



PERDAFKI
PERHIMPUNAN DOKTER SPESIALIS FARMAKOLOGI KLINIK INDONESIA
Sekretariat : Departemen Farmakologi dan Terapeutik
Fakultas Kedokteran Univ. Indonesia
Jl. Salemba Raya No. 6 Jakarta Telp. (021) 31930481 Fax. (021) 3920947
Email : farmako_fkui@yahoo.com



KAJIAN FARMAKOTERAPI PENGOBATAN COVID-19

PENDAHULUAN

SARS-CoV-2 (*Severe acute respiratory syndrome-corona virus-2*), merupakan strain virus corona baru penyebab infeksi akut saluran napas yang dikenal sebagai COVID-19 (*corona virus disease 2019*). Virus ini diidentifikasi pertama kali bulan Januari 2020 saat terjadi wabah di Wuhan, China. Pada tanggal 11 Maret 2020, WHO menetapkan COVID-19 sebagai pandemi. Manifestasi klinik Covid-19 bervariasi; sebagian besar mengalami gangguan saluran napas yang ringan dan dapat sembuh sendiri (*self-limiting*), tetapi sebagian kecil, umumnya pasien dengan sistem imun menurun, berusia lanjut, atau memiliki komorbiditas tertentu, dapat mengalami pneumonia berat yang progresif, kegagalan multi-organ dan kematian. Sampai saat ini belum ada obat spesifik untuk COVID-19. Sejumlah obat, baik obat lama yang sudah digunakan untuk indikasi lain, maupun yang statusnya masih obat uji, sedang diteliti di berbagai belahan dunia.

Dalam menyimpulkan efektivitas dan keamanan suatu obat, perlu dicermati tingkat bukti yang sudah tersedia. Baku emas untuk pembuktian efektivitas dan keamanan suatu obat adalah *randomized controlled trial* (RCT), dan sampai tulisan ini dibuat, laporan hasil RCT obat-obat yang digunakan untuk COVID-19 masih sangat terbatas, karena umumnya penelitiannya masih berjalan. Bukti terbatas efektivitas dan keamanan obat-obat tersebut didapat dari uji pendahuluan pada sejumlah kecil pasien, sehingga diperlukan kehati-hatian dalam menerapkannya di lapangan, dengan menimbang betul manfaat dan risikonya.

Mengingat pentingnya informasi terkait obat-obat yang digunakan dalam tatalaksana COVID 19, Perhimpunan Dokter Spesialis Farmakologi Klinik bekerja sama dengan Program Pendidikan Dokter Spesialis Farmakologi Klinik FKUI menyusun rangkuman informasi terkait aspek farmakologi dan penggunaan obat dalam tatalaksana COVID-19. Kajian obat ini mencakup favipiravir, klorokuin, hidroksiklorokuin, dan oseltamivir, dan merupakan bagian pertama dari beberapa seri. Kajian bersifat dinamis, dan dapat diperbarui sesuai perkembangan pengetahuan dan hasil studi terkini.

Jakarta, 2 April 2020

Ketua PERDAFKI



Dr. Instiaty, Sp.FK, PhD

NA PERDAFKI: 014



KAJIAN FARMAKOTERAPI PENGOBATAN COVID-19

No.	Obat	Profil Farmakologi	Penggunaan Pada COVID-19
1.	FAVIPIRAVIR	<p>Favipiravir pertama kali dikembangkan oleh Toyama Chemicals Jepang (merek dagang: Avigan), dan pada tahun 2014 memperoleh izin edar di Jepang untuk terapi influenza yang tidak memberi respons terhadap pengobatan konvensional. Beberapa studi selanjutnya memperlihatkan efektivitas favipiravir terhadap virus Ebola.^{1,2}</p> <p>Mekanisme kerja</p> <p>Favipiravir adalah prodrug yang mengalami ribosilasi dan fosforilasi intraseluler menjadi bentuk aktif favipiravir-RTP. Favipiravir-RTP berikatan dengan dan menghambat <i>RNA-dependent RNA polymerase</i> (RdRp) virus, mengakibatkan hambatan transkripsi dan replikasi genom virus^{3,4} Domain katalitik RdRp tersebut serupa di antara virus-virus RNA, membuat favipiravir memiliki spektrum antivirus RNA yang luas.⁴</p> <p>Karena manusia tidak memiliki RdRp, Favipiravir relatif aman digunakan.⁴ Akan tetapi penggunaan favipiravir harus dihindari pada ibu hamil karena berisiko teratogenik dan embriotoksik.⁴</p> <p>Farmakokinetik:</p> <p>Makanan menunda pencapaian kadar puncak favipiravir dalam plasma selama 1,5 jam, menurunkan C_{max} sekitar 50%, dan menurunkan AUC sebanyak 13%. Sekitar 54% favipiravir terikat protein plasma. Favipiravir terdistribusi luas di dalam tubuh, termasuk ke trakhea dan paru. Favipiravir dimetabolisme di hati menjadi metabolit utama (M1) oleh enzim aldehyde oxidase (AO), sedangkan metabolit aktif (favipiravir-RTP) dibentuk intraseluler. Nilai C_{max} linear pada dosis 30 mg hingga 1600 mg. Waktu paruhnya +/- 6 jam, dan memanjang pada dosis</p>	<p>Rangkuman:</p> <ul style="list-style-type: none">- Bukti efikasi dan keamanan penggunaan favipiravir pada COVID-19 masih sangat terbatas. Penggunaannya memerlukan pertimbangan cermat manfaat dan risiko bagi pasien.- Beberapa uji klinik penggunaan favipiravir pada COVID-19 masih berlangsung atau dalam perencanaan.- Publikasi hasil uji klinik pendahuluan favipiravir di Shenzhen China terhadap 80 pasien COVID-19 ditarik atas permintaan penulis/editor.⁵ Dalam uji tersebut favipiravir diberikan hingga <i>viral clearance</i> atau maksimal 14 hari, dalam kombinasi dengan interferon alfa 1b- Favipiravir tidak dianjurkan untuk ibu hamil (teratogenik), dan anak-anak.- Efek samping yang umum: gangguan saluran cerna (diare), peningkatan asam urat, peningkatan SGOT & SGPT.- Ada potensi interaksi antara favipiravir dengan klorokuin (substrat CYP2C8) dan dengan oseltamivir, tetapi kemaknaan klinisnya belum diketahui.



