

ARTYKUŁ POGLĄDOWY / REVIEW PAPER

Otrzymano/Submitted: 07.04.2020 • Zaakceptowano/Accepted: 08.04.2020

© Akademia Medycyny

Farmakoterapia zakażeń SARS-CoV-2, obserwacje praktyczne ze szpitala jednoimiennego

Pharmacotherapy of SARS-CoV-2 infections, practical observations from the same-name hospital



Jarosław Woron^{1,2,3}, Jerzy Wordliczek^{2,4}, Wojciech Serednicki^{2,4}, Joanna Zorska², Jolanta Kędzierska⁵

¹ Zakład Farmakologii Klinicznej, Katedra Farmakologii, Wydział Lekarski, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński

² Oddział Kliniczny Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Szpital Uniwersytecki w Krakowie

³ Oddział Kliniczny Chorób Wewnętrznych i Geriatrii, Szpital Uniwersytecki w Krakowie

⁴ Klinika Intensywnej Terapii Interdyscyplinarnej, Wydział Lekarski, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński

⁵ Zakład Mikrobiologii, Szpital Uniwersytecki w Krakowie

Streszczenie

Aktualnie poszukujemy skutecznych i bezpiecznych leków, które mogą być stosowane u pacjentów z zakażeniem SARS-CoV-2. Wybór farmakoterapii musi uwzględniać nie tylko skuteczność, ale i bezpieczeństwo stosowanej farmakoterapii, a także musi redukować ryzyko niekorzystnych interakcji pomiędzy lekami stosowanymi w polifarmakoterapii. *Anestezjologia i Ratownictwo 2020; 14: 28-36.*

Słowa kluczowe: kluczowe: SARS-CoV-2, farmakoterapia, interakcje leków, intensywna terapia

Abstract

We are currently looking for effective and safe drugs that can be used in patients with SARS-Cov-2 infection. The choice of pharmacotherapy must take into account not only the effectiveness but also the safety of the pharmacotherapy used, and must also reduce the risk of adverse interactions between drugs used in polypharmacotherapy. *Anestezjologia i Ratownictwo 2020; 14: 28-36.*

Keywords: SARS-Cov-2, pharmacotherapy, drug interactions, intensive care

Aktualnie poszukujemy najskuteczniejszych i najbezpieczniejszych metod farmakoterapii u pacjentów, u których doszło do zakażenia wirusem SARS-CoV-2. Decyzja o leczeniu pacjenta zawsze wymaga indywidualnego podejścia i powinna być oparta na czynnikach klinicznych. W każdym przypadku powinna zatem uwzględniać leczenie objawowe – płynoterapię, tleno-

terapię, leczenie przeciwgorączkowe i inne niezbędne, które należy prowadzić zgodnie z obowiązującymi zaleceniami. Zgodnie z obecną wiedzą nie zaleca się modyfikacji przyjmowania leków stosowanych przewlekle, w tym leków stosowanych wziewnie, czy leków hipotensyjnych [1].

