



ΕΘΝΙΚΟΣ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟΣ
ΔΗΜΟΣΙΑΣ ΥΓΕΙΑΣ

Αντιϊικά φάρμακα και θεραπεία ασθενών με λοίμωξη από το νέο κορωνοϊό SARS-CoV-2

14 Μαρτίου 2020

σε συνεργασία με την Ελληνική Εταιρεία Λοιμώξεων

Εισαγωγή

Εξαιτίας της δυναμικής εξάπλωσης του νέου κορωνοϊού SARS-CoV-2 παγκόσμια και της μη διάθεσης ειδικού εμβολίου, εκτός από τα μέτρα πρόληψης, δίνεται έμφαση παγκόσμια στην έρευνα με σκοπό την ανακάλυψη νέων και ασφαλών αντιϊικών φαρμάκων. Στόχοι της χρήσης αντιϊικών είναι:

- Η θεραπεία των ασθενών
- Η βέλτιστη χρήση των αντιϊικών βάσει επιστημονικά τεκμηριωμένων οδηγιών
- Ο περιορισμός της διασποράς του νέου κορωνοϊού SARS-CoV-2

Επιστημονικά δεδομένα για τη χρήση αντιϊικών κατά του νέου κορωνοϊού SARS-CoV-2

Η διεθνής βιβλιογραφία για τη χρήση αντιϊικών κατά του νέου ιού είναι πολύ περιορισμένη και προέρχεται σχεδόν αποκλειστικά από την Κίνα. In vitro και in vivo μελέτες υποδεικνύουν ενδεχόμενη θεραπευτική δραστικότητα ορισμένων φαρμακευτικών ουσιών έναντι κορωνοϊών, που μοιάζουν με το νέο κορωνοϊό SARS-CoV-2. Ωστόσο προς το παρόν, **δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία από τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες σε ανθρώπους με χρήση ομάδας ελέγχου, που να υποστηρίζουν τη χορήγηση οποιουδήποτε φαρμάκου σε ασθενείς με ύποπτη ή**

επιβεβαιωμένη λοίμωξη από το νέο κορωνοϊό SARS-CoV-2. Σύμφωνα με την 6^η έκδοση των Κατευθυντήριων Οδηγιών της Εθνικής Επιτροπής Υγείας της Κίνας, για την εμπειρική θεραπεία του COVID-19 συστήνονται τα εξής αντιϊκά: **ιντερφερόνη α (IFN-α)** υπό μορφή εισπνοών, **loripinavir/ritonavir**, **φωσφορική χλωροκίνη**, **ριμπαβιρίνη** και **arbidol** (ευρέως φάσματος αντιϊκό).

Φάσμα κλινικών συνδρόμων του νέου κορωνοϊού SARS-CoV-2

Ο νέος κορωνοϊός SARS-CoV-2 προκαλεί ένα ευρύ φάσμα κλινικών συνδρόμων. Συγκεκριμένα η λοίμωξη με το νέο ιό, συνδέεται με τα εξής κλινικά σύνδρομα:

- μη επιπεπλεγμένη νόσος ανώτερου αναπνευστικού
- ήπια πνευμονία
- σοβαρή πνευμονία
- Σύνδρομο Οξείας Αναπνευστικής Δυσχέρειας [Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS)]
- σήψη
- σηπτικό shock

Διαφορική διάγνωση της λοίμωξης από το νέο κορωνοϊό SARS-CoV-2

Η διαφορική διάγνωση περιλαμβάνει άλλες ιογενείς πνευμονίες, όπως πνευμονίες από ιούς γρίπης, παραγρίπης, αδενοϊούς, αναπνευστικό συγκυτιακό ιό, ρινοϊούς και ανθρώπινο μεταπνευμοϊό (human metapneumovirus). Επίσης περιλαμβάνει τις πνευμονίες από μυκόπλασμα, χλαμύδια καθώς και τη βακτηριακή πνευμονία. Τέλος στα μη λοιμώδη αίτια περιλαμβάνονται η αγγειίτιδα, η δερματομυοσίτιδα και άλλες μη λοιμώδεις πνευμονίες (organising pneumonia).

Οδηγίες για τη θεραπεία ασθενών με λοίμωξη από το νέο κορωνοϊό SARS-CoV-2

Ακολουθούν οδηγίες για τη θεραπεία ασθενών με λοίμωξη από το νέο κορωνοϊό ανάλογα με το κλινικό σύνδρομο και τη βαρύτητα της λοίμωξης. Οι οδηγίες βασίζονται στις **οδηγίες του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας**, και μπορεί να αναθεωρηθούν, καθώς νέα γνώση προστίθεται καθημερινά.

1. Θεραπεία στην κοινότητα, σε ασθενείς με μη επιπεπλεγμένη λοίμωξη ανώτερου αναπνευστικού από το νέο κορωνοϊό SARS-CoV-2

- Συμπτωματική αγωγή (επαρκής ενυδάτωση, χορήγηση αντιπυρετικών κ.λ.π.)
- Συνεχής ιατρική παρακολούθηση, για την έγκαιρη αντιμετώπιση ενδεχόμενων επιπλοκών

2. Θεραπεία νοσηλευόμενων ασθενών με σοβαρή λοίμωξη από το νέο κορωνοϊό (σοβαρή πνευμονία, ARDS, σήψη, σηπτικό shock)

- Πρώιμη υποστηρικτική θεραπεία και παρακολούθηση:
 - Χορήγηση άμεσα συμπληρωματικής θεραπείας με O₂ σε ασθενείς με Σοβαρή Οξεία Αναπνευστική Λοίμωξη [Severe Acute Respiratory Infection (SARI)] και αναπνευστική δυσχέρεια, υποξυγοναιμία ή shock
 - Συντηρητική χορήγηση υγρών σε ασθενείς με SARI, όταν δεν υπάρχουν ενδείξεις shock
 - Εμπειρική χορήγηση αντιμικροβιακών για τη θεραπεία πιθανών βακτηριακών παθογόνων, που προκαλούν SARI. Χορήγηση αντιμικροβιακών εντός 1 ώρας από την αρχική εκτίμηση του ασθενούς, όταν συνυπάρχει σήψη