PERDAFKI

PERHIMPUNAN DOKTER SPESIALIS FARMAKOLOGI KLINIK INDONESIA
Sekretariat : Departemen Farmakologi dan Terapeutik
Fakultas Kedokteran Univ. Indonesia
Jl. Salemba Raya No. 6 Jakarta Telp. (021) 31930481 Fax. (021) 3920947
Email : farmako_fkui@yahoo.com



No.	Obat	Profil Farmakologi	Penggunaan Pada COVID-19
		<p>tinggi (≥ 800 mg).⁶ Metabolit favipiravir diekskresi melalui ginjal.</p> <p>Efek samping Pada uji klinik fase 3 untuk pengobatan influenza, efek samping favipiravir yang dijumpai adalah peningkatan kadar asam urat, gangguan saluran cerna, diare, dan peningkatan SGOT & SGPT. Berdasarkan studi toksisitas pada hewan coba, favipiravir tidak direkomendasikan pemberiannya untuk anak-anak. Data penggunaan klinis favipiravir pada pasien risiko tinggi masih terbatas.⁶</p> <p>Potensi pemanjangan interval QT Pada studi in-vitro, favipiravir menghambat <i>hERG current</i> pada C_{max} yang 3 kali lebih tinggi dibandingkan C_{max} pada dosis untuk manusia sehingga risiko pemanjangan interval QT pada dosis terapi tidak besar. Pada orang sehat, efek pemberian favipiravir 1200 mg dan 2400 mg terhadap interval QT tidak berbeda dibandingkan subyek yang mendapat placebo.</p> <p>Interaksi obat Favipiravir menghambat aktivitas CYP2C8 dan menghambat deesterifikasi oseltamivir pada kadar $>3000 \mu\text{mol/L}$. Diperlukan penelitian lebih lanjut untuk mengetahui dampak interaksi favipiravir dengan obat-obat tersebut</p> <p>Uji klinik penggunaan favipiravir pada COVID-19 Studi-studi favipiravir yang mencakup total 320 pasien COVID-19 di China diklaim membuktikan efikasi dan keamanan favipiravir, akan tetapi laporan lengkap hasil penelitiannya belum dipublikasi. Salah satu dari studi tersebut, suatu <i>open label non randomized controlled study</i>, dilaksanakan di Shenzhen China pada 80 pasien COVID-19 (35 favipiravir dan 45 lopinavir/ritonavir).⁵ Selain mendapat favipiravir, subyek pada kedua kelompok mendapat interferon alfa 1b 5 juta unit aerosol inhalasi dua kali sehari. Favipiravir diberikan per</p>	



PERDAFKI

PERHIMPUNAN DOKTER SPESIALIS FARMAKOLOGI KLINIK INDONESIA
Sekretariat : Departemen Farmakologi dan Terapeutik
Fakultas Kedokteran Univ. Indonesia
Jl. Salemba Raya No. 6 Jakarta Telp. (021) 31930481 Fax. (021) 3920947
Email : farmako_fkui@yahoo.com