| Substancja | Dawka i czas terapii | Zapalenie górnych dróg oddechowych w przebiegu COVID-19 bez zająćcia płuc | Zapalenie płuc w przebiegu COVID-19 | Uwagi | Przeciwwskazania |
|---------------------------|---|---|--|--|---|
| Chlorochina (Arechin) * | 2 x 500 mg p.o. przez 7-10 dni | włączyć najszybciej jak to możliwe | włączyć najszybciej jak to możliwe | u pacjentów przyjmujących równocześnie amiodaron i digoksynę należy zwrócić szczególną uwagę na monitorowanie odstępu QT z uwagi na ryzyko zaburzeń rytmu serca (jeśli to możliwe, nie należy stosować łącznie), uwaga leki z grupy antycydów zmniejszają wchłanianie chlorochiny z przewodu pokarmowego (konieczna 2-godzinna przerwa pomiędzy dawkami) | <ul style="list-style-type: none"> - QT > 500 μs - miastenia - porfirię - patologie siatkówki - padaczka - stosowanie leków wykazujących interakcje (lista http://www.covid19-druginteractions.ORG) - myasthenia gravis |
| Osetamir | 2 x 150 mg p.o. przez 5 dni | włączyć najszybciej jak to możliwe | włączyć najszybciej jak to możliwe | zachować ostrożność u pacjentów leczonych metotreksatem | <ul style="list-style-type: none"> - Klirens kreatyniny ≤ 10 (ml/min), - u osób z przewlekłą chorobą nerek konieczna może być modyfikacja dawkowania |
| Azytromycyna | 1 x 500 mg w tabletkach przez 5 dni, a w przypadku trudności w z polykaniem w postaci zawiesziny doustnej (tabletki nie podlegają dekompozycji przed podaniem do sondy) | do rozważenia u każdego pacjenta | u każdego pacjenta | monitorować terapię w przypadku jednoczasowego stosowania leków wydłużających QTc, wzrost ryzyka krwawień w przypadku jednoczasowego podawania z antywitaminami K | nadwrażliwość na azytromycynę lub antybiotyki makrolidowe i ketolidowe w wywiadzie |
| Piperacylina + tazobaktam | 4 x 4,5 g i.v. do momentu ustąpienia infekcji | nie stosować | u każdego pacjenta, w profilaktyce nadkażenia bakteryjnego | konieczna modyfikacja dawki w przypadku wzrostu objętości dystrybucji – sepsa, ECMO | nadwrażliwość na penicyliny, cefalosporyny lub inhibitor β-laktamaz |
| Meropenem | 3 x 2 g i.v. do momentu ustąpienia infekcji | nie stosować | w uzasadnionych przypadkach, szczególnie gdy oporność na inne beta-laktamy | konieczna modyfikacja dawki w przypadku wzrostu objętości dystrybucji – sepsa, ECMO, uwaga na interakcję z kwasem walproinowym | nadwrażliwość na karbapenemy oraz ciężka nadwrażliwość na β-laktamy |
| Glikokortykosteroidy** | metyloprednizolon 2 x 40 mg i.v. | nie stosować | w ciężkich zapaleniach płuc do rozważenia, może poprawiać przeżywalność | induktory CYP3A4, w szczególności rifampicyna oraz karbamazepina mogą zmniejszać skuteczność, nie stosować z fluorochinolonami - wzrost ryzyka tendinopatii; leków nie należy odstawiać u pacjentów leczonych przewlekle | <ul style="list-style-type: none"> - układowe infekcje grzybicze |
| Rybawiryna | 2 x 600 mg p.o. do momentu ustąpienia infekcji | nie stosować | włączyć najszybciej jak to możliwe | nie stosować, gdy CiCr < 50 ml/min, w przypadku hemoglobiнопatii oraz w przypadku ciężkiej niewydolności wątroby, odstawić w przypadku eskalacji ALT, uwaga podczas stosowania leku możliwy skurcz oskrzeli oraz wstrząs anafilaktyczny, niskie ryzyko wystąpienia interakcji z innymi jednoczasowo stosowanymi lekami | <ul style="list-style-type: none"> - ciąży i karmienie piersią - hemoglobiнопate (talasemie, niedokrwistość sierpowatokrwnikowa) - ciężka choroba układu krążenia w okresie 6 miesięcy przed hospitalizacją |

Chlorochina

Warto przypomnieć, że chlorochina została zarejestrowana w leczeniu wspomagającym w zakażeniach koronawirusami typu beta, takimi jak: SARS-CoV, MERS-CoV i SARS-CoV-2. Wprowadzona zmiana miała swoje źródło w opublikowanych danych klinicznych, które wskazują, że chlorochina jest opcją terapeutyczną w leczeniu infekcji o etiologii koronawirusowej. Efekty działania przeciwwirusowego chlorochiny opisywano już w latach 60. ubiegłego wieku. Wykazano wówczas skuteczność przeciwwirusową chlorochiny wobec wielu gatunków wirusów w hodowlach komórkowych, dotyczyło to także wirusa SARS-CoV [1-3]. Mechanizm działania przeciwwirusowego chlorochiny wynika zarówno z jej właściwości fizykochemicznych, jak i parametrów farmakokinetycznych, co w istotny sposób może przekładać się na jej skuteczność kliniczną. Chlorochina jest słabą zasadą i z tego właśnie powodu zostaje zatrzymana i nie może ulegać redystrybucji w zamkniętych w błonie organellach o niskim pH. Chlorochina prowadzi do wzrostu pH lizosomalnego. Mechanizmy te przekładają się także na działanie przeciwwirusowe chlorochiny, która indukuje hamowanie zależnej od pH fuzji i replikacji wirusa [3-5]. Chlorochina może również hamować tworzenie wirionów w strukturach podobnych do siateczki śródplazmatycznej, przedziału Golgiego (ERGIC). Dodatkowo jest bardzo prawdopodobne, że chlorochina wykazuje działanie na komórki gospodarza, niezależnie od bezpośredniego działania przeciwwirusowego, poprzez osłabienie ekspresji czynników prozapalnych i receptorów komórkowych uczestniczących w progresji zapalenia, które w konsekwencji mogą wywoływać zespół ostrej niewydolności oddechowej, który jest przede wszystkim odpowiedzialny za śmiertelność związaną z infekcją koronawirusem. Zwiększenie przez chlorochinę endosomalnego pH, utrudnia, a nawet uniemożliwia, fuzję wirusa i komórki, a także dodatkowo zaburza glikozylację receptorów komórkowych, co nie jest bez znaczenia w przeciwwirusowym mechanizmie działania leku. Chlorochina jest także inhibitorem endocytozy nanocząstek o szerokim spektrum przez makrofagi. Dlatego chlorochina zmniejsza akumulację syntetycznych nanocząstek o różnych rozmiarach (14-2600 nm), a także kształtach – sferycznych i dyskoidalnych w liniach komórkowych. SARS-CoV-2 mieści się w tym samym zakresie wielkości