- Αποφυγή χορήγησης κορτικοειδών συστηματικά, για τη θεραπεία ιογενούς πνευμονίας ή ARDS, παρά μόνο εάν ενδείκνυται για κάποιο άλλο λόγο
- Στενή παρακολούθηση ασθενών με SARI, για σημεία κλινικής επιδείνωσης, όπως είναι η ταχέως εξελισσόμενη αναπνευστική ανεπάρκεια και σήψη, και άμεση εφαρμογή παρεμβάσεων υποστηρικτικής φροντίδας
- Έγκαιρη αναγνώριση των υποκείμενων καταστάσεων ή νοσημάτων, που προκαλούν συννοσηρότητα στους ασθενείς, ώστε να εξατομικεύεται η διαχείριση του ασθενή σε κρίσιμη κατάσταση, και να γίνεται εκτίμηση της πρόγνωσης. Απαραίτητη η άμεση επικοινωνία με τον ασθενή / οικογένεια του.

Όσον αφορά στη διαχείριση της υποξαιμικής αναπνευστικής ανεπάρκειας και του ARDS, ισχύουν τα εξής:

- Αναγνώριση της σοβαρής υποξαιμικής αναπνευστικής ανεπάρκειας, όταν σε κάποιο ασθενή με αναπνευστική δυσχέρεια αποτυγχάνει η συνήθης θεραπεία με O₂
 - Η παροχή υψηλής ροής ρινικού O₂ (HFNO) ή ο μη επεμβατικός αερισμός (NIV), θα πρέπει να χρησιμοποιούνται μόνο σε επιλεγμένους ασθενείς με υποξαιμική αναπνευστική ανεπάρκεια. Ο κίνδυνος θεραπευτικής αποτυχίας ήταν υψηλός σε ασθενείς με λοίμωξη με τον ιό MERS που αντιμετωπίστηκαν με NIV, και οι ασθενείς που θεραπεύτηκαν με HFNO ή NIV, θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για το ενδεχόμενο κλινικής επιδείνωσης
 - Η ενδοτραχειακή διασωλήνωση θα πρέπει να διενεργείται από κάποιο εκπαιδευμένο και έμπειρο ιατρό, ο οποίος πρέπει να εφαρμόζει προφυλάξεις για αερογενή μετάδοση
- Εφαρμογή μηχανικού αερισμού, που χρησιμοποιεί χαμηλότερους αναπνεόμενους όγκους (4-8ml/kg προβλεπόμενου σωματικού βάρους, PBW) και χαμηλότερες εισπνευστικές πιέσεις (πίεση <30cm H₂O)
- Σε ασθενείς με μέτριο ή σοβαρό ARDS (P:F ratio <20kPa), συνιστάται ο αερισμός σε πρηνή θέση για ≥12 ώρες την ημέρα

- Συντηρητική χορήγηση υγρών σε ασθενείς με ARDS, χωρίς ιστική υποαιμάτωση
- Σε ασθενείς με μέτριας βαρύτητας ή σοβαρό ARDS, συνιστάται γενικά υψηλότερη PEEP
- Σε ασθενείς με μέτριας βαρύτητας ή σοβαρό ARDS ($PaO_2/FiO_2 < 150$), δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται συστηματικά νευρομυικός αποκλεισμός με συνεχή έγχυση
- Σε περιβάλλον με εμπειρία στην εξωσωματική υποστήριξη της ζωής, σκεφτείτε την παραπομπή ασθενών με ανθεκτική υποξαιμία, παρά τον προστατευτικό για τον πνεύμονα αερισμό
- Αποφυγή της αποσύνδεσης του ασθενούς από τον αναπνευστήρα, το οποίο οδηγεί σε απώλεια PEEP και ατελεκτασία. Χρήση ενδοαυλικών καθετήρων για αναρρόφηση αναπνευστικού και απόφραξη με λαβίδα του ενδοτραχειακού σωλήνα, όταν χρειάζεται αποσύνδεση (Για παράδειγμα, κατά τη μεταφορά σε φορητό αναπνευστήρα).

Όσον αφορά στη διαχείριση του σηπτικού shock, θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη τα εξής:

- Αναγνώριση του σηπτικού shock στους ενήλικες, όταν η λοίμωξη είναι ύποπτη ή επιβεβαιωμένη και χρειάζονται αγγειοδραστικά ή αγγειοσυσπαστικά για τη διατήρηση της μέσης αρτηριακής πίεσης ≥ 65 mmHg και το γαλακτικό οξύ είναι ≥ 2 mmol/L, απουσία υποογκαϊμίας
- Στην ανάνηψη από το σηπτικό shock στους ενήλικες, χορήγηση τουλάχιστον 30ml/kg ισότονου κρυσταλλοειδούς διαλύματος, την 1^η ώρα. Στην ανάνηψη από το σηπτικό shock στα παιδιά, χορήγηση 20ml/kg ταχέως, bolus και έως 40-60ml/kg εντός της 1^{ης} ώρας
- Για ανάνηψη, προτιμώνται κρυσταλλοειδή, ισορροπημένα κρυσταλλοειδή και αλβουμίνη (όταν απαιτούνται μεγάλες ποσότητες κρυσταλλοειδών) και αποφεύγουμε τη χρήση ζελατινών και κολλοειδών.
- Η ανάνηψη με χορήγηση υγρών, μπορεί να οδηγήσει σε υπερφόρτωση με μεγάλο όγκο υγρών, συμπεριλαμβανομένης της αναπνευστικής ανεπάρκειας. Εάν

δεν υπάρξει ανταπόκριση στην αναπλήρωση υγρών και εμφανιστούν σημεία υπερφόρτωσης από χορήγηση υγρών (όπως διάταση σφαγιτίδων, ανάλογα ακροαστικά ευρήματα στην ακρόαση των πνευμόνων, εικόνα πνευμονικού οιδήματος απεικονιστικά ή ηπατομεγαλία στα παιδιά), τότε μειώστε ή διακόψτε τη χορήγηση υγρών. Αυτό το βήμα είναι εξαιρετικά σημαντικό, όταν δεν είναι διαθέσιμος ο μηχανικός αερισμός.

