

Informează-te doar din surse verificate și sigure!

C**VID-19**

**STUDIU ȘTIINȚIFIC: NICLOSAMIDA AR
PUTEĂ OPRI FURTUNA DE CITOKINE
OBSERVATĂ ÎN MOD FRECVENT LA
PACIENȚII CU BOALA COVID-19.**



Acest material apare în cadrul Proiectului "Asigurarea informării corecte și combaterea dezinformării în pandemia COVID-19", implementat de Centrul pentru Politici și Analize în Sănătate (Centrul PAS) cu suportul financiar al Fundației Soros-Moldova/Departamentul Sănătate Publică. Informațiile prezentate în acest material nu sunt împărtășite neapărat de Fundația Soros-Moldova.

Studiu științific: Niclosamida ar putea opri furtuna de citokine observată în mod frecvent la pacienții cu boala COVID-19.

Un studiu publicat de prestigioasa revistă THE LANCET Karl Kunzelmann¹ a raportat câteva posibile metode de terapie și profilaxie adițională în abordarea bolii COVID-19. Până la 20 aprilie 2021 prin pandemia cauzată de virusul SARS-CoV-2 în lume au murit peste 3 milioane de persoane². Vaccinurile cu vector viral și cele ce folosesc tehnologia ARN mesager au fost dezvoltate în mod rapid și sunt utilizate pe scară largă la nivel global pentru a face față acestei infecții periculoase. Este însă puțin probabil ca doar vaccinarea să oprească pandemia COVID-19, fiind absolut necesare metode terapeutice și profilactice adiționale.

Backer V. et al. au întreprins primul studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo asupra unui compus antiviral numit niclosamidă, utilizat sub formă de inhalări și aplicații intranazale.³ Niclosamida se conține inclusă în lista OMS de medicamente esențiale și este utilizată de zeci de ani pe poziția de antihelmintic oral. Studiile *in vitro* și la șoareci *in vivo* au demonstrat efectul antiviral amplu și ferm al niclosamidei împotriva lui SARS-CoV-2, dar și în raport cu alte virusuri.⁴ Backer et al. au conceput o nouă formulă pentru posologia niclosamidei, numită acum UNI91104, care se prezintă ca o soluție stoc foarte concentrată, optimizată pentru inhalare și pentru aplicație nazală. Au fost admiși 54 de voluntari sănătoși pentru a primi în mod randomizat doze unice crescende sau în mod alternativ - 5 doze repetitive de până la 50,4mg pe o durată de 2,5 zile. Printre criteriile de includere a fost o funcție pulmonară predictivă de minimum 80%, iar drept criterii majore de excludere s-au considerat alergiile severe clinic relevante, afecțiunile căilor aeriene și alte condiții curențe acute sau cronice. Nu au fost semnalate fenomene adverse serioase sau sistarea curei. Cel mai frecvent observată a fost o ușoară iritație a căilor respiratorii superioare - la 59%, urme de oxid nitric fracționat în aerul expirat (FeNO) - la 14,7% și o scădere asimptomatică a volumului expirator forțat pe secundă (FEV1) - la 11,8%.

Studiul prezintă și unele limitări, date fiind proporțiile mici ale eșantionului, perioada foarte scurtă de tratament și excluderea pacienților cu comorbidități respiratorii confirmate, așa precum astmul și boala pulmonară obstructivă cronică. Dacă se va decide a utiliza niclosamida pentru tratamente profilactice și terapeutice în boala COVID-19, aplicarea ei pe durate îndelungate precum și efectele realizate de aceasta la pacienții cu simptome pulmonare vor trebui evaluate atent. Un fapt pozitiv a fost constatarea unei concentrații sistemice scăzute de niclosamidă, comparabile cu nivelul plasmatic după o doză orală cu mult peste cele 2g indicate în tratamentul antihelmintic. Rezultă că aplicarea topică sub formă de aerosol a niclosamidei ar putea fi cea mai eficientă metodă, deoarece se pot atinge concentrații locale ridicate în orofaringe și în căile respiratorii superioare și inferioare, unde încărcătura virală este cea mai ridicată. Această formă de administrare s-ar putea arăta superioară administrării perorale sau intramusculare, care sunt testate în mod curent de mai multe studii clinice.

