

NĚCO MÁLO O CHLOROCHINU

STANISLAV RÁDL

Zentiva, U kabelovny 130, 102 37 Praha 10
stanislav.radl@zentiva.com

Došlo 31.3.20, přijato 23.4.20.

Klíčová slova: chlorochin, hydroxychlorochin, antimalarika, antibakteriální chinolony, covid-19

Obsah

1. Úvod
2. Malárie a antimalarika
3. Chlorochin a hydroxychlorochin
4. Antibakteriální chinolony
5. Chlorochin a hydroxychlorochin v léčbě onemocnění covid-19
6. Závěr

1. Úvod

V poslední době se v rámci hledání léčby koronavirové infekce covid-19 často zmiňuje několik léčiv původně vyvíjených pro jiné indikace. Hlavní pozornost je věnována experimentálnímu léčivu remdesiviru firmy Gilead, léku favipiraviru schválenému v Japonsku k léčbě závažných chřipkových epidemií a také léku chlorochinu používanému dlouhá léta k léčbě malárie. Zvláště příběh tohoto léčiva je velmi zajímavý a domnívám se, že by mohl zaujmout i čtenáře časopisu Chemické listy.

2. Malárie a antimalarika

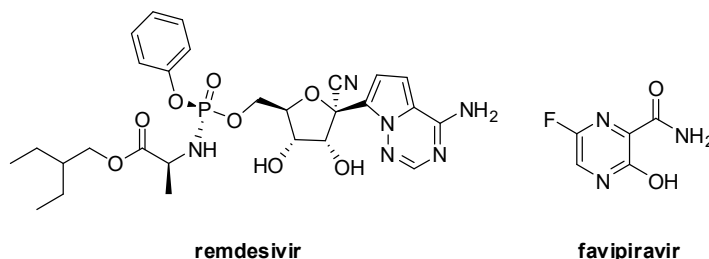
Asi každý ví, že malárie je závažné onemocnění způsobené *Plasmodiemi* a přenášené komáry rodu *Anopheles*,

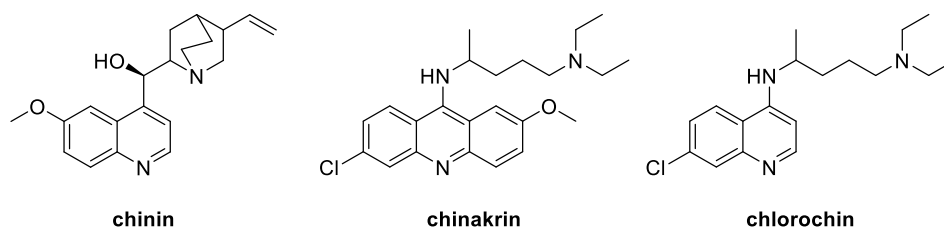
kteří historicky způsobilo hlavně v tropických oblastech úmrtí mnoha milionů lidí. Po objevení způsobu přenosu se boj s malárií soustředil jednak na likvidaci zmíněného přenašeče, jednak na hledání léčby. Přes značné pokroky se odhaduje roční počet obětí malárie na půl milionu.

Při likvidaci komárů se zvláště osvědčilo DDT a po jeho částečném zákazu došlo během několika let k náhlému nárůstu počtu nemocných malárií, a proto se v řadě afrických zemí DDT začalo opět omezeně používat.

Co se týká léčby malárie, dlouhou dobu byl jediným osvědčeným léčivem chinin, látka izolovaná z kůry chinovníku. Tato rostlina původem z Jižní Ameriky se právě kvůli využití chininu začala ve velkém pěstovat v Tichomoří, hlavně v Indonésii. Objevení náhrady za chinin se stalo důležité hlavně pro Německo v době 1. světové války, kdy mělo jen omezený přístup do jihoamerických zemí, které byly v té době hlavními pěstiteli chinovníku. Hlavně firma Bayer se intenzivně angažovala v tomto výzkumu a výsledkem byl objev účinných derivátů chinolinu a akridinu. Nejnadějnějším byl chinolinový derivát resochin poprvé syntetizovaný v roce 1934. Látka byla dokonce použita u několika psychiatrických pacientů po proběhnutí tzv. horečnaté léčby (viz níže). Další vývoj byl ale zastaven poté, co došlo k úmrtí psů, na nichž byla testována toxicita látky. Dále firma Bayer pokračovala ve vývoji akridinového derivátu chinakrinu.

Velkým problémem byl nedostatek chininu během 2. světové války hlavně pro USA, protože v počátku války všechny hlavní produkční oblasti v Tichomoří ovládli Japonci. Přitom se v té době stala malárie pro Američany velkým problémem. Známe je prohlášení generála McArthur¹ „*This will be a very long war, if for every division I have fighting the enemy, I must count on a second division in the hospital with malaria and a third division convalescing from this debilitating disease.*“ Důsledkem bylo založení projektu antimalarického výzkumu, který co do financování byl hned po projektu vývoje nukleárních zbraní Manhattan druhým nejnákladnějším². Výsledkem bylo objevení několika účinných antimalarik, včetně zcela nového typu antimalaricky účinných biguanidů. Z několika takto objevených derivátů chinolinu se ukázala nejvýhodnější látka, kterou Američané nazvali chlorochin, a která