- Χορήγηση αγγειοσυσπαστικών όταν το shock επιμένει, κατά τη διάρκεια ή μετά την προσπάθεια ανάνηψης με υγρά. Ο στόχος της αρχικής μέσης αρτηριακής πίεσης είναι $\geq 65\text{mmHg}$ στους ενήλικες και τιμές προσαρμοσμένες στην ηλικία, όσον αφορά στα παιδιά
- Εάν επιμένουν τα σημεία της υποάρδευσης και καρδιακής δυσλειτουργίας παρά την επίτευξη του στόχου της MAP, με υγρά και αγγειοσυσπαστικά, σκεφτείτε τη χρήση ενός ινότροπου, όπως είναι η δοβουταμίνη.

Ειδική φαρμακευτική (αντιϊκή) θεραπεία

Τονίζεται ότι δεν υπάρχει αποδεδειγμένα αποτελεσματική θεραπεία για τη λοίμωξη από το νέο κορωνοϊό SARS-CoV-2/COVID-19 ούτε επαρκή κλινικά δεδομένα για προτίμηση ενός έναντι άλλου φαρμάκου σε μέτρια ή σοβαρή νόσηση με ή χωρίς ARDS. Οι οδηγίες θα αλλάζουν αναλόγως των αποτελεσμάτων των κλινικών δοκιμών που ευρίσκονται σε εξέλιξη και των μελετών βασικής έρευνας για την ανοσιακή απάντηση στα διαφορετικά στάδια της νόσου

Τα προτεινόμενα φάρμακα, αναλόγως και της διαθεσιμότητας στη χώρα, είναι:

A1. **Φωσφορική Χλωροκίνη** (σκεύασμα Aralen). Δρα 1. μέσω αναστολής οξίνισης και αύξησης του pH του ενδοσώματος, συντελώντας στην αναστολή σύντηξης ιού/κυττάρου και 2. μέσω αναστολής γλυκοζυλίωσης κυτταρικών υποδοχέων του ιού. Εμφανίζει ευρέος φάσματος αντιϊκή καθώς και αντιφλεγμονώδη δράση. Η προτεινόμενη δοσολογία από Επιτροπή Ειδικών στην Κίνα είναι 500 mg ανά 12ωρο για 7 ημέρες. Με βάση αναφορές από την Κίνα, η χρήση του φαρμάκου συνοδεύτηκε από μεγαλύτερη πτώση του πυρετού, βελτίωση βλαβών στην αξονική τομογραφία και συνδυάστηκε με γρηγορότερη ανάρρωση και μεγαλύτερα ποσοστά αρνητικοποίησης του ιικού φορτίου, χωρίς σημαντικές παρενέργειες.

A2. Εναλλακτικά μπορεί να χορηγηθεί **Θεική Υδροξυχλωροκίνη** (σκεύασμα Plaquenil) σε δοσολογία 400 mg ανά 24ωρο με φαγητό ή γάλα για 5 ημέρες.

Χρειάζεται προσοχή στις φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις (βλ. Πίνακα 1), καθώς τα δύο φάρμακα, τα οποία είναι δομικά παρόμοια, έχουν περίπλοκο μεταβολισμό, συγκεντρώνονται σε ιστούς και ιδιαίτερα σε περιοχές πλούσιες σε μελανίνη, αλληλοεπιδρούν με πολλά άλλα συχνά χρησιμοποιούμενα φάρμακα, έχουν μεγάλο χρόνο ημιζωής, ενώ υπάρχουν σχετικά λιγότερα στοιχεία για τη χρήση τους σε άτομα μεγαλύτερης ηλικίας, με ή χωρίς χρόνιες συννοσηρότητες. Πρέπει να χορηγούνται με προσοχή σε άτομα με έλλειψη του ενζύμου G6PD.

B1. Σταθερός συνδυασμός **Λοπιναβίρης/ΡΙτοναβίρης** (αναστολείς πρωτεάσης, σκεύασμα Kaletra, διαθέσιμο σε δισκία των 200mg/50mg και σε σιρόπι 80mg/20mg). Η δοσολογία είναι 2 δισκία ανά 12ωρο ή 5 ml ανά 12ωρο για 7-14 ημέρες (από τρέχουσες κλινικές μελέτες)

Σε περίπτωση διαρροιών, μπορεί να γίνει χρήση αντιδιαρροϊκών φαρμάκων, αν κριθεί αναγκαίο. Χρειάζεται προσοχή στις φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις, καθώς η ριτοναβίρη είναι ισχυρός αναστολέας του κυτοχρώματος P450 3A4 (Πίνακας 1).

B2. Σταθερός συνδυασμός **Νταρουναβίρης\Κομπισιστάτης** (αναστολέας πρωτεάσης/φαρμακοενισχυτής, σκεύασμα Rezolsta) : δεν υπάρχουν πολλά κλινικά στοιχεία για τη δράση του αλλά υπάρχουν θετικά in vitro δεδομένα δραστηριότητας κατά του ιού. Σε κλινική μελέτη εν εξελίξει χορηγείται 1 χάπι ανά 24ωρο για 5 ημέρες.

Σημειώνεται ότι κατά την κρίση των ειδικών θεραπόντων ιατρών μπορεί να χρησιμοποιηθεί συνδυαστική αντιϊκή θεραπεία, για παράδειγμα συγχορήγηση χλωροκίνης με αναστολείς πρωτεάσης, ιδιαίτερα επειδή τα φάρμακα αυτά δρουν σε διαφορετικούς στόχους.

Υπάρχει μικρή εμπειρία από τη χρήση α-ιντερφερόνης, χορηγούμενης μέσω εισπνοής/ψεκασμού (atomization inhalation). Δόση για ενήλικες: 10 μικρογραμμάρια σε αμπούλα 2 ml απεσταγμένο νερό (water for injection) ανά 12ωρο για 10 ημέρες.