(60-140 nm) i kształcie (sferycznym), dlatego możliwe jest, że jednym z mechanizmów odpowiedzialnych za działania pośredniczone przez chlorochinę przeciwko SARS-CoV-2 jest ogólny spadek zdolności komórek do endocytozy. Chlorochina nie zmienia ekspresji ACE2 na powierzchni komórki, ale jednak poprzez zaburzenie glikozylacji receptora ACE2, może wpływać na wiązanie wirusa z komórką gospodarza. Chlorochina hamuje produkcję oraz uwalnianie istotnych w zakażeniu koronawirusowym mediatorów, takich jak czynnik martwicy nowotworów typu alfa (TNF-alfa) oraz interleukiny-6. Dodatkowo lek hamuje proliferację limfocytów, może bezpośrednio wpływać hamująco na fosfolipazę A2, prezentację antygenów, wydzielanie enzymów z lizosomów komórkowych, a także uwalnianie cytotoksycznych, reaktywnych form tlenu z makrofagów, które przyczyniają się do progresji zapalenia oraz uszkodzenia komórek układu oddechowego w trakcie infekcji koronawirusowej. Chlorochina wpływa hamująco na produkcję interleukiny-1. Podczas fali zachorowań w Chinach wykazano, że chlorochina zmniejsza zaostrenie zapalenia płuc, czas trwania objawów i redukuje klirens wirusa przy jednoczesowej bardzo dobrej tolerancji stosowanego leczenia. W literaturze ukazały się komentarze. I tak Maurizio Guastalegname i Alfredo Vallone z Oddziału Chorób Zakaźnych Szpitala G. Jazzolino w Vibo Valentia we Włoszech, które dotyczą stosowania chlorochiny i hydroksychlorochiny w zakażeniach koronawirusem. Odnoszą się w swoim komentarzu do tego, że patomechanizm objawów COVID-19 nie został jeszcze dokładnie wyjaśniony i sugerują, że może się on różnić od patomechanizmu opisanego wcześniej dla SARS-CoV. Wnioskują, aby do czasu potwierdzenia ich skuteczności i bezpieczeństwa w prawidłowo przeprowadzonych badaniach z randomizacją u chorych na COVID-19 lekarze muszą pamiętać, że bilans korzyści i ryzyka stosowania tych leków u chorych zakażonych SARS-CoV-2 jest wysoce niepewny. Niestety, nie proponują alternatywy terapeutycznej, natomiast chlorochina w Polsce jest stosowana u coraz większej liczby pacjentów i obserwacje wynikające z praktycznego stosowania leku w szpitalach jednoimiennych nie potwierdzają na dzień dzisiejszy tych obaw, co więcej, warto przypomnieć, że chlorochina posiada rejestrację w omawianym wskazaniu, a zatem dostępne dane przekonały regulatora o zasadności tego wskazania.

Skojarzenie chlorochiny z azytromycyną

Azytromycyna dodana do chlorochiny poprawiła znacznie jej skuteczność w eliminacji wirusa. Według badaczy, pomimo małej liczby badanych, wyniki pokazują, że leczenie COVID-19 chlorochiną było związane ze zmniejszeniem lub całkowitym zniknięciem wirusa u pacjentów, a efekt potęgowało włączenie azytromycyny do leczenia. Oczywiście natychmiast opublikowano liczne komentarze wskazujące na liczne niedoskonałości przeprowadzonych obserwacji. Nikt jednak nie odnosi się do faktu dlaczego to właśnie azytromycyna posiada cechy, które predysponują ten właśnie lek do zastosowania w leczeniu skojarzonym z chlorochiną i dlaczego takie skojarzenie może być szczególnie korzystne. Azytromycyna odznacza się szczególnymi właściwościami farmakokinetycznymi i osiąga duże stężenie w tkankach, Profil farmakokinetyczny wskazuje, że antybiotyk ten bardzo szybko przedostaje się z krwi do przedziałów wewnątrzkomórkowych, a następnie jest z nich powoli uwalniany, co właśnie w ujęciu farmakokinetycznym może predysponować do połączenia chlorochiny z azytromycyną w zakażeniach koronawirusem. W ostatnich latach ukazało się kilka badań oceniających zastosowanie makrolidów (głównie azytromycyny) w przewlekłych chorobach zapalnych płuc celem zapobiegania zaostrzeniom. W jednym z nich, dotyczącym przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP), przyjmowanie przez rok azytromycyny w dawce 1×250 mg wiązało się z mniejszą częstością zaostrzeń, dłuższym czasem do wystąpienia pierwszego zaostrzenia i poprawą jakości życia. Uznaje się, że azytromycyna należąca do grupy azalidów wykazuje istotny klinicznie efekt przeciwzapalny. Azytromycyna modyfikuje wytwarzanie biofilmu oraz nasila fagocytozę przez makrofagi. Wykazano także, że azytromycyna wykazuje zdolność hamowania chemotaksji neutrofilii, co zmniejsza ich liczebność w drogach oddechowych, a tym samym zmniejsza także ilość nadmiernie wydzielanego śluzu. Zmniejszenie liczby tych cząsteczek ogranicza przejście neutrofilii z naczyń do przestrzeni śródmiąższowej, co hamuje rozwój zapalenia. Azytromycyna zmniejsza syntezę wielu cytokin o właściwościach prozapalnych, takich jak interleukina 1, interleukina 6, interleukina 8 oraz TNF- α . Redukuje także produkcję wolnych rodników tlenowych, co także wykazuje synergizm działania z chlorochiną. Azytromycyna będąca w stężeniach mniejszych od stężeń niezbędnych do

