

Hlorokin/hidroksihlorokin: stari lekovi u novoj indikaciji?

Prof. Dr Viktorija Dragojević Simić¹

Milijana Miljković ¹, Doc. Nemanja Rančić ¹, Doc. Radoje Simić ²

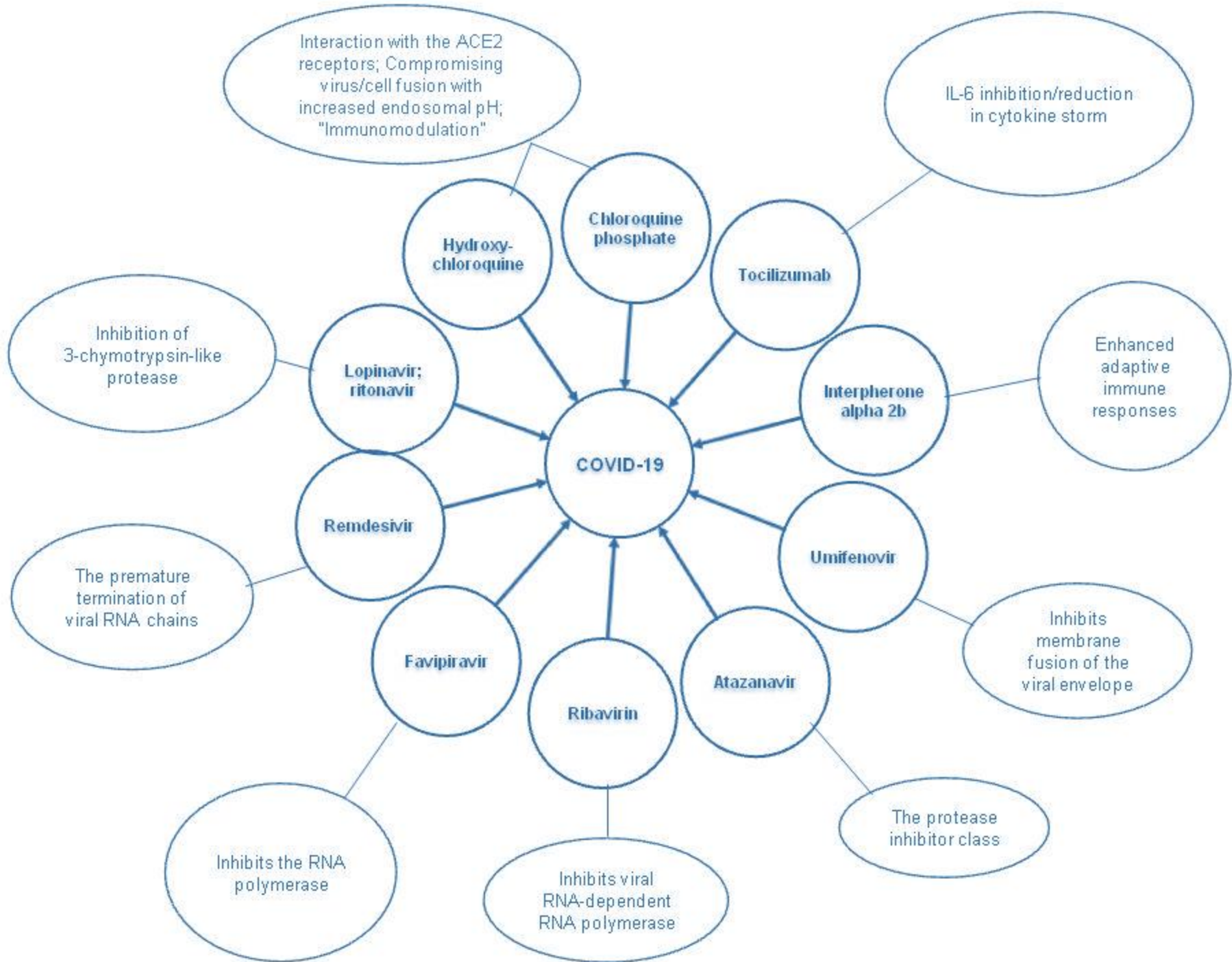
¹Centar za kliničku farmakologiju VMA

² Institut za zdravstvenu zaštitu majke i deteta

Srbije “Dr Vukan Čupić“

Simpozijum XII Nedelja bolničke kliničke farmakologije





- Hlorokin i hidroksihlorokin su uvedeni u kliničku upotrebu 40-tih godina prošlog veka za lečenje malarije
- Primenuju se i za lečenje reumatoidnog artritisa, juvenilnog hroničnog artritisa, sistemskog lupusa eritematodesa i dermatoloških stanja izazvanih ili koja se pogoršavaju nakon izlaganja sunčevoj svetlosti.
- U toku pandemije virusom SARS-CoV-2 prepoznat je njihov potencijal za lečenje infekcije COVID-19
- Izuzev remdesivira, do sada ni jedan lek nije registrovan za lečenje ove bolesti