Έχουν ξεκινήσει στις Ηνωμένες Πολιτείες και στην Κίνα κλινικές δοκιμές του αναλόγου νουκλεοσιδίων Remdesivir, το οποίο έχει βρεθεί να έχει δράση σε ευρύ φάσμα ιών, περιλαμβανομένου του SARS-nCoV2 αλλά και των ιών SARS, MERS, Ebola και Marburg. Μερικοί ασθενείς με COVID-19 έχουν λάβει ενδοφλέβιο Remdesivir (παρηγορητική χορήγηση) εκτός πλαισίου κλινικής δοκιμής. Δόση που χρησιμοποιείται στις κλινικές μελέτες είναι: 200 mg άπαξ ενδοφλεβίως, στη συνέχεια 100 mg ενδοφλεβίως ανά 24ωρο για 5-10 ημέρες.

Η τοσιλιζουμάμπη (tocilizumab, σκεύασμα Actemra) είναι ανασυνδυασμένο ανθρωποποιημένο μονοκλωνικό αντίσωμα που δρα ως ανταγωνιστής των υποδοχέων ιντερλευκίνης-6 (IL-6). Χρησιμοποιείται στη θεραπεία σοβαρών μορφών ρευματοειδούς αρθρίτιδας, νόσου Still, κροταφικής αρτηρίτιδας. Επίσης χρησιμοποιείται στη θεραπεία του συνδρόμου απελευθέρωσης κυτοκινών, το οποίο μπορεί να εκλύεται από βακτηριακές, μυκητιασικές και ιογενείς λοιμώξεις, ειδικά στο πλαίσιο νεοπλασματικών νοσημάτων συμπαγών οργάνων και αιματολογικών κακοηθειών υπό αγωγή με νεότερες βιολογικές θεραπείες, μεταμόσχευσης μυελού οστών και αντίδρασης μοσχεύματος εναντίον ξενιστή. Τα αυξημένα επίπεδα IL-6 έχουν συσχετιστεί με αυξημένη θνητότητα σε πνευμονία κοινότητας. Η Κινεζική κυβέρνηση έχει έρθει σε συμφωνία με την εταιρεία παραγωγής του σκευάσματος για την άμεση διαθεσιμότητά του για ασθενείς με σοβαρή πνευμονία από κορωνοϊό και αυξημένα επίπεδα IL-6 (μελέτη TACOS).

Αντί της τοσιλιζουμάμπης (tocilizumab) μερικοί προτείνουν χορήγηση anakinra λόγω του μικρού χρόνου ημίσειας ζωής και επομένως της δυνατότητας αλλαγής σε περίπτωση ανεπιθύμητων ενεργειών. Η δοσολογία είναι 200 mg tid x 7-15 ημέρες.

Σε οποιαδήποτε περίπτωση χορήγησης φαρμάκου για ένδειξη πέρα από τις εγκεκριμένες από τους αρμόδιους ελληνικούς και διεθνείς οργανισμούς, είναι απαραίτητη η λήψη συγκατάθεσης του ασθενούς μετά από ενημέρωση, και έγκριση του Επιστημονικού Συμβουλίου του Νοσοκομείου με γνωστοποίηση στον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων.

Τονίζεται η σημασία της **επιτήρησης για γρίπη** μέχρι το τέλος της εποχικής έξαρσης γρίπης και η ορθολογική χρήση των ειδικών αντιϊκών φαρμάκων κατά της γρίπης, σύμφωνα με τις επίσημες κατευθυντήριες ελληνικές και διεθνείς οδηγίες.

Διευκρινήσεις

Εγκυμοσύνη. Πιθανόν να περιλαμβάνεται στους παράγοντες κινδύνου για σοβαρότερη νόσηση. Αυτή τη στιγμή δεν υπάρχουν κλινικά στοιχεία για να γίνει οποιαδήποτε θεραπευτική σύσταση και οποιεσδήποτε θεραπευτικές αποφάσεις θα πρέπει να ληφθούν κατά περίπτωση.

Παιδιά. Με βάση την έως τώρα αναφερθείσα εμπειρία, θεωρούνται χαμηλού κινδύνου για σοβαρή νόσηση. Αυτή τη στιγμή δεν υπάρχουν κλινικά στοιχεία για να γίνει οποιαδήποτε θεραπευτική σύσταση και οποιεσδήποτε θεραπευτικές αποφάσεις θα πρέπει να ληφθούν

κατά περίπτωση και σε συνεννόηση με Παιδίατρο-Λοιμωξιολόγο. Στον Πίνακα 2 παρατίθενται οι τυπικές παιδιατρικές δόσεις για τη φωσφορική χλωροκίνη, τη θειική υδροξυχλωροκίνη για τη θεραπεία της ελονοσίας καθώς και οι παιδιατρικές δόσεις της λοπιναβίρης-ριτοναβίρης που έχουν χρησιμοποιηθεί στην HIV λοίμωξη.

Προφυλακτική χορήγηση αντιιικών

Σύμφωνα με την τρέχουσα διεθνή βιβλιογραφία, δεν συνιστάται χορήγηση αντιιικών ως χημειοπροφύλαξη.