działania przeciwbakteryjnego w tych przypadkach hamuje tworzenie anionu nadtlenkowego. Z kolei podstawową rolą tlenku azotu w układzie immunologicznym jest zwiększenie aktywności makrofagów, które są potrzebne do obrony organizmu przed patogenami. Jednak komórki stanu zapalnego, używając indukowalnej syntazy tlenku azotu (iNOS), mogą wytwarzać izoformy tlenku azotu, które wzmagają zapalenie i powodują zniszczenie nabłonka. Warto także zauważyć, że skojarzenie chlorochiny z azytromycyną nie generuje szczególnego ryzyka niekorzystnych interakcji, których konsekwencją byłyby istotne klinicznie działania niepożądane [10].

Z uwagi na aktualny stan wiedzy lub niekorzystny bilans korzyści do ryzyka nie są zalecane:

- lopinawir + ritonawir,
- darunawir,
- atazanawir + kobicystat.

Posiadamy na dzisiaj dane, że część przypadków znacznego pogorszenia stanu zdrowia pacjentów z ciężkim przebiegiem zakażenia koronawirusem nie wynikała z samego przebiegu choroby tylko była konsekwencją złej politerapii, która w swojej konsekwencji doprowadziła do niewydolności narządowej, w szczególności do niewydolności wątroby. Istotną uwagę w tym względzie powinny budzić wszystkie te przypadki, w których mamy do czynienia z eskalacją aktywności aminotransferaz. Co więcej, część rekomendowanych leków o działaniu przeciwwirusowym charakteryzuje się wysokim ryzykiem indukowania interakcji z innymi lekami stosowanymi przez pacjentów, w tym w szczególności z lekami, które są niezbędne w farmakoterapii prowadzonej w ramach OIT. Terapia w OIT, w tle z lekami takimi jak lopinawir, ritonawir, atazanawir czy darunawir, jest związana z bardzo wysokim ryzykiem wystąpienia powikłań, których konsekwencją może być nie tylko pogorszenie stanu klinicznego pacjenta, ale także zgonu jako konsekwencji niepożądanych działań leków.

W tabeli I zebrano parametry farmakokinetyczno-farmakodynamiczne leków przeciwwirusowych stosowanych w zakażeniu SARS-CoV-2.

O których interakcjach należy pamiętać [11,12]

Rytonawir, lopinawir i atazanawir mogą także powodować liczne interakcje o znaczeniu klinicznym z lekami, które stosowane są w farmakoterapii chorób

Tabela I. Parametry PK/PD leków przeciwwirusowych stosowanych w zakażeniach SARS-CoV-2

Table I. PK/PD parameters of antiviral drugs used in SARS-CoV-2 infections

| Lek | Istotne dla praktyki dane farmakokinetyczno-farmakodynamiczne |
|----------------------------------|--|
| atazanawir | jest substratem dla CYP3A4 – wysokie ryzyko interakcji farmakokinetycznych z lekami hamującymi aktywność tego izoenzymu, dodatkowo jest inhibitorem CYP3A4 oraz UGT1A1, wydłuża QTc oraz odstęp PR w zapisie EKG; uwaga: u pacjentów przyjmujących leki podnoszące pH w przewodzie pokarmowym (inhibitory pompy protonowej, H2 antagoniści) dochodzi do redukcji rozpuszczalności leku, co może powodować redukcję absorpcji z przewodu pokarmowego i zmniejszenie skuteczności klinicznej leku |
| lopinawir/rytonawir | lopinawir ulega metabolizmowi przy udziale CYP3A4, zarówno lopinawir, jak i rytonawir są inhibitorami CYP3A4 oraz P-glikoproteiny – wysokie ryzyko interakcji z innymi jednocześnie stosowanymi lekami. W trakcie terapii możliwe wydłużenie PR w zapisie EKG |
| remdesiwir | jest substratem dla CYP2C8, CYP2D6 oraz CYP3A4 – uwaga na interakcje z lekami będącymi inhibitorami tych izoenzymów cytochromu P450, równocześnie wykazuje zdolność do indukcji CYP 1A2, CYP2B6 – możliwe interakcje farmakokinetyczne, lek nie wpływa na wydłużenie QTc |
| chlorochina, hydroksychlorochina | chlorochina oraz hydroksychlorochina w niewielkim stopniu wpływają hamująco na aktywność CYP2D6 oraz P-glikoproteiny, interakcje farmakokinetyczne na tym etapie nie mają istotnego znaczenia klinicznego, leki mogą powodować wydłużenie QTc, konieczność monitorowania EKG, szczególnie w przypadku, gdy są stosowane w terapii skojarzonej z innymi lekami o zbliżonym profilu działań niepożądanych. Nie stosować jednocześnie z amiodaronem, flekainidem, digoksyną, zachować ostrożność, gdy pacjent jednocześnie przyjmuje bupropion, nie podawać u pacjentów chorych na porfirię |
| rybawiryna | nie indukuje niepożądanych interakcji farmakokinetycznych z innymi jednocześnie stosowanymi lekami, nie wydłuża QTc, zachować ostrożność przy konieczności jednoczesnego stosowania u pacjentów przyjmujących daklataswir oraz sofosbuwir |
| tocylizumab | zachować ostrożność w przypadku, gdy jednocześnie stosowane są inne leki mielotoksyczne, brak istotnych klinicznie interakcji farmakokinetycznych z innymi jednocześnie stosowanymi lekami, nie wpływa na wydłużenie QTc |