No.	Obat	Profil Farmakologi	Penggunaan Pada COVID-19
		<p>oral selama 14 hari dengan dosis hari pertama 1600 mg dua kali sehari, dilanjutkan 600 mg dua kali sehari (hari ke-2 sampai ke-14). Hasilnya, <i>viral clearance time</i> lebih pendek pada kelompok favipiravir (median 4 hari) dibandingkan pada kelompok lopinavir/ritonavir 11 hari). Tidak ada efek samping serius pada kelompok favipiravir, dan jumlah kejadian tidak diinginkan lebih sedikit pada kelompok favipiravir, berupa diare, gangguan fungsi hati dan gangguan nutrisi.⁵ Pasien dengan penyakit respirasi berat dan memerlukan perawatan ICU dieksklusi dalam studi tersebut, sehingga efikasi dan keamanan favipiravir pada kelompok ini perlu diteliti lebih lanjut. Akan tetapi publikasi hasil penelitian ini (Cai Q, et al)⁵ baru-baru ini ditarik atas permintaan penulis/editor (https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2095809920300631).</p> <p>Berdasarkan hasil studi di atas dan studi lain yang belum dipublikasi, favipiravir mendapat izin edar di China untuk indikasi pengobatan COVID-19. Penelitian lain terkait favipiravir masih berlangsung di China dan Thailand.</p> <p>Referensi:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Sissoko D, Laouenan C, Folkesson E, et al. Experimental Treatment with Favipiravir for Ebola Virus Disease (the JIKI Trial): A Historically Controlled, Single-Arm Proof-of-Concept Trial in Guinea. <i>PLoS Med.</i> 2016;13(3):1-36. doi:10.1371/journal.pmed.10019672. Kerber R, Lorenz E, Duraffour S, et al. Laboratory Findings, Compassionate Use of Favipiravir, and Outcome in Patients with Ebola Virus Disease, Guinea, 2015 - A Retrospective Observational Study. <i>J Infect Dis.</i> 2019;220(2):195-202. doi:10.1093/infdis/jiz0783. Dong L, Hu S, Gao J. Discovering drugs to treat coronavirus disease 2019 (COVID-19). <i>Drug Discov Ther.</i> 2020;14(1):58-60. doi:10.5582/ddt.2020.010124. Furuta Y, Komeno T, Nakamura T. Favipiravir (T-705), a broad spectrum inhibitor of viral	



PERDAFKI

PERHIMPUNAN DOKTER SPESIALIS FARMAKOLOGI KLINIK INDONESIA
Sekretariat : Departemen Farmakologi dan Terapeutik
Fakultas Kedokteran Univ. Indonesia
Jl. Salemba Raya No. 6 Jakarta Telp. (021) 31930481 Fax. (021) 3920947
Email : farmako_fkui@yahoo.com



No.	Obat	Profil Farmakologi	Penggunaan Pada COVID-19
		<p>RNA polymerase. <i>Proc Japan Acad Ser B Phys Biol Sci.</i> 2017;93(7):449-463. doi:10.2183/pjab.93.027</p> <p>5. Cai Q, Yang M, Liu D, et al. Experimental Treatment with Favipiravir for COVID-19 : An Open-Label Control. <i>Engineering.</i> 2020. doi:10.1016/j.eng.2020.03.007 (retracted)</p> <p>6. Pharmaceuticals and Medical Devices Agency. <i>Evaluation of Avigan Tablet 200 Mg.</i>; 2014.</p>	
2.	KLOROKUIN	<p>Klorokuin, obat golongan 9-aminokuinolin, dikenal sejak tahun 1934 sebagai antimalaria pengganti kina yang efektif.¹ Karakteristik klorokuin sebagai antimalaria sudah dikenal luas, akan tetapi profil efektivitas dan keamanannya untuk pengobatan COVID-19 masih terbatas. Di Indonesia, klorokuin tidak lagi direkomendasikan sebagai obat utama antimalaria karena masalah resistensi yang tersebar luas. Klorokuin juga digunakan dalam tatalaksana penyakit autoimun seperti rheumatoid arthritis dan lupus eritomatosus.¹ Sejumlah penelitian invitro memperlihatkan klorokuin memiliki potensi aktivitas anti virus berspektrum luas.</p> <p>Mekanisme kerja Klorokuin meningkatkan pH endosome yang diperlukan untuk fusi virus dengan sel inang, dan mengganggu glikosilasi reseptor selular virus.^{3,4} Melihat mekanisme kerjanya, klorokuin bekerja pada tahap awal infeksi dengan menghambat masuknya virus ke dalam sel inang.</p> <p>Farmakokinetik Klorokuin diserap dengan baik pada pemberian oral dan terdistribusi luas ke jaringan, termasuk hati, limpa, ginjal, paru-paru, juga ke otak dan sumsum tulang belakang. Enam puluh persen klorokuin terikat protein plasma. Kadar puncak klorokuin dicapai dalam 3-5 jam. Klorokuin dimetabolisme menjadi metabolit aktif desetilklorokuin dan bisdesetilklorokuin oleh enzim CYP2C8, CYP3A4, dan CYP2D6. Klorokuin</p>	<p>Rangkuman</p> <ul style="list-style-type: none">- Bukti efikasi dan keamanan penggunaan klorokuin pada COVID-19 masih terbatas, berdasarkan studi awal berskala kecil yang datanya tidak dapat diakses. Keputusan menggunakan klorokuin harus didasari pertimbangan manfaat dan risiko yang cermat bagi pasien.- Meskipun relatif aman, klorokuin dapat menimbulkan efek samping serius seperti aritmia jantung, sehingga penggunaannya harus selalu dimonitor.- RCT sebagai baku emas untuk membuktikan keampuhan dan keamanan klorokuin dalam pengobatan COVID-19 umumnya masih berjalan, belum ada publikasi hasil penelitiannya.- Rekomendasi dosis di China: 2x 500 mg per hari klorokuin fosfat selama 10 hari- Rekomendasi dosis di Belanda: penggunaan klorokuin dibatasi 5 hari saja karena waktu paruhnya panjang. Hari pertama: 600 mg klorokuin basa (setara dengan 1000 mg klorokuin fosfat), kemudian 300 mg klorokuin basa (setara dengan 500 mg klorokuin fosfat) pada 12 jam berikutnya. Hari 2 - 5: 2 x 300 mg klorokuin basa (setara dengan 2x500 mg klorokuin fosfat)