Πίνακας 1

Φαρμακευτική ουσία/σκευάσματα	Δοσολογία	Ανεπιθύμητες ενέργειες	Μεταβολισμός φαρμάκου/Φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις
<p>Φωσφορική Χλωροκίνη (σκεύασμα Aralen)</p>	<p>500 mg ανά 12ωρο για 10 ημέρες</p> <p><i>(με βάση τη σύσταση πολυμελούς πάνελ από την Κίνα (Παραπομπή 5)</i></p>	<p>Είναι πολύ πιο συχνές με τη μακροχρόνια χορήγηση υψηλών δόσεων.</p> <p>Θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε άτομα με ανεπάρκεια του ενζύμου G6PD, καθώς σπάνια μπορεί να προκαλέσει αιμόλυση, ειδικά με ταυτόχρονη λήψη άλλων φαρμάκων που προκαλούν αιμόλυση</p> <p><i>Έχουν αναφερθεί περιστατικά μυοκαρδιοπάθειας, καρδιακής ανεπάρκειας και θανάτων με τη χρήση του φαρμάκου.</i></p> <p>Προσοχή στη χορήγηση σε ασθενείς με καρδιακή νόσο, ιστορικό αρρυθμιών, καρδιακή συχνότητα κάτω των 50 σφύξεων/λεπτό, διαταραχές καλίου και μαγνησίου και λήψη άλλων φαρμάκων που προκαλούν παράταση του διαστήματος QT (αμιοδαρόνη, μοξιφλοξασίνη κ.ά).</p> <p>Προσοχή στη χορήγηση σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη, με ή χωρίς λήψη αντιδιαβητικών σκευασμάτων, καθώς το φάρμακο μπορεί να</p>	<p><i>Η χλωροκίνη συνδέεται κατά 60% με τις πρωτεΐνες του πλάσματος και ο μεταβολισμός της γίνεται εν μέρει μέσω του κυτοχρώματος 2D6 και 3A4 και εν μέρει με νεφρική απέκκριση. Μετά τη χορήγηση αποαλκυλιώνεται ταχύτατα στους 2 ενεργούς μεταβολίτες, δεσαιθυλχλωροκίνη και μπισδεσαιθυλχλωροκίνη. Ο χρόνος ημιζωής της της χλωροκίνης και των μεταβολιτών της είναι μεγάλος, περίπου 20-60 ημέρες.</i></p> <p>Αντιόξινα και καολίνη: μπορούν να μειώσουν την απορρόφηση του φαρμάκου. Πρέπει να λαμβάνονται σε απόσταση τουλάχιστον 4 ωρών.</p> <p>Ινσουλίνη και άλλα αντιδιαβητικά φάρμακα: υπάρχει αυξημένος κίνδυνος υπογλυκαιμίας και πιθανόν να χρειαστεί μείωση των δόσεων των αντιδιαβητικών.</p> <p>Η συγχορήγηση με αμπικιλίνη μειώνει τα επίπεδα αμπικιλίνης και θα πρέπει να χορηγούνται σε απόσταση 2 ωρών.</p> <p>Η συγχορήγηση με κυκλοσπορίνη μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα κυκλοσπορίνης και συνιστάται στενή παρακολούθηση των επιπέδων κυκλοσπορίνης.</p> <p>Δεν συνιστάται η συγχορήγηση με ταμοξιφένη λόγω του κινδύνου τοξικότητας στον αμφιβληστροειδή.</p> <p>Η χρήση σε άτομα άνω των 65 ετών πρέπει να γίνεται με προσοχή, ειδικά σε άτομα με συνοδό χρόνια νεφρική ανεπάρκεια</p> <p>Η χλωροκίνη απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα και θα πρέπει να ληφθεί απόφαση είτε για μη χρήση του φαρμάκου είτε για διακοπή του θηλασμού.</p>

		<p>προκαλέσει σοβαρή υπογλυκαιμία.</p> <p>Μη αντιστρεπτή βλάβη του αμφιβληστροειδή έχει αναφερθεί με μακροχρόνια χρήση υψηλών δόσεων, μειωμένη νεφρική λειτουργία και ταυτόχρονη χορήγηση ταμοξιφένης.</p> <p>Έχουν αναφερθεί περιστατικά οξείας εξωπυραμδικής συνδρομής, που συνήθως υποχωρούν με τη διακοπή του φαρμάκου.</p> <p>Έχει αναφερθεί μυοπάθεια με μακροχρόνια χορήγηση.</p> <p>Σε άτομα με ψωρίαση ή πορφυρία, η χρήση του φαρμάκου μπορεί να εκλύσει σοβαρή επιδείνωση της ψωρίασης και επιδείνωση της πορφυρίας αντίστοιχα. Η απόφαση θα στηριχθεί στην εκτίμηση οφέλους/κόστους για τον ασθενή.</p>	
<p>Θειική Υδροξυχλωροκίνη (σκεύασμα Plaquenil)</p>	<p>400 mg ανά 24ωρο με φαγητό ή γάλα για 5 ημέρες</p> <p>(με βάση το θεραπευτικό πρωτόκολλο</p>	<p>Παρόμοιες με της χλωροκίνης, καθώς τα 2 φάρμακα είναι δομικά παρόμοια.</p> <p>Έχουν αναφερθεί</p>	<p>Παρόμοια με τη χλωροκίνη, η υδροξυχλωροκίνη απορροφάται γρήγορα και μεταβολίζεται από το ήπαρ. Συνδέεται σε μεγάλο βαθμό στους ιστούς και συγκεντρώνεται σε περιοχές πλούσιες σε χρωστικές τύπου μελανίνης, όπως ο αμφιβληστροειδής. Απεκκρίνεται αυτούσια στα ούρα, με χρόνο ημιζωής περίπου 45 ημέρες.</p>

	<p>NCT 04261517, www.clinicaltrials.gov)</p>	<p>περιστατικά μυοκαρδιοπάθειας, καρδιακής ανεπάρκειας και θανάτων με τη χρήση του φαρμάκου.</p> <p>Τονίζεται ο κίνδυνος τοξικότητας στον αμφιβληστροειδή. Επί υποψίας, το φάρμακο διακόπτεται και απαιτείται στενή παρακολούθηση των οφθαλμικών συμπτωμάτων και ευρημάτων, καθώς αυτά μπορούν να επιδεινωθούν και μετά τη διακοπή του φαρμάκου.</p> <p>Μπορεί να προκαλέσει νευροψυχιατρικές διαταραχές και σπάνια αυτοκτονικό ιδεασμό.</p> <p>Μπορεί να προκαλεί δερματικές αντιδράσεις και χρειάζεται προσοχή σε ασθενείς με έντονη δερματική ευαισθησία σε φάρμακα.</p>	<p>Οι προαναφερθείσες φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις της χλωροκίνης ισχύουν ή είναι πολύ πιθανό να ισχύουν και για την υδροξυχλωροκίνη.</p> <p>Η συγχορήγηση με διγοξίνη και κυκλοσπορίνη μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα των συγχορηγούμενων φαρμάκων.</p> <p>Συνιστάται προσοχή στη συγχορήγηση με αντιεπιληπτικά φάρμακα.</p> <p>Η συγχορήγηση με μεθοτρεξάτη δεν έχει μελετηθεί επαρκώς.</p>
<p>Λοπιναβίρη/ΡΙτονα- βίρη (LPV/r) (σκεύασμα Kaletra) Δισκία LPV/r 200 mg/50 mg (επίσης υπάρχουν δισκία των</p>	<p>2 δισκία ανά 12ωρο ανεξαρτήτως φαγητού (σιρόπι 5 ml ανά 12ωρο με φαγητό) για 7-</p>	<p>Πιο συχνά τα συμπτώματα από το γαστρεντερικό, όπως αλλοίωση της γεύσης, ναυτία έμετοι και αρκετά συχνά διάρροια</p> <p>Υπερλιπιδαιμία και</p>	<p><i>Η ριτοναβίρη, λοπιναβίρη και νταρουναβίρη είναι αναστολείς ιικών πρωτεασών και έχουν χρησιμοποιηθεί για πολλά χρόνια στη θεραπεία της HIV λοίμωξης. Η ριτοναβίρη είναι επίσης ισχυρός αναστολέας του κυτοχρώματος 3A4 και η χρήση της σε πλήρη δόση έχει εγκαταλειφθεί λόγω δυσανεξίας και πολλών παρενεργειών και</i></p>

