



КЛУБ АНЕСТЕЗІОЛОГІВ

**ЗАСТОСУВАННЯ ХЛОРОХІНУ ТА  
ЙОГО ПОХІДНИХ В  
ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ  
ЛІКУВАННІ COVID-19**

ТЕТЯНА ЯЦЕНКО  
3.04.2020



## **Хлорохін проти COVID-19**

Наразі не існує специфічних методів терапії, затверджених ВООЗ чи Американським управлінням харчових продуктів та лікарських засобів (FDA), чи відповідними державними установами інших країн, для важкого гострого респіраторного синдрому, викликаного новим коронавірусом (SARS-CoV-2), вірусу, який викликає коронавірусну хворобу COVID-19. Кілька препаратів застосовуються під час клінічних випробувань та в рекомендаціях до експериментального лікування на основі активності *in vitro* (проти SARS-CoV-2 або супутніх вірусів) та обмеженого клінічного досвіду. Ефективність не встановлена для будь-якої медикаментозної терапії. Однією з груп препаратів, які фігурують в рекомендаціях є хлорохін та його похідні (гідроксихлорохін, хлорохін фосфат). Наразі, запущені клінічні дослідження щодо цих препаратів.

Кілька досліджень *in vitro* повідомляють про протівірусну активність хлорохіну (CQ) та гідроксихлорохіну (HCQ) проти SARS-CoV-2. Дані *in vivo*, хоча і перспективні, наразі обмежені одним дослідженням, проведеним зі значними обмеженнями. На основі слабких доказів, наявних на сьогодні, в інструкціях щодо лікування вже включено використання хлорохіну/гідроксихлорохіну для певних пацієнтів із COVID-19. Подальші дослідження повинні вирішити оптимальну дозу та тривалість лікування, а також вивчити побічні ефекти та довгострокові результати.

Вищий ризик виникнення побічних ефектів хлорохіну та його похідних при наявності порушення функції нирок та печінки, а також окремі повідомлення про ураження нирок та печінки, які викликають захворювання COVID-19.

Більше двадцяти клінічних випробувань *in vivo* вже зареєстровано для перевірки застосування хлорохіну, хлорохін-фосфату та гідроксихлорохіну для лікування COVID-19.

## Клінічний досвід

Емпіричні докази ефективності CQ / HCQ у COVID-19 наразі дуже обмежені. Про перші клінічні результати було повідомлено на брифінгу уряду Китаю в лютому 2020 року, який показав, що лікування понад 100 пацієнтів хлорохін фосфатом в Китаї призвело до значного покращення перебігу пневмонії та візуалізації легень, скорочення тривалості хвороби. Не повідомлялося про побічні події. Схоже, ці результати Gao et al. були результатом об'єднання даних із декількох триваючих випробувань із використанням різних конструкцій дослідження. Досі не опубліковано даних, що підтверджують ці результати.

17 березня 2020 року Gatret та колеги опублікували перші дані клінічного випробування у Франції. Дослідники провели відкрите не рандомізоване контрольоване дослідження з 36 пацієнтами з діагнозом SARS-CoV-2. Шість із цих пацієнтів протікали безсимптомно, у 22 - симптоми інфекції верхніх дихальних шляхів, у восьми - симптоми інфекції нижніх дихальних шляхів. У групу лікування було призначено двадцять пацієнтів, які отримували 200 мг HCQ три рази на день протягом десяти днів. Контрольна група отримала звичайний догляд. Шести пацієнтам групи лікування також був призначений азитроміцин для запобігання бактеріальній суперінфекції. Основним результатом випробування була перевезення SARS-CoV-2 на 6 день, випробувана за допомогою ПЛР РНК SARS-CoV-2 з назофарингеальних мазків. Результати показали, що у пацієнтів групи лікування було значно більше шансів на тест негативного вірусу на 6 день, ніж у пацієнтів контрольної групи (70% проти 12,5% у тих хто отримував лікування,  $p < 0,001$ ). Більше того, всі шість пацієнтів, які отримували комбінацію HCQ та азитроміцину, мали негативний результат на 6 день. Автори стверджують, що ця знахідка говорить про ефективність HCQ та потенційний синергетичний ефект від його комбінованого лікування азитроміцином. Однак, результати по 6 пацієнтах, що отримували хлорохін, автори з незрозумілих причин не наводять і не беруть до уваги в висновках, хоча чотирьом з них стало гірше або померли, а двоє з часом відмовились приймати препарат. Крім того, у науковій спільноті є питання щодо академічної доброчесності даного дослідження (головний редактор наукового видання, що опублікувало статтю через кілька днів після її подачі, є безпосереднім керівником лабораторії, в якій виконувалась робота). Тим не менш, це одне з небагатьох нині існуючих досліджень по ефективності хлорохіну при COVID-19.