PERDAFKI

PERHIMPUNAN DOKTER SPESIALIS FARMAKOLOGI KLINIK INDONESIA

Sekretariat : Departemen Farmakologi dan Terapeutik
Fakultas Kedokteran Univ. Indonesia

Jl. Salemba Raya No. 6 Jakarta Telp. (021) 31930481 Fax. (021) 3920947

Email : farmako_fkui@yahoo.com



No.	Obat	Profil Farmakologi	Penggunaan Pada COVID-19
		<p>(+/- 50%) dan desetilklorokuin (+/-25%) diekskresi melalui urin. Waktu paruhnya panjang, dari beberapa hari hingga minggu. Waktu paruh terminal berkisar antara 30 hingga 60 hari.</p> <p>Efek samping dan toksisitas</p> <p>Sebagai antimalaria, klorokuin aman bila digunakan sesuai dosis dan lama penggunaan yang direkomendasikan. Efek samping akut lebih sering terjadi bila klorokuin diberikan terlalu cepat melalui rute parenteral. Toksisitas akut dapat terjadi pada pemberian dosis tunggal 30 mg/kg BB. Efek samping kardiovaskular berupa hipotensi, vasodilatasi, gangguan fungsi miokard, aritmia, dan henti jantung. Efek samping SSP berupa konvulsi dan koma. Efek samping lain berupa pruritus, hemolisis (jarang). Pada pemberian oral klorokuin dapat menimbulkan mual-muntah. Penggunaan jangka panjang dapat menimbulkan ototoksisitas dan retinopati (pada penggunaan dosis harian >250 mg, dengan dosis kumulatif lebih dari 1 g/kg BB).</p> <p>Peringatan dan Kontraindikasi:</p> <p>Penggunaan pada pasien dengan gangguan fungsi hati berat atau ada gangguan darah harus hati-hati, pada pasien dengan defisiensi G6PD dapat terjadi hemolisis. Dosis harus disesuaikan pada pasien dengan gangguan fungsi ginjal. Tidak direkomendasikan digunakan pada penderita epilepsi, miastenia gravis, porfiria, dan psoriasis.</p> <p>Interaksi obat</p> <p>Klorokuin dapat menyebabkan aritmia jantung akibat perpanjangan interval QT sehingga harus hati-hati diberikan bersama obat lain yang juga berpotensi menyebabkan perpanjangan interval QT seperti antimikroba golongan kuinolon (levofloksasin, siprofloksasin, moksifloksasin), makrolid (eritromisin, klaritromisin, azitromisin) dan obat-obat antiaritmia.</p>	<p>- Klorokuin dapat menimbulkan efek samping serius aritmia jantung. Hati-hati pemakaian bersama obat lain yang berpotensi memperpanjang interval QT seperti antimikroba golongan kuinolon, makrolid, dan obat-obat antiaritmia.</p>



PERDAFKI

PERHIMPUNAN DOKTER SPESIALIS FARMAKOLOGI KLINIK INDONESIA
Sekretariat : Departemen Farmakologi dan Terapeutik
Fakultas Kedokteran Univ. Indonesia
Jl. Salemba Raya No. 6 Jakarta Telp. (021) 31930481 Fax. (021) 3920947
Email : farmako_fkui@yahoo.com



No.	Obat	Profil Farmakologi	Penggunaan Pada COVID-19
		<p>Klorokuin menghambat enzim CYP2D6, berpotensi meningkatkan kadar obat yang dimetabolisme oleh enzim tersebut (antidepresan, antipsikotik, amiodaron, lidokain, dll)</p> <p>Kaolin dan antasida yang mengandung kalsium dan magnesium dapat mengganggu absorpsi klorokuin</p> <p>Bukti efikasi dan keamanan pada COVID 19</p> <p>1. Uji invitro</p> <p>Efek antivirus klorokuin yang diujikan pada kultur sel primata (Vero E6) yang diinfeksi virus SARS-Cov memperlihatkan bahwa klorokuin efektif mengurangi jumlah sel yang terinfeksi.³ Klorokuin dengan konsentrasi 0.1–1 μM mengurangi infeksi sebesar 50%, konsentrasi 33-100 μM mengurangi infeksi sampai dengan 90–94%.</p> <p>Uji invitro efek klorokuin pada kultur yang sel Vero E6 yang diinfeksi virus SARS-Cov2 dipublikasikan dalam bentuk <i>research letter</i>.⁴ Klorokuin dilaporkan dapat menghambat perbanyakan virus SARS-Cov2 pada konsentrasi yang dapat dicapai dengan dosis standar yang digunakan pada manusia. EC₉₀ klorokuin terhadap SARS-Cov2 pada kultur sel Vero E6 adalah 6.90 μM.⁴</p> <p>2. Uji klinik</p> <p>Sampai saat ini belum ada publikasi <i>research article</i>. Artikel yang dipublikasikan berupa surat naratif, editorial, konsensus ahli, yang data uji kliniknya tidak bisa diakses. Berbagai RCT untuk menguji efikasi dan keamanan penggunaan klorokuin pada COVID 19 masih berlangsung atau dalam perencanaan.⁶</p> <p>Surat naratif oleh penulis China (Gao J, et al) melaporkan bahwa berdasarkan data dari lebih dari 100 pasien yang termasuk dalam uji klinik multisenter yang dilakukan di Tiongkok, klorokuin fosfat menunjukkan kemanjuran dan</p>	