<p>100/25 mg)</p> <p>Διάλυμα 400 mg/100 mg ανά 5 mL διαλύματος. Το διάλυμα περιέχει 42.4% αλκοόλ και 15.3% προπυλενογλυκόλη</p> <p>Το διάλυμα μπορεί να διατηρηθεί σε θερμοκρασία μέχρι 25°C εάν χρησιμοποιηθεί μέσα σε 2 μήνες. Στο ψυγείο (2°C to 8°C) διατηρείται μέχρι την αναγραφόμενη ημερομηνία λήξης</p>	<p>14 ημέρες</p> <p>(με βάση το θεραπευτικό πρωτόκολλο NCT 04252885, www.clinicaltrials.gov)</p>	<p>ιδιαίτερα υπερτριγλυκεριδαμία (έχουν αναφερθεί περιστατικά παγκρεατίτιδας)</p> <p>Αυξημένες τρανσαμινάσες</p> <p>Υπεργλυκαιμία</p> <p>Παράταση του διαστήματος PR στο ΗΚΓ</p> <p>Παράταση του διαστήματος QT και αυξημένος κίνδυνος για Torsades de Pointes</p> <p>Υπάρχουν αναφορές αυξημένων αιμορραγιών, περιλαμβανομένων αυτόματων δερματικών αιματωμάτων και αιμάθρωσης σε άτομα με αιμοφιλία Α και Β.</p> <p>Υπάρχουν αναφορές οστεονέκρωσης μεγάλων οστών, συνήθως σε μακροχρόνια χορήγηση και παρουσία επιπρόσθετων παραγόντων κινδύνου, ιδιαίτερα χρήσης κορτικοστεροειδών.</p>	<p>φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων.</p> <p>Ο ρόλος της χαμηλής δόσης ριτοναβίρης στο σταθερό συνδυασμό με τη λοπιναβίρη είναι αυτός της φαρμακοενίσχυσης του κυρίως δραστικού αναστολέα του συνδυασμού, της λοπιναβίρης. Αντίστοιχος με το ρόλο της χαμηλής δόσης ριτοναβίρης είναι ο ρόλος της κομπισιστάτης ως φαρμακοενισχυτή της νταρουναβίρης μέσω αναστολής του κυτοχρώματος 3A. Η ίδια η κομπισιστάτη δεν έχει δράση αναστολέα πρωτεάσης.</p> <p>Με βάση τα παραπάνω, χρειάζεται μεγάλη προσοχή στη συγχορήγηση των φαρμάκων με άλλα φάρμακα που μεταβολίζονται μέσω του κυτοχρώματος 3A4</p> <p>Συγχορήγηση με τα παρακάτω φάρμακα ΑΝΤΕΝΔΕΙΚΝΥΤΑΙ γιατί μπορεί να μειώσει σημαντικά τα επίπεδα του αναστολέα πρωτεάσης και να οδηγήσει σε απώλεια δραστηριότητας:</p> <p>Καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη, φαινυτοΐνη, ριφαμπικίνη</p> <p>St John's wort, (<i>Hypericum perforatum</i>).</p> <p>Συγχορήγηση με τα παρακάτω φάρμακα (μεταξύ άλλων) μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρές και δυνητικά θανατηφόρες παρενέργειες λόγω φαρμακοενίσχυσης του συγχορηγούμενου φαρμάκου από την ριτοναβίρη και κομπισιστάτη :</p> <p>α-αδρενεργικοί αναστολείς (αλφουζοσίνη, πραζοσίνη κ.ά)</p> <p>β-αναστολείς (καρβεδιλόλη, μετοπρολόλη, τιμολόλη κ.ά)</p> <p>Αναστολείς διαύλων ασβεστίου (αμλοδιπίνη,</p>
<p>Νταρουναβίρη/Κομπισιστάτη (σκεύασμα Rezolsta)</p> <p>Δισκία 800 mg/150 mg</p>	<p>1 δισκίο ανά 24ωρο με φαγητό για 5 ημέρες</p> <p>(με βάση το θεραπευτικό πρωτόκολλο</p>	<p>Συμπτώματα από το γαστρεντερικό, δυσλιπιδαιμία και υπεργλυκαιμία συνήθως λιγότερα σε σχέση με το Kaletra.</p>	<p>α-αδρενεργικοί αναστολείς (αλφουζοσίνη, πραζοσίνη κ.ά)</p> <p>β-αναστολείς (καρβεδιλόλη, μετοπρολόλη, τιμολόλη κ.ά)</p> <p>Αναστολείς διαύλων ασβεστίου (αμλοδιπίνη,</p>