Tabela II. Leki stosowane w farmakoterapii zakażeń bakteryjnych i grzybiczych

Table II. Drugs used in the pharmacotherapy of bacterial and fungal infections

| Lek przeciwbakteryjny | Interakcje z lekami stosowanymi w zakażeniu koronawirusem |
|-------------------------------|---|
| azytromycyna | azytromycyna zwiększa w surowicy atazanawiru, wzrost ryzyka wystąpienia działań niepożądanych |
| klarytromycyna | klarytromycyna zwiększa stężenie w surowicy lopinawiru, ritonawiru i atazanawiru, wzrost ryzyka wystąpienia działań niepożądanych |
| klindamycyna | klindamycyna zwiększa stężenie w surowicy lopinawiru, ritonawiru i atazanawiru, wzrost ryzyka wystąpienia działań niepożądanych |
| ryfampicyna | induktor CYP3A4, zmniejszenie stężenia w surowicy lopinawiru, ritonawiru i atazanawiru, zmniejszenie skuteczności klinicznej |
| azolowe leki przeciwgrzybicze | wszystkie azolowe leki przeciwgrzybicze, w najmniejszym stopniu flukonazol zwiększają stężenie w surowicy lopinawiru, ritonawiru i atazanawiru, wzrost ryzyka wystąpienia działań niepożądanych |

układu sercowo-naczyniowego, zebrano je w tabeli III.

Leki przeciwwirusowe stosowane w infekcji koronawirusem mogą wchodzić także w niekorzystne interakcje z lekami stosowanymi w leczeniu bólu, lekami psychotropowymi stosowanymi w OIT oraz z innymi lekami takimi jak omeprazol, ondansetron czy glikokortykosteroidy. W tabelach: IV, V i VI zebrano najistotniejsze z klinicznego punktu widzenia

interakcje, o których należy pamiętać w trakcie stosowania terapii skojarzonej.

Żaden z leków przeciwwirusowych stosowanych w zakażeniach koronawirusem nie indukuje istotnych klinicznie interakcji z noradrenaliną, dobutaminą i wazopresyną.

Małe ryzyko interakcji z klinicznego punktu widzenia występuje podczas stosowania rybawiryryny.

Tabela III. Interakcje o znaczeniu klinicznym pomiędzy lekami krążeniowymi a lekami przeciwwirusowymi stosowanymi w leczeniu infekcji SARS-CoV-2

Table III. Clinical interactions between circulatory and antiviral drugs used to treat SARS-CoV-2 infection

| Lek, grupa leków stosowanych w farmakoterapii chorób układu sercowo-naczyniowego | Interakcje z lekami stosowanymi w zakażeniu koronawirusem |
|--|---|
| leki beta-adrenolityczne | metoprolol, nebiwolol, bisoprolol, propranolol powodują wzrost stężenia w surowicy lopinawiru i rytonawiru, z kolei karwedilol powoduje wzrost stężenia atazanawiru, niekorzystnych interakcji z lekami przeciwwirusowymi nie indukują esmolol oraz landiolol |
| statyny – atorwastatyna, simwastatyna, | atorwastatyna i simwastatyna powoduje zwiększenie stężenia lopinawiru i rytonawiru oraz atazanawiru, bezwzględnie jest przeciwwskazane połączenie z atorwastatyną |
| walsartan | walsartan powoduje zwiększenie stężenia lopinawiru i rytonawiru oraz atazanawiru |
| benazepril | benazepril powoduje zwiększenie stężenia atazanawiru |
| antagoniści wapnia z grupy pochodnych 1,4-dihydropirydyny | antagoniści wapnia powodują zwiększenie stężenia lopinawiru i rytonawiru oraz atazanawiru |
| sildenafil | sildenafil powoduje zwiększenie stężenia lopinawiru i rytonawiru oraz atazanawiru |
| eplerenon | eplerenon powoduje zwiększenie stężenia lopinawiru i rytonawiru oraz atazanawiru |
| iwabradyna | iwabradyna powoduje zwiększenie stężenia lopinawiru i rytonawiru oraz atazanawiru |
| torasemid | torasemid przyspiesza eliminację lopinawiru i rytonawiru |
| sakubitryl | sakubitryl powoduje zwiększenie stężenia lopinawiru i rytonawiru oraz atazanawiru |
| amiodaron, flekainid | amiodaron i flekainid powodują zwiększenie stężenia lopinawiru i rytonawiru oraz atazanawiru, zwiększają ryzyko wystąpienia zaburzeń rytmu serca podczas stosowania chlorochiny |
| digoksyna | nie stosować łącznie z chlorochiną |
| klopidogrel | klopidogrel może powodować spadek stężenia lopinawiru i rytonawiru oraz atazanawiru i zmniejszenie ich skuteczności klinicznej |
| tikagrelor | tikagrelor powoduje zwiększenie stężenia lopinawiru i rytonawiru oraz atazanawiru, nie wpływa na stężenie chlorochiny |
| dabigatran | dabigatran może powodować spadek stężenia lopinawiru i rytonawiru oraz wzrost stężenia atazanawiru |
| rywaroksaban, apiksaban | rywaroksaban i apiksaban powodują zwiększenie stężenia lopinawiru i rytonawiru, atazanawiru, a także chlorochiny |