PERDAFKI

PERHIMPUNAN DOKTER SPESIALIS FARMAKOLOGI KLINIK INDONESIA
Sekretariat : Departemen Farmakologi dan Terapeutik
Fakultas Kedokteran Univ. Indonesia
Jl. Salemba Raya No. 6 Jakarta Telp. (021) 31930481 Fax. (021) 3920947
Email : farmako_fkui@yahoo.com



No.	Obat	Profil Farmakologi	Penggunaan Pada COVID-19
		<p>keamanan dalam mengobati pneumonia terkait COVID-19.² Data penelitian ini tidak dapat diakses.</p> <p>Konsensus para ahli di China diterbitkan pada tanggal 20 Februari 2020 oleh kelompok kolaborasi multisenter dari Departemen Sains dan Teknologi Provinsi Guangdong merekomendasikan tablet klorokuin fosfat, dengan dosis 500 mg dua kali per hari selama 10 hari untuk pasien dengan diagnosis pneumonia SARS-CoV-2 ringan, sedang dan berat, asalkan tidak ada kontraindikasi terhadap obat tersebut.⁵ Diperlukan kehati-hatian dengan melakukan tes darah untuk memantau adanya anemia, trombositopenia, leukopenia serta gangguan serum elektrolit dan/atau disfungsi hati dan ginjal. Juga direkomendasikan elektrokardiografi rutin untuk memantau kemungkinan terjadi perpanjangan interval QT atau bradikardia, serta anamnesis pasien untuk mengetahui potensi gangguan visual dan/atau mental. Panel merekomendasikan untuk menghindari pemberian bersama obat-obatan lain yang diketahui dapat memperpanjang interval QT, misalnya antimikroba kuinolon, makrolida, ondansetron, serta berbagai obat antiaritmia, antidepresan, dan antipsikotik.⁵</p> <p><i>The Dutch Center of Disease Control</i> dalam dokumen publik di situs webnya, menyarankan penggunaan klorokuin untuk COVID-19 berat yang memerlukan perawatan di rumah sakit dan terapi oksigen atau dirawat di ICU . Namun, dokumen itu juga menyatakan bahwa merawat pasien dengan perawatan suportif yang optimal saja masih merupakan pilihan yang masuk akal, karena kurangnya bukti yang mendukung. Dosis klorokuin basa oral yang disarankan untuk orang dewasa adalah: Hari pertama: 600 mg , kemudian 300 mg pada 12 jam berikutnya. Hari 2-5: 2 x 300 mg /hari. Dianjurkan untuk menghentikan pengobatan pada hari ke 5 untuk</p>	



PERDAFKI

PERHIMPUNAN DOKTER SPESIALIS FARMAKOLOGI KLINIK INDONESIA
Sekretariat : Departemen Farmakologi dan Terapeutik
Fakultas Kedokteran Univ. Indonesia
Jl. Salemba Raya No. 6 Jakarta Telp. (021) 31930481 Fax. (021) 3920947
Email : farmako_fkui@yahoo.com