Після багатообіцяючих результатів цих перших клінічних випробувань були опубліковані офіційні вказівки, що рекомендують лікування COVID-19 за допомогою CQ / HCQ. Національна комісія з охорони здоров'я КНР

опублікувала свою рекомендацію в середині лютого, запропонувавши лікувати пацієнтів з 500 мг фосфату хлорохіну (300 мг для CQ) двічі на день протягом максимум 10 днів. В Італії Національний інститут інфекційних хвороб імені Л. Спалланзані опублікував 17 березня свої рекомендації щодо лікування, які передбачали надання 400 мг HCQ на день або 500 мг CQ на день у поєднанні з іншим протівірусним засобом.

## Механізм дії

Антималарійні препарати хлорохін та його близькі структурні аналоги були розроблені насамперед для лікування малярії, оскільки вони ефективно пригнічують розвиток малярійного плазмодія в клітинах людини. Однак, ці препарати також підходять для лікування багатьох дерматологічних, імунологічних, ревматологічних та важких інфекційних захворювань, для яких вони використовуються в основному сьогодні, в тому числі для лікування COVID-19.

У ряді досліджень щодо ефективності хлорохіну та гідроксихлорохіну по відношенню до автоімунних і запальних процесів було показано, що вони мають різні імуномодуючі та імуносупресивні ефекти, і в даний час мають встановлену роль у лікуванні ревматичних захворювань, червоного вовчаку та шкірних захворювань, а також у лікуванні різних форм раку. Нещодавно було виявлено, що аналоги хлорохіну мають метаболічну, серцево-судинну, антитромботичну та протипухлинну дію.

Безперечно, ці препарати мають численні ефекти, пов'язані, зокрема, з їхньою здатністю накопичуватися в лізосомах та автофагосомах фагоцитарних клітин, а також впливають на експресію МНС класу II та презентацію антигену; впливають на продукцію протизапальних цитокінів (напр. фактор некрозу пухлин альфа (TNF $\alpha$ ) та інтерлейкін-1 (IL-1)); контроль над активацією Toll-like рцептора-9; генерацію реактивних форм кисню (ROS) лейкоцитами, тобто антиоксидантну активність. Дія цих препаратів на T-і B-клітини менш зрозуміла наразі, але може залежати від перерахованих вище ефектів. Антималарійні засоби також захищають від резорбції хрящів, опосередкованої викидом цитокінів. Ця та інші дії можуть лежати в основі потенційної користі від лікування хлорохіном та його аналогами.

Отже, хлорохін та його похідні інгібують викид цито- та хемокинів в процесі запалення, внаслідок чого зменшують ураження тканин в місці запалення, в тому числі під час інфекцій. Такий механізм є наразі єдиним однозначно доведеним в дослідженнях на людях, що отримують лікування від автоімунних захворювань, крім прямого антипротозойного ефекту.



### *Інгібуючі ефекти хлорохіну та його аналогів в тканинах*

Існують попередні *in vitro* докази здатності хлорохіну та гідроксихлорохіну інгібувати активність SARS-CoV-2. Кілька останніх досліджень (Yao та Liu) показали, що ефективна концентрація цих препаратів, що інгібує реплікацію вірусної РНК, нижча за їх цитотоксичну концентрацію. Також, показано, що гідроксихлорохін є менш токсичним, ніж вихідна речовина.

Також, є версія, що хлорохін та його похідні здатні впливати на рецептор для SARS-CoV2. Вважається, що вірус потрапляє в клітини шляхом зв'язування з мембранним ферментом клітин епітелію легень - ангіотензинперетворюючим ферментом 2 (ACE2). Вважається, що хлорохін може зменшити глікозилування ACE2, тим самим запобігаючи ефективному зв'язуванню коронавірусу з клітинами легень господаря.

Можливо, закислення лізосом під дією препарату також відіграє свою роль, оскільки деякі віруси потрапляють в клітини шляхом ендоцитозу і злиття утворених везикул з лізосомами. Теоретично, в результаті, вірус потрапляє в агресивне кисле середовище, і деградує.

Однак, наразі немає чіткого і однозначно підтвердженого механізму дії хлорохіну та його похідних на перебіг COVID-19 у людей, що обмежує їх застосування, наприклад як профілактичного засобу, оскільки не зрозуміло, чи ці речовини дійсно попереджають проникнення коронавірусу в тканини організму, чи інгібують його реплікацію, чи взагалі не мають антивірусного ефекту, а лише протекторний по відношенню до тканин легень під час розвитку ГРДС.