	<p>NCT04252274, www.clinicaltrials.gov)</p>	<p>Αυξημένες τρανσαμινάσες</p> <p>Παράταση του διαστήματος PR στο ΗΚΓ</p> <p>Παράταση του διαστήματος QT και αυξημένος κίνδυνος για Torsades de Pointes</p> <p>Έχουν αναφερθεί σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις διαφόρων τύπων (DRESS - Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms) και σύνδρομο Stevens-Johnson (< 0.1%) καθώς και τοξική επιδερμική νεκρόλυση και οξεία γενικευμένη εξανθηματική φλυκταίνωση</p> <p>Η νταρουναβίρη είναι κατά ένα μέρος σουλφοναμίδη και θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με γνωστή αλλεργία στις σουλφοναμίδες</p> <p>Η κομπισιστάτη αναστέλλει την σωληναριακή απέκκριση της κρεατινίνης και αυξάνει την κρεατινίνη του ορού, με αποτέλεσμα τη μείωση της υπολογιζόμενης κάθαρσης</p>	<p>φελοδιπίνη, νιφεδιπίνη, νικαρδιπίνη, βεραπαμίλη, διλτιαζέμη)</p> <p>Αντιστηθαγικά και αντιαρρυθμικά φάρμακα (φλεκαϊνίδη, αμιοδαρόνη, μπεπριδύλη, ντρονεδαρόνη, ιβαμπραδίνη, κουινιδίνη, ρανολαζίνη κλπ). Υπάρχει θεωρητικός κίνδυνος αύξησης των επιπέδων διγοξίνης</p> <p>Υπάρχει δυνητική αλληλεπίδραση με την ουαρφαρίνη (Sintrom) και συνιστάται στενή παρακολούθηση του INR</p> <p>Νεώτερα αντιπηκτικά και αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα, όπως απιξαμπάνη, νταμπιγκατράνη και τικαγκρελόρη</p> <p>αναστολείς φωσφοδιεστεράσης 5 (σιλντεναφίλη, αβαναφίλη, τανταλαφίλη κ.ά)</p> <p>στατίνες (κυρίως σιμβαστατίνη και λοβαστατίνη)</p> <p>Αναισθησιολογικά και υπνωτικά φάρμακα (μιδαζολάμη, τριαζολάμη, διαζεπάμη, αλφεντανύλη, βουσπιρόνη, ζολπιδέμη κλπ))</p> <p>Αντικαταθλιπτικά φάρμακα (παροξετίνη, σετραλίνη, τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, τραζοδόνη κ.ά)</p> <p>Κλοναζεπάμη</p> <p>ΑΝΤΕΝΔΕΙΚΝΥΤΑΙ η συγχορήγηση με ριφαμπικίνη, ριφαμπουτίνη, ριφαπεντίνη</p> <p>Η συγχορήγηση Kaletra με φουσιδικό οξύ ΑΝΤΕΝΔΕΙΚΝΥΤΑΙ</p> <p>Η συγχορήγηση με κλαριθρομυκίνη μπορεί θεωρητικά να αυξήσει τα επίπεδα και των 2 φαρμάκων</p> <p>Όλες οι αζόλες (ειδικά η ιτρακοναζόλη και η βορικοναζόλη)</p> <p>αστεμιζόλη, τερφεναδίνη</p>
--	---	---	---

		<p>κρεατινίνης (GFR), ενώ δεν υπάρχει πραγματική μείωση του GFR. Αυτό θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη κατά τον υπολογισμό των δόσεων άλλων φαρμάκων.</p> <p>Υπάρχουν αναφορές αυξημένων αιμορραγιών, περιλαμβανομένων αυτόματων δερματικών αιματωμάτων και αιμάθρωσης σε άτομα με αιμοφιλία Α και Β.</p> <p>Υπάρχουν αναφορές οστεονέκρωσης μεγάλων οστών, συνήθως σε μακροχρόνια χορήγηση και παρουσία επιπρόσθετων παραγόντων κινδύνου, ιδιαίτερα χρήσης κορτικοστεροειδών.</p>	<p>ΑΝΤΕΝΔΕΙΚΝΥΤΑΙ η συγχορήγηση με κολχικίνη σε συνυπάρχουσα νεφρική και ηπατική ανεπάρκεια</p> <p>Αντιδιαβητικά φάρμακα : μετφορμίνη</p> <p>ΑΝΤΕΝΔΕΙΚΝΥΤΑΙ η συγχορήγηση με αλκαλοειδή της ερυσιβόδους όλυρας</p> <p>ΑΝΤΕΝΔΕΙΚΝΥΤΑΙ η συγχορήγηση με δομπεριδόνη</p> <p>Αντινεοπλασματικά φάρμακα (ντασατινίμπη, νιλοτινίμπη, βιμπλαστίνη, βινκριστίνη κ.ά)</p> <p>Η συγχορήγηση με Everolimus και Irinotecan ΑΝΤΕΝΔΕΙΚΝΥΤΑΙ</p> <p>Αντιψυχωσικά/Νευροληπτικά (ρισπεριδόνη, θειοριδαζίνη, περφαιναζίνη κ.ά)</p> <p>ΑΝΤΕΝΔΕΙΚΝΥΤΑΙ η συγχορήγηση με λουρασιδόνη, πιμοζίδη, κουετιαπίνη, σερτιντόλη</p> <p>Η χρήση αναστολέων πρωτεάσης ΑΝΤΕΝΔΕΙΚΝΥΤΑΙ σε ασθενείς με σοβαρή (Child-Pugh Class C) ηπατική ανεπάρκεια.</p> <p>Η ταυτόχρονη χρήση των 2 αναστολέων πρωτεάσης ΑΝΤΕΝΔΕΙΚΝΥΤΑΙ</p> <p><i>Επειδή ο παραπάνω κατάλογος δεν είναι εξαντλητικός, επί οποιασδήποτε απορίας συνιστάται έγκαιρη συνεννόηση με τον υπεύθυνο Παθολόγο-Λοιμωξιολόγο</i></p>
Ανασυνδυασμένη	10 ΜΙΚΡΟγραμμάρια μέσω		