Warto także przypomnieć, że skuteczność rytonawiru, lopinawiru oraz atazanawiru może być zredukowana przez jednoczesowe stosowanie leków, które są induktorami izoenzymu CYP3A4 cytochromu P450.

Leczenie przeciwgorączkowe

W wielu zaleceniach jako lek pierwszego wyboru w leczeniu gorączki pojawia się paracetamol. Szczególnie po doniesieniach, które zostały skutecznie zdementowane zarówno przez Europejską Agencję Leków, jak i WHO, co do niekorzystnego wpływu ibuprofenu na przebieg zakażenia koronawirusem. Niestety, rekomendowanie paracetamolu nie zawsze jest bezpieczne dla pacjentów z uwagi na farmakoki-

netykę tego leku. Paracetamol jest metabolizowany przez 2 izoenzymy cytochromu P450 – CYP1A2 oraz CYP2E1, a następnie dochodzi do sprzęgania metabolitów z kwasem glukuronowym i siarkowym. Infekcja wirusowa i związany z nią wyrzut interferonu i innych cytokin mogą wpływać niekorzystnie na aktywność metaboliczną izoenzymów cytochromu P450, co paradoksalnie może indukować eskalację ryzyka działań niepożądanych u pacjentów, którzy otrzymują paracetamol. Warto przypomnieć, że działanie przeciwgorączkowe charakteryzuje także deksketoprofen i ketoprofen. Obydwa leki nie są metabolizowane przez izoenzymy cytochromu P450, ulegają jedynie sprzęgnięciu, co w znacznym stopniu redukuje ryzyko interakcji lek–infekcja wirusowa. Obydwa są dostępne, podobnie

Tabela IV. Interakcje leków stosowanych w leczeniu bólu i anestezjologii z lekami przeciwwirusowymi
 Table IV. Interactions of drugs used in the treatment of pain and anaesthesiology with antiviral drugs

| Lek stosowany w farmakoterapii bólu lub w anestezjologii | Interakcje z lekami stosowanymi w zakażeniu koronawirusem |
|--|---|
| alfentanył | alfentanył powoduje zwiększenie stężenia lopinawiru i rytonawiru oraz atazanawiru |
| sufentanył | sufentanył powoduje zwiększenie stężenia lopinawiru i rytonawiru oraz atazanawiru |
| fentanył | fentanył powoduje zwiększenie stężenia lopinawiru i rytonawiru oraz atazanawiru |
| morfina | morfina powoduje spadek stężenia i zmniejszenie skuteczności klinicznej lopinawiru i rytonawiru |
| buprenorfina | buprenorfina powoduje zwiększenie stężenia atazanawiru |
| oksykodon | oksykodon powoduje zwiększenie stężenia lopinawiru i rytonawiru nawet o 160%- nie zaleca się łącznego stosowania oraz atazanawiru |
| tramadol | tramadol powoduje zwiększenie stężenia lopinawiru i rytonawiru oraz atazanawiru |
| bupiwakaina | bupiwakaina powoduje zwiększenie stężenia lopinawiru i rytonawiru oraz atazanawiru |
| ketamina | ketamina powoduje zwiększenie stężenia lopinawiru i rytonawiru oraz atazanawiru |
| rokuronium | rokuronium powoduje zwiększenie stężenia lopinawiru i rytonawiru oraz atazanawiru |

Tabela V. Niekorzystne interakcje leków psychotropowych z lekami przeciwwirusowymi stosowanymi w zakażeniu SARS-CoV-2