## Побічні ефекти хлорохіну

І СQ, і НСQ були в клінічному застосуванні протягом декількох десятиріч, тому їх профіль безпеки добре відомий. З побічних ефектів, повідомлялося про шлунково-кишкові розлади при прийомі. Можуть виникнути помутніння зору, нудота, блювота, спазми в животі, головний біль та діарея. Була описана ретинотоксичність при тривалому застосуванні СQ та НСQ, а також може бути пов'язана із перевищенням дози цих ліків. Повідомлялося про окремі випадки кардіоміопатії та порушення серцевого ритму, викликані лікуванням СQ.

ПРЕПАРАТ	Симтом	N	%
Хлорохін/ примахін	Нудота	16	32%
	Блювання	11	22%
Chloroquine/ primaquine	Діарея	12	24%
	Світлий стул	6	12%
	Гіркий смак в роті	20	40%
	Біль в суглобах	12	24%
Хлорохін Chloroquine	Розмитий зір (3 дні прийому)	27	54%
	Подразнення шкіри (3 дні)	11	22%
	Поколювання шкіри (3 дні)	11	22%
	Судоми (3 дні)	0	0%
	Парестезія (3 дні)	3	6%
	Безсоння (3 дні)	23	46%
Примахін Primaquine	Відсутність апетиту	12	24%
	Біль в мезо- та гіпогастрії	16	32%
	Холурія	22	44%
	Слабкість і втомлюваність	18	36%

### *Побічні ефекти антималярійних препаратів*

Крім того, можливі інші побічні ефекти, включаючи: відбілювання кольору волосся, випадання волосся, зміни психічного стану/настрою (наприклад, плутаність свідомості, зміни особистості, незвичні думки/поведінка, депресія), зміни слуху (наприклад, дзвін у вухах, втрата слуху), потемніння шкіри/тканин всередині рота, погіршення стану шкіри (наприклад, дерматит), ознаки серйозної інфекції (такі як висока температура, сильний озноб, подразнене горло), незвична втома, набряк ніг/щиколоток, задишка, бліді губи/нігті/шкіра, ознаки захворювання печінки (такі як сильний біль у животі, пожовтіння очей/шкіри, темна сеча), легкі синці/кровотечі, м'язова слабкість, небажані/неконтрольовані рухи (включаючи посмикування язика та обличчя). Хлорохін та його похідні рідко можуть викликати гіпоглікемію.

## Взаємодія з іншими лікарськими засобами та застосування під час інших захворювань

Клініка Мейо (<https://www.mayoclinic.org/drugs-supplements/chloroquine-oral-route/side-effects/drg-20062834?p=1>) рекомендує не суміщати або суміщати з обережністю хлорохін та його похідні з наступними препаратами, оскільки їх взаємодія може викликати небажані побічні ефекти:

Амісультрид	Тріоксид миш'яку	Дизопірамід	Гідрохінідин	Нафарелін
Авротіоглюкоза	Асенапін	Дофетилід	Гідроксихлорохін	Нілотиніб
Беприділ	Астемізол	Доласетрон	Гідроксизин	Норфлоксацин
Цизаприд	Азимілід	Домперидон	Ібутилід	Нортриптилін
Дронедарон	Азитроміцин	Донепезіл	Ілоперидон	Октреотид
Левометадил	Бретілій	Доксепін	Іміпрамін	Офлоксацин
Мезоридазин	Бупренорфін	Дроперидол	Інотузумаб	Ондансетрон
Пімосид	Бусерелін	Ефавіренц	Озогаміцин	Озімертиніб
Піперахін	Карбамазепін	Енкорafenіб	Ізофлуран	Паліперидон
Саквінавір	Серитиніб	Енфлюран	Ізрадіпін	Панобінонат
Спарфлоксацин	Хлоралгідрат	Энтректриніб	Івабрадин	Пасіреотид
Терфенадин	Хлорпромазин	Еритроміцин	Івосіданіб	Пазопаніб
Тіорідазин	Циметидин	Есциталопрам	Кетоконазол	Пентамідин
Ципразидон	Циталопрам	Фінголімод	Лапатиніб	Пімавансерин
Ацекаїнід	Кларитроміцин	Флекаїнід	Лефамулін	Пірменол
Агальсідаза	Клофазимін	Флуконазол	Ленватиніб	Пітолісант
Альфа	Кломіпрамін	Флуоксетин	Лейпролід	Піксантрон
Адмалін	Клозапін	Фоскарнет	Левовфлоксацин	Посаконазол
Альфузозин	Крізотиніб	Гатифлоксацин	Лідофлазин	Прадджмалін
Аміодарон	Дабрафеніб	Геміфлоксацин	Лофексидин	Пробукол
Амітриптилін	Дазатиніб	Гласдегіб	<b>Лопінавір</b>	Прокаїнамід
Амоксапін	Degarelix	Гонадорелін	Люмефантрин	Прохлорперазин
Анагрелід	Деламанід	Госерелін	Макіморелін	Прометазин
Апоморфін	Дезипрамін	Гранісетрон	Мефлохін	Пропафенон
Априлділ	Деслорелін	Галофантрин	Метадон	Протриптилін
Аріпіпразол	Дейтетрабеназин	Галоперидол	Метронідазол	Кветіапін
Аріпіпразол	Дібензепін	Халотан	Міфепристон	Хінідин
Лауроксил		Histrelin	Моксифлоксацин	Хінін