Preklinička ispitivanja hlorokina i hidroksihlorokina

- Studije toksičnosti na životinjama – ispitivanje akutne i hronične toksičnosti (pet animalnih vrsta i četiri načina primene leka)
- Hidroksihlorokin se pokazao manje toksičnim u odnosu na hlorokin u eksperimentalnih životinja (40% od toksičnosti hlorokina)
- Nivoi hlorokina u tkivima su bili oko 2,5 puta veći od nivoa hidroksihlorokina pri identičnom režimu doziranja

McChesney EW. Animal toxicity and pharmacokinetics of hydroxychloroquine sulfate. *Am J Med.* 1983;75:11-8.
[https://doi.org/10.1016/0002-9343\(83\)91265-2](https://doi.org/10.1016/0002-9343(83)91265-2).

Mehanizam dejstva

- Hlorokin i hidroksihlorokin poseduju imunomodulatorni efekat
- Povećavaju pH u unutarćelijskim vakuolama, čime menjaju sposobnost kiselih hidrolaza i molekulske obrade potrebne za prezentaciju antigenskog peptida
- Na ovaj način se smanjuje stimulacija autoimunih CD4+T_H1 i dolazi do nishodne regulacije autoimunog odgovora
- Redukuju sekreciju proinflamatornih citokina, naročito TNF α i IL-6

In vitro studije su pokazale:

- Hlorokin ima profilaktičku i terapijsku antivirusnu aktivnost
- Efikasan je inhibitor replikacije SARS-CoV
- Kompromituje fuziju virusa i ćelije povećanjem endozomalnog pH
- Ometa terminalnu glikozilaciju ćelijskih ACE-2 receptora (čime smanjuje afinitet ćelija za “spike” protein SARS-CoV i sprečavaju nastanak infekcije)
- Neka istraživanja preliminarno pokazuju da SARS-CoV-2 “napada” hem grupu hemoglobina, odvaja gvožđe i onda je porfirinska grupa “uhvaćena” virusnim proteinima. Tako se smanjuje količina funkcionalnog hemoglobina koji može da transportuje kiseonik.

Vincent MJ, et al. Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread. *Virology*. 2005;2:69. <https://doi.org/10.1186/1743-422X-2-69>. 48.

Keyaerts E, et al. In vitro inhibition of severe acute respiratory syndrome coronavirus by chloroquine. *Biochem Biophys Res Commun*. 2004;323:264-8. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2004.08.085>.

Antivirusna aktivnost hlorokina/hidroksihlorokina u kliničkim ispitivanjima

Multicentrična, otvorena studija koja je uključila **150 hospitalizovanih pacijenata**, koji su randomizovani da prime ili hidroksihlorokin zajedno sa najboljim tretmanom ili najbolji tretman nije pokazala poboljšanje u antivirusnom odgovoru, ali je došlo do poboljšanja simptoma bolesti i oporavka limfopenije kod onih koji su bili tretirani lekom.

Tang W, Cao Z, Han M, Wang Z, Chen J, Sun W, et al.
Hydroxychloroquine in patients with mainly mild to moderate coronavirus disease 2019: open label, randomised controlled trial.
BMJ. 2020;369:m1849. <https://doi.org/10.1136/bmj.m1849>.

Randomizovano kontrolisano ispitivanje (62 ispitanika sa pneumonijom izazvanom SARS-CoV-2) u kome je vršeno poređenje hidroksihlorokina u dozi od 200 mg dva puta/dan sa standardnim tretmanom u odnosu na standardan tretman je pokazalo:

- bržu rezoluciju simptoma i radiološkog nalaza na plućima kod onih koji su lečeni hidroksihlorokinom, kao i da
- kod tih pacijenata u periodu praćenja nije došlo da progresije bolesti

Chen Z, Hu J, Zhang Z, et al. Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial. medRxiv. 2020. [Preprint]. Available at: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.22.20040758v2>

- Podaci iz velike međunarodne studije RECOVERY su ukazali da hidroksihlorokin nakon 28 dana primene **nije smanjio smrtnost** među pacijentima sa infekcijom COVID-19 u poređenju sa onima koji su primali samo uobičajenu negu
- Analizom multinacionalnog registra (96000 kovid pacijenata) **nije pronađen benefit** u lečenju ovih pacijenata (rad prvobitno objavljen u časopisu *Lancet* je povučen)
- Američki Nacionalni institut za zdravlje je zaustavio ispitivanje hidroksihlorokina u ORCHID studiji jer su rezultati ukazivali da **nije bilo koristi** od primene ovog leka kod hospitalizovanih pacijenata sa infekcijom COVID-19