¹ [https://www.thelancet.com/journals/lanape/article/PIIS2666-7762\(21\)00071-5/fulltext#%20](https://www.thelancet.com/journals/lanape/article/PIIS2666-7762(21)00071-5/fulltext#%20)

² <https://coronavirus.ihu.edu/>

³ Backer V., Sjöbring U., Sonne J., Weiss A., Hostrup M., Johansen H.K., et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled phase 1 trial of inhaled and intranasal niclosamide - a broad spectrum antiviral candidate for treatment of COVID-19 the lancet regional health - Europe (in press). 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.lanape.2021.100084>

⁴ Jurgeit A. McDowell R. Moese S. Meldrum E. Schwendener R. Greber U.F. Niclosamide is a proton carrier and targets acidic endosomes with broad antiviral effects. *PLoS Pathog.* 2012; 8e1002976

Utilizarea niclosamidei a fost propusă și pentru tratamentul altor afecțiuni pulmonare așa precum astmul⁵, fibroza chistică⁶. Acest compus are efecte bronhodilatatoare puternice și inhibă producția excesivă de mucus⁷. Datorită efectelor asupra nivelurilor de Ca²⁺, niclosamida inhibă eliberarea citokinelor proinflamatorii așa precum IL-8, dar posibil și a altor citokine, efect extrem de important pentru a stăvili furtuna de citokine observată în mod frecvent la pacienții spitalizați cu boală COVID-19. Un alt aspect pozitiv este activitatea antibacteriană a niclosamidei, care poate fi benefică în combaterea unor potențiale suprainfecții pulmonare.⁸

Valoarea acestui compus farmacologic s-ar putea dovedi semnificativă în contextul în care lucrătorii medicali și elaboratorii de politici de sănătate caută în mod urgent medicamente capabile să trateze infecțiile cu virusul SARS-CoV-2.

Sistemele de monitorizare a efectelor adverse postvaccinare din Marea Britanie și SUA, așa precum Yellow card și VAERS, nu semnalează un număr neobișnuit de fenomene adverse sau de cazuri fatale ca urmare a vaccinării anti SARS-CoV-2^{9 10}. Pe de altă parte, se profilează o serie de probleme legate de siguranța și eficacitatea în descreștere a vaccinelor la pacienții vârstnici¹¹, de reacțiile alergice și furtunile citokinice potențial cauzate de anticorpi.^{12 13} Utilizarea medicamentelor deja disponibile în combinație cu o administrare topică și nu sistemică pentru a diminua efectele adverse ar putea reprezenta o soluție rapidă și viabilă. În absența unor remedii de forță, numărul morților și costurile socioeconomice ale acestei pandemii vor continua să crească. Elaborarea unor medicamente eficiente este absolut imperioasă, fiind tot mai evident faptul că doar vaccinarea ar putea să nu fie suficientă pentru a stopa pandemia, virusul suferind mutații rapide.

⁵ Miner K. Labitzke K. Liu B. Elliot R. Wang P. Henckels K. et al. Drug repurposing: the anthelmintics niclosamide and nitazoxanide are potent TMEM16A antagonists that fully bronchodilate airways. *Front Pharmacol.* 2019; 14 (10): 51

⁶ Kunzelmann K. Ousingawat J. Cabrita I. Doušová T. Bähr A. Janda M. et al. TMEM16A in cystic fibrosis: activating or inhibiting?. *Front Pharmacol.* 2019; 29 (10): 3

⁷ Cabrita I. Benedetto R. Schreiber R. Kunzelmann K. Niclosamide repurposed for the treatment of inflammatory airway disease. *JCI Insight.* 2019; 8128414

⁸ Rajamuthiah R. Fuchs B.B. Conery A.L. Kim W. Jayamani E. Kwon B. et al. Repurposing salicylanilide anthelmintic drugs to combat drug resistant *Staphylococcus aureus*. *PLoS ONE.* 2015; 10e0124595

⁹ Moore J.P. Klasse P.J. COVID-19 vaccines: "Warp Speed" needs mind melds, not warped minds. *J Virol.* 2020; 94

¹⁰ Castells M.C. Phillips E.J. Maintaining safety with SARS-CoV-2 vaccines. *N Engl J Med.* 2021; 384: 643-649

¹¹ Koff W.C. Williams M.A. Covid-19 and immunity in aging populations - a new research agenda. *N Engl J Med.* 2020; 383: 804-805

¹² Castells M.C. Phillips E.J. Maintaining safety with SARS-CoV-2 vaccines. *N Engl J Med.* 2021; 384: 643-649

¹³ Iwasaki A. Yang Y. The potential danger of suboptimal antibody responses in COVID-19. *Nature Rev Immunol.* 2020; 20: 339-341