No.	Obat	Profil Farmakologi	Penggunaan Pada COVID-19
		<p>mengurangi risiko efek samping, mengingat waktu paruh obat yang panjang (>30 jam).⁶ Saat ini, lebih dari 20 uji klinik di China sedang berlangsung atau menunggu izin pelaksanaan.⁶</p> <p>Referensi</p> <ol style="list-style-type: none">1. M. Rolain, P.Colson, D.Raoult. Recycling of chloroquine and its hydroxyl analogue to face bacterial, fungal and viral infection in the 21st century. <i>Int J Antimicrob Agents</i> 2007;30:297-3082. Gao J, Tian Z, Yang X. Breakthrough: chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. <i>Biosci Trends</i> 2020. https://doi.org/10.5582/bst.2020.01047.3. Vincent MJ, Bergeron E, Benjannet S, Erickson BR, Rollin PE, Ksiazek TG, et al. Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread. <i>Virology Journal</i> 2005, 2:694. 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. <i>Cell Res</i> 2020. https://doi.org/10.1038/s41422-020-0282-05. Multicenter collaboration group of Department of Science and Technology of Guangdong Province and Health Commission of Guangdong Province for chloroquine in the treatment of novel coronavirus pneumonia. Expert consensus on chloroquine phosphate for the treatment of novel coronavirus pneumonia. <i>Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi</i> 2020;43 E019–6. A. Cortegiani, G. Ingoglia, M. Ippolito, et al., A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19, <i>Journal of Critical Care</i>, https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2020.03.005	
	HIDROKSI KLOROKUIN	<p>Hidroksiklorokuin merupakan derivat klorokuin dengan profil keamanan yang lebih baik, terutama pada penggunaan jangka panjang. Oleh karena itu, beberapa ahli melakukan penelitian untuk melihat efek hidroksiklorokuin terhadap SARS-CoV-2.¹</p> <p>Mekanisme kerja</p> <p>Mekanisme kerja hidroksiklorokuin pada COVID-19 belum jelas, diduga serupa dengan klorokuin,</p>	<p>Rangkuman:</p> <ul style="list-style-type: none">- Berbagai uji klinik penggunaan hidroksiklorokuin untuk COVID-19 masih berlangsung.- Bukti efikasi dan keamanan penggunaan hidroksiklorokuin pada COVID-19 masih terbatas, didasari hasil uji pendahuluan berskala kecil, yang hasilnya masih kontroversi sehingga harus diinterpretasikan



PERDAFKI

PERHIMPUNAN DOKTER SPESIALIS FARMAKOLOGI KLINIK INDONESIA

Sekretariat : Departemen Farmakologi dan Terapeutik
Fakultas Kedokteran Univ. Indonesia

Jl. Salemba Raya No. 6 Jakarta Telp. (021) 31930481 Fax. (021) 3920947

Email : farmako_fkui@yahoo.com



No.	Obat	Profil Farmakologi	Penggunaan Pada COVID-19
		<p>yaitu melalui hambatan fusi dan <i>uncoating</i> virus, alkalisasi lisosomal, interaksi dengan reseptor ACE2, dan sebagai imunomodulator.¹</p> <p>Farmakokinetik</p> <p>Hidroksiklorokuin diabsorpsi cepat pada pemberian oral dan terdistribusi luas ke jaringan. Bioavailabilitasnya 67%-74%, kadar puncak tercapai dalam 3,3 jam. Hidroksiklorokuin dimetabolisme oleh enzim CYP2C8, CYP2D6, dan CYP3A4 menjadi desetilhidroksiklorokuin dan desetilklorokuin.² Hidroksiklorokuin dan metabolitnya diekskresi melalui ginjal secara lambat. Waktu paruh terminal hidroksiklorokuin sekitar 40-50 hari.²</p> <p>Efek samping dan toksisitas</p> <p>Meskipun relatif aman bila digunakan sesuai rekomendasi dosis, hidroksiklorokuin dapat menimbulkan efek samping serius. Gangguan jantung bisa terjadi pada penggunaan akut maupun kronik. Dapat terjadi kardiomiopati, pemanjangan QT interval yang menimbulkan aritmia, miopati, neuripati, dan hipoglikemia. Kerusakan retina yang menetap dapat terjadi pada penggunaan jangka panjang.³</p> <p>Kontraindikasi</p> <p>Alergi terhadap klorokuin atau hidroksiklorokuin atau derivat 4-aminokuinolin lain. Hati-hati penggunaan pada pasien gangguan jantung, diabetes mellitus, epilepsi, gangguan fungsi hati.³</p> <p>Interaksi obat</p> <ul style="list-style-type: none">- Insulin dan obat anti diabetik lainnya: hidroksiklorokuin dapat meningkatkan efek hipoglikemik- Obat-obat yang memperpanjang interval QT meningkatkan potensi kejadian aritmia jantung- Antasid dan kaolin menurunkan absorpsi hidroksiklorokuin	<p>dengan hati-hati. Keputusan menggunakan hidroksiklorokuin harus didasari pertimbangan manfaat dan risiko yang cermat bagi pasien.</p> <ul style="list-style-type: none">- Meskipun relatif aman, hidroksiklorokuin dapat menimbulkan efek samping serius seperti aritmia jantung, sehingga penggunaannya harus selalu dimonitor.- Perlu diperhatikan interaksi dengan obat-obat lain yang berpotensi memperpanjang interval QT seperti antimikroba golongan kuinolon (misalnya levofloksasin), makrolid (misalnya azitromisin), dan anti aritmia.- Dosis yang direkomendasikan berdasar uji pendahuluan:⁴<ul style="list-style-type: none">• Dosis awal 400 mg pada saat diagnosis• Dilanjutkan dengan 400 mg 12 jam kemudian• Kemudian 200 mg 2 x sehari sampai hari ke 5.