Вакцина проти сказу	Сипонімод	Сульфаметоксазол	Тореміфен	Вазопресин
Ранолазин	Фосфат натрію	Сульпірид	Тразодон	Вемурафеніб
Рибоцикліб	Фосфат натрію, двоосновний	Сультоприд	Триклабендазол	Вінфлюнін
Рисперидон	Фосфат натрію, одноосновний	Сунітиніб	Трифлуоперазин	Вориконазол
Сематілід	Соліфенацин	Такролімус	Триметоприм	Золмітриптан
Сертіндол	Сорафеніб	Тамоксифен	Триміпрамін	Зотепін
Сертралін	Соталол	Тедізаміл	Трипторелін	Цуклопентіксол
Севофлуран	Спіраміцин	Телітроміцин	Вандетаніб	
		Тетрабеназин	Варденафіл	

Наявність супутніх захворювань варто враховувати при використанні хлорохіну та його похідних, оскільки така комбінація може викликати небажані побічні ефекти, особливо:

- Алергія на 4-амінохінолінові сполуки (наприклад, гідроксихлорохін)
- Проблеми із зором (наприклад, зміни сітківки або зору), спричинені сполуками 4-амінохіноліну. Не слід застосовувати пацієнтам із цими станами.
- Захворювання крові або кісткового мозку
- Проблеми із зором (наприклад, дегенерація макули, ретинопатія)
- Проблеми зі слухом
- М'язова слабкість
- Порфірія
- Псоріаз
- Проблеми з шлунком або кишечником. Використовувати з обережністю. Можуть погіршити стан.
- Брадикардія
- Захворювання серця
- Проблеми із серцевим ритмом
- Гіпокаліємія некоректована
- Гіпомагnezіємія некоректована. Використовувати з обережністю. Можуть продовжити інтервал QT.
- Епілепсія. Можуть підвищити ризик судом.
- Дефіцит глюкозо-6-фосфатдегідрогенази (G6PD). Можуть спричинити гемолітичну анемію у пацієнтів із цим станом.
- Ниркові хвороби, в т.ч. ниркова недостатність



- Захворювання печінки. Використовувати з обережністю. Ефекти можуть бути посилені через повільне виведення хлорохіну з організму.
- Алкоголізм.

Крім того, слід зважати, що хлорохін та його похідні самі по собі можуть спровокувати гіпокаліємію, а також блокують калієві канали в клітинах серцевого м'язу і як наслідок можуть викликати ураження міокарду.

Хлорохіну слід уникати пацієнтам з порфірією. І CQ, і HCQ метаболізуються в печінці з нирковою екскрецією деяких метаболітів, отже, їх слід обережно призначати людям з печінковою або нирковою недостатністю.

У листі до редактора «Archives of Academic Emergency Medicine» Risambaf та співавтори висловлюють занепокоєння з приводу повідомлень про те, що COVID-19 спричинює порушення роботи печінки та нирок, що може збільшити ризик токсичності CQ / HCQ при використанні для лікування COVID-19.

Американська асоціація офтальмологів попереджає, що хлорохін та його похідні в дозах, що фігурують в більшості рекомендацій щодо лікування COVID-19 (суттєво більше 5 мг/кг маси тіла на добу, що значно перевищує рекомендовані дози для лікування наприклад ревматоїдного артриту чи малярії), може призводити до розвитку необоротної макулопатії і пацієнти мають бути повідомлені про це перед початком терапії (<https://www.aao.org/headline/alert-important-coronavirus-context?fbclid=IwAR2egX5LIVO9gSB8VQ0NGGu4fK8SC6GyXqyQVgJoQap5LMwIAx6ZF02PySo>)

## Література

Dong, L., Hu, S. and Gao, J., Discovering drugs to treat coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Drug Discoveries & Therapeutics*, 2020. 14(1), pp.58-60.

