziennie — w dwóch dawkach podzielonych i kontynuowanie leczenia dawką 2 razy 200 mg — począwszy od drugiego do piątego dnia [4].

Wyniki badania opublikowanego 17 marca 2020 przez Gautret i wsp. w *International Journal of Antimicrobial Agents* [5] wskazują na skuteczność HCQ w redukowaniu miana wirusa w nosogardzieli pacjentów zainfekowanych SARS-CoV-2. Co więcej, dodanie azitromycyny do leczenia HCQ poprawiało skuteczność terapii. Do badania otwartego bez randomizacji, przeprowadzonego we Francji rekrutowano pacjentów powyżej 12. roku życia z udokumentowaną infekcją wirusa SARS-CoV-2. Z udziału w badaniu wykluczono pacjentów uczulonych na CQ lub HCQ, rozpoznaniem retinopatii, wydłużeniem QT w zapisie EKG i z deficytem dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej.

Do leczenia HCQ 3 razy dziennie po 200 mg zakwalifikowano 26 pacjentów, 16 pacjentów do grupy kontrolnej. W grupie leczonej HCQ 6 pacjentów dodatkowo otrzymało antybiotyk (azitromycyna przez 5 dni — 500 mg dziennie pierwszego dnia i 250 mg przez kolejne 4 dni) w prewencji ko-infekcji bakteryjnej.

Spośród pacjentów poddanych ocenie, w 6. dniu obserwacji wykazano, że u 70% chorych HCQ uzyskano wyeliminowanie wirusa, podczas gdy w grupie kontrolnej było to tylko 12,5%. Dalszej oceny dokonano pomiędzy pacjentami poddanym leczeniu skojarzonemu (HCQ z azitromycyną) i HCQ (monoterapia). Wykazano 100-procentową skuteczność w eradykacji wirusa w grupie poddanej leczeniu skojarzonemu w porównaniu z 57,1% pacjentów poddanych monoterapii. W trakcie leczenia codziennie kontrolowano zapis EKG, nie wykazując jednak

wydłużenia odcinka QT. Pomimo braku istotności statystycznej wyników badania, pozostawia ono słyszalny głos w dyskusji na temat leczenia COVID-19.

Co więcej, eksperci rozważają rekomendowanie stosowania HCQ 2 razy dziennie po

200 mg u pracowników służby zdrowia narażonych na infekcję SARS-CoV-2 przez cały okres trwania pandemii.

W czasie pisania tej pracy (22 marca 2020 r.) trwa już badanie kliniczne oceniające skuteczność takiego postępowania.

Piśmiennictwo

1. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020 [Epub ahead of print], doi: [10.1001/jama.2020.2648](https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648), indexed in Pubmed: [32091533](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32091533/).
2. Keyaerts E, Vijgen L, Maes P, et al. In vitro inhibition of severe acute respiratory syndrome coronavirus by chloroquine. *Biochem Biophys Res Commun*. 2004; 323(1): 264–268, doi: [10.1016/j.bbrc.2004.08.085](https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2004.08.085), indexed in Pubmed: [15351731](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15351731/).
3. Gao J, Tian Z, Yang Xu. Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *Biosci Trends*. 2020; 14(1): 72–73, doi: [10.5582/bst.2020.01047](https://doi.org/10.5582/bst.2020.01047), indexed in Pubmed: [32074550](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32074550/).
4. Yao X, Zhang M, Cui C, 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, doi: [10.1093/cid/ciaa237](https://doi.org/10.1093/cid/ciaa237), indexed in Pubmed: [32150618](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32150618/).
5. 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](https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105949), indexed in Pubmed: [32205204](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32205204/).