



Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo, Skupina za spremljanje novosti na področju zdravil in cepiv pri okužbi z virusom SARS CoV-2

Sporočilo št 9
29. 03. 2020

Kategorija: strokovna javnost

Skupina: klinična preskušanja

Naslov: Klorokin in hidroksiklorokin, znani učinkovini proti malariji, izkazujeta protivirusno delovanje pri okužbi z virusom SARS-CoV-2

Znanstvena osnova: Klorokin in hidroksiklorokin sta peroralno uporabni zdravilni učinkovini, ki ju že več kot petdeset let uporabljamo za zdravljenje malarije. Leta 1934 je klorokin sintetizirala farmacevtska družba Bayer, po drugi svetovni vojni pa so pripravili še derivat klorokina, hidroksiklorokin, ki je poleg osnovne indikacije kot antimalarik pridobil dovoljenje za promet tudi za zdravljenje revmatoidnega artritisa, generaliziranega lupus eritematozusa in porfirije. Hidroksiklorokin ima na N-etilni stranski verigi vezano še hidroksilno skupino. Varnostni profil obeh učinkovin je dobro poznan, saj ju kot antimalarika še vedno množično predpisujemo predvsem v profilaktične namene in je bilo doslej izdanih že nekaj milijard odmerkov obeh zdravil. Med neželenimi stranskimi učinki so najpogostejši diareja, slabost, glavobol, sprememba v dojetanju modre barve, redkeje pa lahko pride do retinopatije in prolongacije intervala QT, kar lahko vodi v ventrikularno aritmijo. Pri bistveno večjih odmerkih od predpisanih pa so evidentirali tudi smrtne primere zaradi nenadnega srčnega dogodka. Klorokin za profilakso malarije predpisujemo v odmerkih 500 mg klorokinijevega fosfata (kar ustreza 310 mg klorokina) enkrat tedensko. Hidroksiklorokinijev sulfat pa za zdravljenje kroničnih vnetnih stanj predpisujemo v dnevni odmerkih od 400 do 600 mg (300 do 460 mg hidroksiklorokina) skozi večmesečno, tudi večletno obdobje, in izkazuje v terapevtskih odmerkih nekoliko manj neželenih stranskih učinkov kot klorokin. Kontraindicirana sta pri napredovani kronični ledvični odpovedi (stopnja 4), bistveno povišanih jetrnih encimih, pri preobčutljivosti na učinkovini in pri

Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo, Skupina za spremljanje novosti na področju zdravil in cepiv pri okužbi z virusom SARS CoV-2

pomanjkanju encima glukoza-6-fosfat-dehidrogenaza, saj v tem primeru lahko obe zdravili povzročita obsežno hemolizo.

Tako klorokin kot tudi hidroksiklorokin delujeta tudi proti nekaterim virusom, ki imajo RNA-genom. Obe zdravilni učinkovini sta v pogojih *in vitro* izkazovali protivirusno aktivnost proti različnim vrstam koronavirusov: SARS-CoV (povzročitelj bolezni SARS), SARS-CoV-2 (povzročitelj bolezni COVID-19) in EMC/2012 (povzročitelj bolezni MERS). Protivirusni učinek je bolj izražen pri hidroksiklorokinu. Mehanizem protivirusnega delovanja je večnivojski. Kot bazi z ustreznimi porazdelitvenimi lastnostmi klorokin in hidroksiklorokin hitro povišata vrednost pH sicer kislega endosomskega okolja, ki omogoča vstop virusa od pritrditve na celično membrano preko internalizacije do končnega nalaganja v celične lizosome, kjer poteče zlitje membrane virusa z membrano lizosoma. Brez ustrezno nizkega pH, zlitje membran ni možno, zato naj bi obe učinkovini preprečevali internalizacijo virusa v celico. Zvišanje vrednosti pH v celičnih organelih tudi zmanjša možnost posttranslacijskih modifikacij v procesu nastanka celičnih receptorjev (ACE2), ki jih virus izkorišča za vstop v celico. Klorokin je tudi zaviralec UDP-N-acetilglukozamin-2-epimeraze, encima, ki je odgovoren za biosintezo sialične kisline na terminalnih delih glikoproteinskih celičnih receptorjev. Znano je, da je klorokin ionofor za cinkove ione (Zn^{2+}), ki v večji znotrajcelični koncentraciji močno zmanjšajo biosintezo virusne od RNA odvisne RNA-polimeraze (RdRP), a brez ionofora ne morejo preiti v celico. Dodatni doprinos pri kasnejšem razvoju bolezni COVID-19, ki vključuje nastanek večje količine provnetnih citokinov, kar povzroči generaliziran vnetni proces z vstopom eksudata v pljučne mešičke, je protivnetno delovanje klorokina in hidroksiklorokina preko zmanjšanja izražanja TNFalfa, IL-1 beta, IL-6 in zmanjšanjem aktivacije MAPK kinazne signalne poti.