ανθρώπινη Ιντερφερόνη α1β	εισπνοής/ψεκασμού (atomization/inhalation) ανά 12ωρο για 10 ημέρες (με βάση το θεραπευτικό πρωτόκολλο NCT 04293887) (www.clinicaltrials.gov)
Ρεμντεσιβίρη (Remdesivir, RDV ή GS-5734)	200mg ενδοφλέβια άπαξ, στη συνέχεια 100mg ενδοφλέβια ανά ημέρα για 5-10 ημέρες (με βάση το πρωτόκολλο NCT04292730) (www.clinicaltrials.gov)
Τοσιλιζουμάμπη	8 mg/kg Σ.Β. εφάπαξ σε 100 ml φυσιολογικού ορού ενδοφλεβίως μέσα σε 1 ώρα (συγκρίνεται με συνεχή αιμοδιήθηση για την αντιμετώπιση του συνδρόμου απελευθέρωσης κυτοκινών σε COVID-19, μελέτη TACOS, πρωτόκολλο NCT04306705) (www.clinicaltrials.gov)

Πίνακας 2. Παιδιατρικές δοσολογίες

(η οποιαδήποτε χορήγηση πρέπει να γίνεται σε συνεννόηση με Παιδίατρο-Λοιμωξιολόγο)

Φαρμακευτική ουσία/σκεύασμα	Δοσολογία
Φωσφορική Χλωροκίνη (σκεύασμα Aralen)	<p>Δεν υπάρχουν στοιχεία για δοσολογία για λοίμωξη COVID σε παιδιά. Η τυπική δόση για ελονοσία είναι:</p> <p>Έως 60 κιλά:</p> <p>1^η δόση : 16.7 mg φωσφορικής χλωροκίνης ανά κιλό σωματικού βάρους (ΣΒ)</p> <p>6 ώρες αργότερα : 8.3 mg ανά κιλό ΣΒ</p> <p>3^η δόση 24 ώρες μετά την πρώτη : 8.3 mg ανά κιλό ΣΒ</p> <p>4^η δόση 36 ώρες μετά την πρώτη : 8.3 mg ανά κιλό ΣΒ</p> <p>Συνολικά 41.7 mg φωσφορικής χλωροκίνης ανά κιλό ΣΒ σε 3 ημέρες</p> <p>Άνω των 60 κιλών:</p> <p>1^η δόση : 1 g φωσφορικής χλωροκίνης</p> <p>6 ώρες αργότερα : 500 mg</p> <p>3^η δόση 24 ώρες μετά την πρώτη: 500 mg</p> <p>4^η δόση 36 ώρες μετά την πρώτη: 500 mg.</p> <p>Συνολικά 2.5 g φωσφορικής χλωροκίνης σε 3 ημέρες</p>
Θειική Υδροξυχλωροκίνη (σκεύασμα Plaquenil)	<p>Δεν υπάρχουν στοιχεία για δοσολογία για λοίμωξη COVID σε παιδιά. Η τυπική δόση για ελονοσία είναι:</p> <p>1^η δόση : 13 mg θειικής υδροξυχλωροκίνης ανά κιλό ΣΒ (μέγιστη</p>

	<p>δόση 800 mg)</p> <p>6 ώρες αργότερα : 6.5 mg ανά κιλό ΣΒ (μέγιστη δόση 400 mg)</p> <p>3^η δόση 24 ώρες μετά την πρώτη : 6.5 mg ανά κιλό ΣΒ (μέγιστη δόση 400 mg)</p> <p>4^η δόση 48 ώρες μετά την πρώτη : 6.5 mg ανά κιλό ΣΒ (μέγιστη δόση 400 mg)</p> <p>Δισκία PLAQUENIL επικαλυμμένα με υμένιο δεν διαχωρίζονται, γι αυτό δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε ασθενείς που ζυγίζουν κάτω των 31 κιλών.</p>
<p>Λοπιναβίρη/Ριτοναβίρη (LPV/r) (σκεύασμα Kaletra) Δισκία LPV/r 200 mg/50 mg (επίσης υπάρχουν δισκία των 100/25 mg)</p> <p>Διάλυμα 400 mg/100 mg ανά 5 mL διαλύματος. Το διάλυμα περιέχει 42.4% αλκοόλ και 15.3% προπυλενογλυκόλη</p>	<p>Δεν υπάρχουν στοιχεία για δοσολογία για λοίμωξη COVID σε παιδιά. Η τυπική δόση για λοίμωξη HIV σε παιδιά που δεν έχουν λάβει στο παρελθόν αντιική αγωγή είναι:</p> <p>Ηλικία 14 ημερών–12 μηνών</p> <p>Δόση: 300 mg/75 mg ανά m² ανά τετραγωνικό.μέτρο (τ.μ.). επιφάνειας σώματος ανά 12ωρο (ή περίπου 16 mg/4 mg ανά κιλό Σ.Β. ανά 12ωρο)</p> <p>Ηλικία >12 μηνών–18 ετών</p> <p>Δόση: 230 mg/57.5 mg ανά m² ανά τετραγωνικό.μέτρο (τ.μ.). επιφάνειας σώματος ανά 12ωρο (ή περίπου 16 mg/4 mg (ανά κιλό Σ.Β. ανά 12ωρο) . Για ασθενείς κάτω των 15 κιλών αυτό αντιστοιχεί περίπου σε 12 mg/3 mg ανά κιλό Σ.Β. ανά 12ωρο. Για ασθενείς μεταξύ 15-40 κιλών, αυτό αντιστοιχεί περίπου σε 10 mg/2.5 mg ανά κιλό Σ.Β. ανά 12ωρο.</p>
<p>Νταρουναβίρη/Κομπισιστάτη (σκεύασμα Rezolsta)</p>	<p>Δεν υπάρχουν στοιχεία για δοσολογία για λοίμωξη COVID σε παιδιά. Ο συνδυασμός δεν συνιστάται αυτή της στιγμή για παιδιά με HIV λοίμωξη ηλικίας κάτω των 18 ετών.</p>

Ευχαριστίες

- Ιωάννης Μπαραμπούτης και Παναγιώτης Γαργαλιάνος-Κακολύρης (εκ μέρους της Ελληνικής Εταιρείας Λοιμώξεων), για τη συγγραφή του κεφαλαίου «Ειδική φαρμακευτική (αντιιική) θεραπεία»
- Ηλίας Ανδριανάκης, Εντατικολόγος, Διευθυντής ΜΕΘ «Υγεία», για την ανασκόπηση της θεραπείας νοσηλευομένων ασθενών με σοβαρή λοίμωξη