Table V. Adverse interactions of psychotropic drugs with antiviral drugs used in SARS-CoV-2 infection

| Lek psychotropowy | Interakcje z lekami stosowanymi w zakażeniu koronawirusem |
|--------------------------|--|
| haloperidol | haloperidol powoduje zwiększenie stężenia lopinawiru i rytonawiru oraz atazanawiru, można łączyć z chlorochiną |
| midazolam | midazolam powoduje zwiększenie stężenia lopinawiru i rytonawiru oraz atazanawiru |
| kwetiapina | kwetiapina powoduje zwiększenie stężenia lopinawiru i rytonawiru oraz atazanawiru, nie zaleca się jednoczesnego stosowania, można stosować u pacjentów przyjmujących chlorochinę |
| zolpidem, zopiklon | nie łączyć z rytonawirem, lopinawirem i atazanawirem |
| citalopram, escitalopram | citalopram i escitalopram powodują zwiększenie stężenia lopinawiru i rytonawiru oraz atazanawiru |
| mirtazapina | nie łączyć z rytonawirem, lopinawirem i atazanawirem |
| duloksetyna, bupropion | nie łączyć z chlorochiną |

Tabela VI. Niekorzystne interakcje innych leków stosowanych w OIT z lekami przeciwwirusowymi stosowanymi w zakażeniu SARS-CoV-2

Table VI. Adverse interactions of other drugs used in ITUs with antiviral drugs used in SARS-CoV-2 infection

| Lek stosowany w farmakoterapii w OIT | Interakcje z lekami stosowanymi w zakażeniu koronawirusem |
|--------------------------------------|--|
| omeprazol, esomeprazol | omeprazol i esomeprazol powodują zwiększenie stężenia lopinawiru i rytonawiru oraz atazanawiru, nie zaleca się łącznego stosowania |
| ondansetron | ondansetron powoduje zwiększenie stężenia lopinawiru i rytonawiru oraz atazanawiru |
| metylprednizolon | metylprednizolon powoduje zwiększenie stężenia lopinawiru i rytonawiru oraz atazanawiru |

jak ibuprofen, do podania dożylnego. Dodatkowo ich krótki, nieprzekraczający 2 godzin okres półtrwania na obwodzie powoduje, przy prawidłowym dawkowaniu i nawodnieniu pacjenta, niewielkie ryzyko wystąpienia objawów niepożądanych. Warto także pamiętać, że w przebiegu zakażenia wirusowego mamy do czynienia ze stanem zapalnym, a zatem paracetamol pozbawiony działania przeciwzapalnego będzie charakteryzował się mniejszą skutecznością, pomimo że stosowanie NLPZ może ograniczać odporność na zakażenie wirusowe. W leczeniu gorączki możemy NLPZ łączyć z metami-zolem, uzyskując także w zakresie efektu przeciwgorączkowego efekt synergiczny. U pacjentów, którym leki przeciwgorączkowe możemy podawać doustnie należy pamiętać o możliwości wykorzystania w leczeniu gorączki naproksenu, oczywiście po wykluczeniu przeciwwskazań [11,12].

Zapalenie płuc w przebiegu SARS-CoV-2, jak wybrać antybiotyk?

W patogenezie zapalenia płuc spowodowanego przez SARS-CoV-2 do uszkodzenia płuc dochodzi w przebiegu reakcji immunologicznej na antygeny wirusowe, ale nie jest to odpowiedź alergiczna. Dochodzi do niszczenia i włóknienia tkanki płucnej, a nie obturacji dróg oddechowych. We wczesnym okresie choroby pojawia się obrzęk przestrzeni międzypęcherzykowej, bogato białkowy wysięk do światła pęcherzyków płucnych, znaczne przekrwienie oraz odczyn zapalny pneumocytów, charakteryzujący się obecnością włóknika. Obserwujemy również nacieki z komórek wielojądrowych olbrzymich. W miarę rozwijania się reakcji zapalnej, dochodzi do złuszczenia się pneumocytów. Procesowi temu towarzyszy wytwarzanie błon hialinowych, powstających na skutek nieprawidłowej przemiany białek. Zmiany te pogłębiają zaburzenia gazometryczne, gdyż część pneumocytów uczestniczy w wymianie gazowej. Proces włóknienia,

rozpoczynający się wraz z ich złuszczeniem, prowadzi do nieodwracalnych zmian strukturalnych – zwłóknienia płuc. To z kolei doprowadza do ostrej niewydolności oddechowej (ARDS). Niestety zmiany te prowadzą także do zmian w farmakokinetyce antybiotyków stosowanych w zapaleniu płuc. W związku ze zmianami strukturalno-czynnościowymi zmienia się dystrybucja antybiotyków do kompartmentu płucnego, co powoduje konieczność odpowiedniego wyboru antybiotyku, opartego na profilu farmakokinetycznym i fenotypie lekowrażliwości. Niezależnie od opisanych zmian musimy pamiętać, że w przypadku ciężkiego przebiegu zakażenia koronawirusem, sepsa a także konieczność włączenia do terapii ECMO zwiększają objętość dystrybucji, co z kolei musi przekładać się na modyfikację dawkowania antybiotyków, szczególnie hydrofilnych, do których należą beta-laktamy, aminoglikozydy oraz glikopeptydy. W przypadku braku modyfikacji schematu dawkowania, przede wszystkim jeżeli chodzi o dawkę antybiotyków, stężenia osiągnęte w kompartmentcie płucnym będą subterapeutyczne, co w konsekwencji zamiast skuteczności będzie indukowało presję selekcyjną. Warto przypomnieć, że w roku 2019 wprowadzono pojęcie wewnątrzpłucnej farmakokinetyki leków przeciwbakteryjnych, co ma szczególne znaczenie w przypadku infekcji pałeczkami Gram-ujemnymi, które często uczestniczą w etiologii zapaleń płuc. W tabeli VII zebrano antybiotyki charakteryzujące się dużą objętością dystrybucji, co może w istotny sposób wpływać na ich skuteczność w zakażeniach dolnych dróg oddechowych w przebiegu zakażenia wirusem SARS-CoV-2 [13-15].