PERDAFKI

PERHIMPUNAN DOKTER SPESIALIS FARMAKOLOGI KLINIK INDONESIA
Sekretariat : Departemen Farmakologi dan Terapeutik
Fakultas Kedokteran Univ. Indonesia
Jl. Salemba Raya No. 6 Jakarta Telp. (021) 31930481 Fax. (021) 3920947
Email : farmako_fkui@yahoo.com



No.	Obat	Profil Farmakologi	Penggunaan Pada COVID-19
		<p>Bukti efikasi dan keamanan pada COVID-19</p> <ol style="list-style-type: none"><li data-bbox="466 533 1003 786">1. Penelitian <i>in vitro</i> menggunakan sel Vero terinfeksi SARS-Cov2 memperlihatkan hidroklorokuin ($EC_{50}=0.72\mu M$) dapat menghambat virus lebih poten dari klorokuin ($EC_{50}=5.47\mu M$) sebagai anti SARS-CoV-2, sehingga dosis efektif yang diperlukan lebih rendah.⁴<li data-bbox="466 792 1003 1644">2. Uji klinik <i>preliminary (open label, non randomized)</i> oleh Gautret, dkk di Perancis terhadap total 36 pasien positif COVID-19 (baik yang asimtomatik ataupun yang memiliki gejala infeksi saluran napas atas dan bawah) membandingkan terapi hidroklorokuin sulfat 3 x 200 mg selama 10 hari dengan terapi suportif simtomatik.⁵ Hasilnya pasien yang mendapat terapi hidroklorokuin (n=26) menunjukkan hasil PCR virus dari <i>swab</i> saluran napas lebih banyak yang menjadi negatif pada hari ke 6 dibandingkan dengan kelompok yang hanya mendapat terapi suportif (n=16), yaitu 70% dibanding 12.5%. Hasil pemeriksaan PCR virus pasien sudah mulai tampak berbeda bermakna sejak hari ke 3. Beberapa pasien pada penelitian ini juga mendapat tambahan terapi azitromisin dan tampak efek sinergis dalam konversi hasil pemeriksaan PCR pasien. Hasil penelitian ini masih perlu dikonfirmasi dengan penelitian lanjutan karena jumlah sampel yang sedikit.<li data-bbox="466 1650 1003 2018">3. Studi pendahuluan oleh Chen Jun et al pada total 30 pasien COVID-10 untuk membandingkan efikasi penggunaan hidroklorokuin 400 mg per hari selama 5 hari dengan pengobatan konvensional saja memperlihatkan bahwa pada hari ke 7 hasil swab tenggorok COVID-19 negatif pada 13 (86.7%) kasus dalam kelompok hidroklorokuin, dan 14 (93.3%) kasus pada kelompok kontrol ($P>0.05$). Lama	



PERDAFKI

PERHIMPUNAN DOKTER SPESIALIS FARMAKOLOGI KLINIK INDONESIA

Sekretariat : Departemen Farmakologi dan Terapeutik
Fakultas Kedokteran Univ. Indonesia

Jl. Salemba Raya No. 6 Jakarta Telp. (021) 31930481 Fax. (021) 3920947

Email : farmako_fkui@yahoo.com



No.	Obat	Profil Farmakologi	Penggunaan Pada COVID-19
		<p>perawatan, waktu mencapai suhu tubuh normal, juga tidak berbeda bermakna antara dua kelompok. Efek samping diare dan abnormalitas fungsi hati sebanding pada kelompok hidroksiklorokuin dan kontrol(26,7% vs 20%, $p>0.05$)</p> <p>4. Lebih dari 10 uji klinik hidroksiklorokuin sebagai terapi atau profilaksis COVID19 di seluruh dunia masih berlangsung hingga saat ini. Beberapa negara membuat rekomendasi penggunaan hidroksiklorokuin untuk COVID19 Berdasarkan hasil penelitian <i>in vitro</i> dan <i>preliminary (pre published)</i> yang telah ada .⁴</p> <p>Referensi</p> <ol style="list-style-type: none">1. Zhou D, Dai SM, Tong Q. COVID-19: a recommendation to examine the effect of hydroxychloroquine in preventing infection and progression. J Antimicrob Chemother. 1-4 (2020)2. Tanaka E, Taniguchi A, Urano W, Yamanaka H, Kamatani N. Pharmacogenetics of disease-modifying anti-rheumatic drugs. Practice & Research Clinical Rheumatology 2004;18(2):233-47.3. Vinetz JM. Chemotherapy of Malaria. In: Brunton LL, Danfan RH, Knollmann BJ, editors. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics 13th ed. New York: McGraw-Hill Company. 2018.p.976-834. Yao X, 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). International Journal of Antimicrobial Agents – In Press (2020).5. Gautret et al. (2020) Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. International Journal of AntimicrobialAgents – In Press 17 March 2020 – DOI : 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949	



PERDAFKI

PERHIMPUNAN DOKTER SPESIALIS FARMAKOLOGI KLINIK INDONESIA
Sekretariat : Departemen Farmakologi dan Terapeutik
Fakultas Kedokteran Univ. Indonesia
Jl. Salemba Raya No. 6 Jakarta Telp. (021) 31930481 Fax. (021) 3920947
Email : farmako_fkui@yahoo.com