Na osnovi obetavnih izsledkov na celičnem nivoju so predvsem na Kitajskem začeli z manjšimi kliničnimi raziskavami. Od konca januarja do sedaj poteka samo na Kitajskem kar 12 kliničnih raziskav, ki preiskujejo učinek klorokina oziroma hidroksiklorokina na čas trajanja in resnost simptomov pri bolezni COVID-19. V raziskave so vključeni bolniki v prvi fazi bolezni, ko se pokažejo prvi znaki (povišana telesna temperatura, suh kašelj, izcedek iz nosu (redkeje), glavobol oziroma bolečine v sklepih in mišicah). Preliminarni rezultati kažejo, da se s povprečnim odmerkom 500 mg klorokina oz. 400 mg hidroksiklorokina dnevno v obdobju 10-14 dni (odmerki se od raziskave do raziskave nekoliko razlikujejo) zmanjša titer virusa SARS-CoV-2 že v prvi fazi zdravljenja, zmanjša se čas trajanja bolezni in

Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo, Skupina za spremljanje novosti na področju zdravil in cepiv pri okužbi z virusom SARS CoV-2

jakost simptomov in bistveno se zmanjša nevarnost generalizirane pljučnice. Na osnovi preliminarnih rezultatov se je Ministrstvo za zdravje za provinco Guangdong odločilo, da uvedejo standardno zdravljenje s klorokinom (500 mg dnevno) za vse bolnike, ki kažejo prve znake bolezni COVID-19, v trajanju 10 dni. Trenutno v ZDA in EU poteka več kliničnih preizkušanj z vključitvijo klorokina in hidroksiklorokina, največji pa sta raziskavi "Solidarity" (vključeno že več kot 15 držav), ki jo vodi WHO, in evropska študija "Discovery" (7 EU držav), kjer poleg klorokina in hidroksiklorokina preizkušajo še remdesivir, kombinacijo ritonavir/lopinavir ter interferon alfa. V to raziskavo je vključenih 3700 bolnikov. Končano je tudi manjše klinično preizkušanje v Franciji pod vodstvom dr. Raoulta, ki je randomiziral tri skupine: v eni so bili bolniki, ki so dobivali hidroksiklorokin in azitromicin, v drugi bolniki, ki so dobivali le hidroksiklorokin, v tretji pa bolniki z običajnim simptomatskim zdravljenjem. Najhitreje in z najmanj zapleti so ozdraveli bolniki, ki so jemali kombinacijo hidroksiklorokina in azitromicina, nekoliko slabši, a še vedno ohrabrujoči pa so bili rezultati skupine bolnikov, ki so dobivali le hidroksiklorokin. Poudariti pa je treba, da je raziskava zajela le majhno skupino 36 bolnikov.

Mnenje: Klorokin in hidroksiklorokin sta obetavni zdravilni učinkovini za preprečevanje oziroma zdravljenje bolezni COVID-19, ki jo povzroča virus SARS-CoV-2, vendar je potrebno pridobiti dodatne rezultate kliničnih preizkušanj, ki trenutno potekajo v več državah. Z varnostnega vidika pa bo potrebno določiti optimalne odmerke, ki bodo izkazovali učinkovitost ob najmanj izraženih neželenih stranskih učinkih. (BŠ, TB, AM, ML)

Vir:

- 1. 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]. Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi. 2020 Mar 12;43(3):185-188.**
 - 2. Zhou D, Dai SM, Tong Q. COVID-19: a recommendation to examine the effect of hydroxychloroquine in preventing infection and progression. J Antimicrob Chemother. 2020 Mar 20. [Epub ahead of print]**
 - 3. Liu J, Cao R, Xu M, Wang X, Zhang H, Hu H, Li Y, Hu Z, Zhong W, Wang M. Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro. Cell Discov. 2020 Mar 18;6:16.**
 - 4. Cortegiani A, Ingoglia G, Ippolito M, Giarratano A, Einav S. A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19. J Crit Care. 2020 Mar 10.**
-

Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo, Skupina za spremljanje novosti na področju zdravil in cepiv pri okužbi z virusom SARS CoV-2

[Epub ahead of print]

5. Vincent MJ, Bergeron E, Benjannet S, Erickson BR, Rollin PE, Ksiazek TG, Seidah NG, Nichol ST. Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread. *Virology*. 2005 Aug 22;2:69.

6. Devaux CA, Rolain JM, Colson P, Raoult D. New insights on the antiviral effects of chloroquine against coronavirus: what to expect for COVID-19? *Int J Antimicrob Agents*. 2020 Mar 11:105938. [Epub ahead of print]

7. Gautret P 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 Mar 20:105949. [Epub ahead of print]