Antybiotykami o dużej objętości dystrybucji są także makrolidy, jednak specyfika ich farmakokinetyki powoduje, że wykazują one wysoką skuteczność, głównie w zakażeniach spowodowanych patogenami wewnątrzkomórkowymi. W przypadku, gdy czynnikiem etiologicznym zapalenia płuc są gronkowce metacyklinoporne zaleca się stosowanie linezolidu,

Tabela VII. Antybiotyki o dużej objętości dystrybucji, które mogą być stosowane w leczeniu zapalenia płuc
Table VII. High-volume antibiotics that can be used to treat pneumonia

- piperacylina + tazobaktam
- ceftarolina
- meropenem
- ceftolazan + tazobaktam
- ceftazydym + awibaktam
- meropenem + vaborbaktam
- fluorochinolony – uwaga na czynniki ryzyka wystąpienia objawów niepożądanych opisanych w komunikatach bezpieczeństwa dla tej grupy chemioterapeutyków

którego stężenie w kompartmentcie płucnym wynosi do 400% stężenia w stanie stacjonarnym oznaczonego w układzie krążenia. W przeciwieństwie do linezolidu wankomycyna, która jest antybiotykiem hydrofilnym o dużej masie cząsteczkowej, osiąga jedynie w kompartmentcie płucnym do 40% stężenia w surowicy krwi.

Wybór antybiotyku powinien oczywiście uwzględnić czynnik etiologiczny, fenotyp lekowrażliwości drobnoustrojów oraz specyfikę pacjenta. Należy pamiętać, aby nie przenosić automatycznie antybiotykowrażliwości izolowanych szczepów *in vitro* na zastosowanie kliniczne. Kluczowa dla skuteczności

terapii jest implementacja profilu farmakokinetyczno-farmakodynamicznego do praktyki klinicznej [13-16].

Konflikt interesów / Conflict of interest
Brak/None

Adres do korespondencji:

✉ Jarosław Woron
Zakład Farmakologii Klinicznej UJ CM
ul. Śniadeckich 10; 31-531 Kraków
☎ (+48 12) 424 88 81
✉ j.woron@medi-pharm.pl

Piśmiennictwo/References

1. Kuna P, Szymański F, Woron J. Proponowana farmakoterapia w przebiegu infekcji SARS-CoV2. Stanowisko Sekcji Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej PTK, marzec 2020.
2. 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 Mar;30(3):269-71.
3. Sheahan TP, Sims AC, Leist SR, Schäfer A, Won J, Brown AJ, et al. Broad-spectrum antiviral GS-5734 inhibits both epidemic and zoonotic coronaviruses. *Sci Transl Med.* 2017 Jun 28;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 Mar 4;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 Mar 16;14(1):72-3.
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. *Intern J Antimicrob 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 Mar 18. doi: 10.1056/NEJMoa2001282. [Epub ahead of print]
9. Zn²⁺ inhibits coronavirus and arterivirus RNA polymerase activity *in vitro* and zinc ionophores block the replication of these viruses in cell culture <https://journals.plos.org/plospathogens/article/file?id=10.1371/journal.ppat.1001176&type=printable>
10. Gautret P, Lagier JC, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, 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 – In Press 17 March 2020 – DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949
11. Hansten PD, Horn JR. *The Top 100 Drug Interactions.* Freeland: H&H Publications; 2019.
12. Tyminski R, Woron J (red.). *Niekorzystne interakcje leków. Aspekty kliniczne i prawne.* Warszawa: Medical Tribune Polska; 2020.
13. Nightingale CH, Ambrose PG, Drusano GL, Murakawa T. *Antimicrobial Pharmacodynamics in Theory and Practice.* Boca Raton: CRC Press; 2019.
14. Merz D, Smaill F, Daneman N (eds.). *Evidence-Based Infectious Diseases.* Oxford: Wiley Blackwell; 2018.
15. Cunha BC, Cunha BA. *Antibiotic Essentials.* New Delhi: The Health Sciences Publisher; 2017.
16. Wirfles MJ. *Prescribing Drug Therapy 2020.* New York: Springer Publishing Company; 2019.