No.	Obat	Profil Farmakologi	Penggunaan Pada COVID-19
		<p>6. CHEN Jun, LIU Danping, LIU Li, LIU Ping, XU Qingnian, XIA Lu , et al. A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with common coronavirus disease-19 (COVID-19). Journal of Zhejiang University. March 2020</p>	
4.	OSELTAMIVIR	<p>Osetamivir tersedia dalam bentuk osetamivir fosfat, suatu <i>prodrug</i> yang dimetabolisme oleh esterase saluran cerna dan hati menjadi bentuk aktifnya osetamivir karboksilat. Keamanan obat ini cukup baik, dan hanya tersedia dalam bentuk sediaan oral.¹ Osetamivir disetujui untuk pengobatan dan pencegahan influenza tipe A dan B.¹</p> <p>Mekanisme kerja Osetamivir menghambat enzim neuraminidase virus influenza yang berperan dalam melepaskan virus-virus baru hasil replikasi di dalam sel terinfeksi sehingga dapat menginfeksi sel-sel lain.¹</p> <p>Farmakokinetik Osetamivir mudah diserap setelah pemberian oral dan dikonversi oleh esterase hepatic dan plasma menjadi metabolit aktifnya osetamivir karboksilat.¹ Kadar Osetamivir di dalam cairan telinga tengah dan rongga sinus manusia setara dengan kadarnya dalam darah. Eliminasi osetamivir terutama melalui sekresi ginjal.¹</p> <p>Dosis Dosis yang diberikan untuk pengobatan influenza tipe A dan B adalah 2x75 mg selama 5 hari (dewasa) dan 2x3 mg/kg selama 5 hari (anak-anak). Osetamivir belum terbukti aman untuk ibu hamil (kategori C).^{1,2}</p> <p>Berbeda dengan virus influenza, virus corona tidak memerlukan neuraminidase untuk melepaskan diri dari sel inang. Setelah bereplikasi di dalam sel inang, virus corona membutuhkan bantuan protein E virus dan proses eksositosis untuk melepaskan diri.^{3,4} Pada bulan Januari 2020, ada laporan kasus di Cina mengenai pasien yang terinfeksi dengan</p>	<p>Rangkuman:</p> <ul style="list-style-type: none">- Efikasi penggunaan osetamivir pada pasien COVID-19 belum dapat disimpulkan, beberapa uji klinik masih berjalan.- Osetamivir adalah penghambat enzim neuraminidase virus, sehingga dapat menghambat pelepasan virus-virus baru hasil replikasi dari sel inangnya. SARS-Cov-2 tidak memiliki enzim neuraminidase, dengan demikian, ada kemungkinan penggunaan osetamivir sebagai anti virus pada COVID-19 tidak bermanfaat.



PERDAFKI

PERHIMPUNAN DOKTER SPESIALIS FARMAKOLOGI KLINIK INDONESIA

Sekretariat : Departemen Farmakologi dan Terapeutik
Fakultas Kedokteran Univ. Indonesia

Jl. Salemba Raya No. 6 Jakarta Telp. (021) 31930481 Fax. (021) 3920947

Email : farmako_fkui@yahoo.com



No.	Obat	Profil Farmakologi	Penggunaan Pada COVID-19
		<p>virus SARS-Cov2 (COVID-19) dan influenza A. Pada kasus tersebut oseltamivir diberikan untuk mengobati koinfeksi virus influenza tipe A, bukan spesifik untuk COVID-19.⁵</p> <p>Terdapat tiga penelitian yang masih berjalan mengenai peranan oseltamivir terhadap COVID-19.⁶⁻⁸</p> <p>Referensi:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Acosta PE. Antiviral Agents (Nonretroviral). In: Brunton LL, Danfan RH, Knollmann BJ, editors. Goodman & Gilman's the Pharmacological Basis of Therapeutics 13th ed. New York: McGraw-Hill Company. 2018.p.1105-16.2. Sur M, Baker MB. Oseltamivir. [Updated 2019 Oct 10]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539909/.3. Fehr AR and Perlman S. Coronaviruses: An Overview of Their Replication and Pathogenesis. Methods Mol Biol. 2015; 1282:1-23.4. Dou D, Revol R, Ostbye H, Wang H, Daniels R. Influenza A Virus Cell Entry, Replication, Virion Assembly and Movement. Front. Immunol. 2018. 9:1581.5. Wu X, Cai Y, Huang X, Yu X, Zhao L, Wang F, et.al. Co-infection with SARS-CoV-2 and Influenza A Virus in Patient with Pneumonia, China. Emerg Infect Dis. Jun 2020. (Cited in 21 March 2020).6. Ning Q and Han M. A Randomized, Open, Controlled Clinical Study to Evaluate the efficacy of ASC09 and Ritonavir for 2019-nCoV Pneumonia. Feb 2020. ClinicalTrial.gov:NCT04261270.7. Ning Q and Han M. A Prospective/retrospective, randomized controlled Clinical Study of Antiviral therapy in the 2019-nCoV Pneumonia. Feb 2020. ClinicalTrial.gov: NCT04255017.8. Kongsaedao S. Various Combination of Protease Inhibitors, Oseltamivir, favipiravir, and Chloroquin for treatment of COVID19: A Randomized control trial (THDMS-COVID19). March 2020. ClinicalTrial.gov: NCT04303299.	