Gautret, P., et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 2020.p.105949.

Nicastri, E., Petrosillo, N., Ippolito, G., D'Offizi, G., Marchioni, L., Bartoli, T.A., Lepore, L., Mondì, A., Murachelli, S. and Antinori, A. National Institute for the Infectious Diseases "L. Spallanzani" IRCCS. Recommendations for COVID-19 Clinical Management. *Infectious Disease Reports*, 2020. 12(1).

Savarino, A., Boelaert, J.R., Cassone, A., Majori, G. and Cauda, R. Effects of chloroquine on viral infections: an old drug against today's diseases. *The Lancet infectious diseases.*, 2003, 3(11), pp.722-727.

Al-Bari MA. Chloroquine analogues in drug discovery: new directions of uses, mechanisms of actions and toxic manifestations from malaria to multifarious diseases. *J Antimicrob Chemother.* 2015;70(6):1608-21.

Devaux, C.A., Rolain, J.M., Colson, P. and Raoult, D., New insights on the antiviral effects of chloroquine against coronavirus: what to expect for COVID-19?. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 2020. p.105938.

Golden EB, Cho HY, Hofman FM, Louie SG, Schonthal AH, Chen TC. Quinoline-based antimalarial drugs: a novel class of autophagy inhibitors. *Neurosurg Focus.* 2015;38(3):E12.

Yao, X., Ye, F., Zhang, M., Cui, C., Huang, B., Niu, P., Liu, X., Zhao, L., Dong, E., Song, C. and Zhan, S. 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). *Clinical Infectious Diseases*, 2020.

Liu, J., Cao, R., Xu, M., Wang, X., Zhang, H., Hu, H., Li, Y., Hu, Z., Zhong, W. and Wang, M. Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro. *Cell Discovery*, 6(1), 2020, pp.1-4.

Srinivasa, A., Tosounidou, S. and Gordon, C. Increased incidence of gastrointestinal side effects in patients taking hydroxychloroquine: a brand-related issue?. *The Journal of rheumatology*, 2017, 44(3), pp.398-398.

Mavrikakis, M., Papazoglou, S., Sfrikakis, P.P., Vaiopoulos, G. and Rougas, K., Retinal toxicity in long term hydroxychloroquine treatment. *Annals of the rheumatic diseases*, 55(3), 1996. pp.187-189.

Easterbrook, M., The ocular safety of hydroxychloroquine. In *Seminars in arthritis and rheumatism*. 1993, October. Vol. 23, No. 2, pp. 62-67.

Browning, D.J. Hydroxychloroquine and chloroquine retinopathy: screening for drug toxicity. *American journal of ophthalmology*, 2002, 133(5), pp.649-656.

Cubero, G.I., Reguero, J.R. and Ortega, J.R. Restrictive cardiomyopathy caused by chloroquine. *Heart*, 69(5), 1993, pp.451-452.

Costedoat-Chalumeau, N., Hulot, J.S., Amoura, Z., Leroux, G., Lechat, P., Funck-Brentano, C. and Piette, J.C. Heart conduction disorders related to antimalarials toxicity: an analysis of electrocardiograms in 85 patients treated with hydroxychloroquine for connective tissue diseases. *Rheumatology*, 2007, 46(5), pp.808-810.

Wang, Y. and Zhu, L.Q. Pharmaceutical care recommendations for antiviral treatments in children with coronavirus disease 2019. *World Journal of Pediatrics*, 2020, pp.1-4.

Braga CB et al. Side Effects of Chloroquine and Primaquine and Symptom Reduction in Malaria Endemic Area (Mâncio Lima, Acre, Brazil). *Interdiscip Perspect Infect Dis*. 2015; 346853.

Smith T, Bushek J, Prosser T. COVID-19 Drug Therapy – Potential Options. *Clinical Drug Information | Clinical Solutions*. Elsevier. 2020.

Benavides-Haro DE, Sánchez-Chapula JA. Chloroquine blocks the background potassium current in guinea pig atrial myocytes. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 2000; 361(3):311-8.

Clemessy JL et al. Hypokalaemia related to acute chloroquine ingestion. *Lancet*. 1995. 30;346(8979):877-80.

Rismanbaf, A. and Zarei, S. Liver and Kidney Injuries in COVID-19 and Their Effects on Drug Therapy; a Letter to Editor. *Archives of Academic Emergency Medicine*, 2020, 8(1), p.17.