Bezbednost primene hlorokina/hidroksihlorokina u novoj indikaciji

- Za lečenje pneumonije izazvane COVID-19 primenjene su veće doze od onih za lečenje malarije
- Povećan rizik od ozbiljnih neželjenih događaja
- Produženje QTc intervala
- Poremećaj ritma
- Može biti prisutan u organizmu danima nakon prestanka primene leka

Van den Broek MPH, Möhlmann JE, Abeln BGS, Liebregts M, van Dijk VF, van de Garde EMW. Chloroquine-induced QTc prolongation in COVID-19 patients. Neth Heart J. 2020:1-4. <https://doi.org/10.1007/s12471-020-01429-7>.

Preporuke u vezi sa doziranjem hlorokina/hidroksihlorokina u lečenju COVID-19 u odabranim publikacijama

Dose Recommendation	Duration
CQ 500mg b.i.d. (CQ 300mg b.i.d.)	A maximum of ten days
CQ base 600mg starting dose + 300mg after 12 hrs on day 1, followed by 300mg b.i.d. from day two to five (per Dutch CDC)	A maximum of five days
CQ 500mg b.i.d. for ten days or HCQ 200 mg q.d for ten days (per Italian Society of Infectious and Tropical disease)	Duration ranges from five to 20 days based on clinical severity
CQ 500mg b.i.d.	Seven days
CQ 500mg b.i.d.	A minimum of five days to a maximum of ten days
HCQ 400mg b.i.d. on day one followed by 200mg b.i.d. on day two to five	Five days
HCQ Sulfate 200mg t.i.d	Ten days
HCQ 400mg q.d.	Five days
HCQ 1200mg q.d. HCQ 800 mg q.d.	Three days, then 15 days
CQ 600 mg b.i.d. CQ 450 mg b.i.d CQ 450 mg q.d.	Ten days vs. One day then four days
HCQ 200 mg b.i.d.	Five days

Preporuke vodiča

- *“Vodič za prevenciju, dijagnozu i lečenje pneumonije uzrokovane COVID-19”* je dao preporuke za doziranje i trajanje lečenja hlorokinom (5-10 dana) i hidroksihlorokinom (*National Health Commission of the People’s Republic of China*)
- *Holandski centar za kontrolu bolesti* preporučuje primenu hlorokina samo do 5 dana, a *Italijansko društvo za zarazne i tropske bolesti* do 10 dana
- *Smernice američkog Društva za infektivne bolesti za lečenje pacijenata sa infekcijom COVID-19* - ova dva leka koristiti samo u kontekstu kliničkih ispitivanja
- *Evropska agencija za lekove* – ova dva leka koristiti samo u kontekstu kliničkih ispitivanja ili hitnih stanja zbog nedovoljno znanja o primeni ova dva leka za indikaciju COVID-19

Etičke dileme koje su se pojavile nakon izbijanja infekcije COVID-19

- Da li je primena hlorokina i hidroksihlorokina kod pacijenata obolelih od COVID-19 eksperimentalna i da li zahteva odobrenje etičkog odbora?
- Da li je etički opravdana off-label primena najbolji dostupan tretman, uprkos statusu registracije?
- Prema smernicama SZO, upotreba eksperimentalnih intervencija po hitnom postupku kod izbijanja zaraznih bolesti označena je kao „praćenje hitne primene neregistrovanih i eksperimentalnih intervencija“ (**MEURI**)
- Povećana upotreba hlorokina/hidroksihlorokina može prouzrokovati nestašicu na tržištu i nedostupnost leka za standardne indikacije (lečenje autoimune bolesti)

NON-SYSTEMATIC REVIEW |  [Free Access](#) |

An overview of antiviral strategies for coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection with special reference to antimalarial drugs chloroquine and hydroxychloroquine

Viktorija Dragojevic Simic, Milijana Miljkovic, Dusica Stamenkovic, Berislav Vekic, Nenad Ratkovic, Radoje Simic, Nemanja Rancic 

First published: 06 November 2020 | <https://doi.org/10.1111/ijcp.13825>

Pitanja:

1. Na koji način hlorokin i hidroksihlorokin smanjuju stimulaciju CD4+Tly?

- a) povećavajem pH u unutarćelijskim vakuolama,
- b) menjanjem sposobnosti kiselih hidrolaza i molekulske obrade potrebne za prezentaciju antigenskog peptida
- c) Tačni su odgovori i a) i b)

2. Koji neželjeni efekat se javio u toku lečenja hlorokina/hidroksihlorokina u indikaciji COVID-19?

- a) Poremećaj ritma zbog produženja QTc intervala
- b) Gastrointestinalna nepodnošljivost
- c) Neurološki simptomi