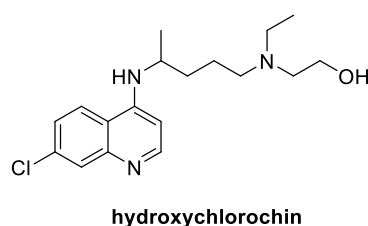


byla totožná s resochinem firmy Bayer. Jaké bylo jejich překvapení, když po válce v rámci projektu válečných reparací při prozkoumávání dokumentů firmy Bayer narazili na popisovanou vysokou toxicitu této látky. Po důkladném studiu ve skutečnosti chlorochin nejevil významnou akutní toxicitu a úmrtí laboratorních psů bylo zřejmě následkem infekce. Tak vlastně jen díky informačnímu embargu během války v USA testovali látku, která by pravděpodobně v mírových dobách byla v literatuře označena za toxickou^{3,4}.

Na tomto místě bych rád ještě zmínil méně známá fakta o využívání malárie v terapii⁵. Nemocní malárií trpí obvykle vysokými horečkami, což bylo jeden čas využíváno i terapeuticky. Za léčbu paralytické demence způsobené syfilis nakočkováním pacientů opičí malárií *Plasmodium knowlesi* dokonce dostal v roce 1927 rakouský lékař Julius Wagner-Jauregg Nobelovu cenu za lékařství. Princip takzvané horečnaté léčby spočíval v tom, že bakteriální původce syfilis *Treponema pallidum* nepřežil v těle pacienta vysokou teplotu. Vyléčení některých pacientů ale nelze plně vysvětlit jen potlačením infekce. Léčba vysokou horečkou dosaženou nakažením malárií byla testována také u jiných psychických poruch včetně schizofrenie a pro jejich uzdravení z nákazy malárií byl také ve 30. letech zkoušen u firmy Bayer chlorochin.

3. Chlorochin a hydroxychlorochin

Jak již bylo zmíněno, chlorochin se stal jedním z pilířů antimalarické léčby a přes značné pokroky stále zůstává její nedílnou součástí. Používá se jak k léčbě, tak preventivně před, během a po návštěvě oblasti, kde se malárie vyskytuje. Dalším schváleným použitím chlorochinu je léčba onemocnění způsobeného amébami, konkrétně extraintestinální amebiázy. Chlorochin samozřejmě není prostý vedlejších nežádoucích účinků, jejich seznam uváděný v příbalových informacích je rozsáhlý a zahrnuje kromě běžných vedlejších účinků jako je průjem, zvracení, bolesti svalů nebo žloutnutí kůže také závažnější efekty, například bušení srdce, bolesti na prsou, ztrátu vědomí,



psychiatrické komplikace a další. Předávkování pak může končit smrtí. Navíc je chlorochin znám svými interakcemi s řadou běžných léčiv.

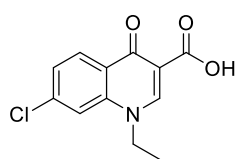
I když chlorochin má asymetrické centrum, používá se jako racemát ve formě solí, nejčastěji jako hydrochlorid nebo fosfát. Antimalarická účinnost obou enantiomerů se zdá být obdobná, oba enantiomery se liší vazbou na bílkoviny v krvi a také rychlostí metabolizace⁶. Jako fosfát je například vyráběn firmou Bayer pod názvem Resochin®.

Hydroxychlorochin byl objeven v roce 1946 jako méně toxický analog chlorochinu. Situace s vazbou na bílkoviny a metabolizací obou enantiomerů je obdobná jako u chlorochinu⁷. Používá se obvykle ve formě sulfátu opět jako racemát, např. u nás pod názvem Plaquenil® firmy Sanofi. Kromě použití popsanych pro chlorochin se hydroxychlorochin používá v léčbě autoimunních onemocnění jako je lupus erythematosus a revmatoidní artritida, ale také k léčbě některých typů fotodermatóz. I když je hydroxychlorochin méně toxický než chlorochin, není zdaleka prostý nežádoucích účinků. Nepříjemnou komplikací je například okulotoxicita, která u vyšších dávek může vést až k nevratné retinopatii. Život ohrožující pak mohou být komplikace u pacientů se srdečními chorobami.

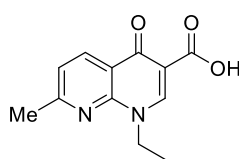
4. Antibakteriální chinolony

Chlorochin ovlivnil terapii invazních chorob nejen jako léčivo, ale také tím, že stál u objevení jedné z nejvýraznějších skupin moderních antibakteriálních léčiv – chinolonů⁴. Vše začalo u jednoho z výrobců chlorochinu firmy Sterling Drugs. V rámci vyhledávání nových antibakteriálních látek firma prováděla antibakteriální screening své sbírky látek a v roce 1960 zjistila u jedné z nečistot izolované z matečného louhu po krystalizaci chlorochinu významnou aktivitu proti některým gramnegativním bakteriím. V té době byla již známa řada léčiv s účinností proti grampozitivním bakteriím, oblast infekcí způsobených gramnegativními kmeny ale nebyla uspokojivě zvládnuta. Účinná látka byla identifikována jako 7-chlor-1-ethyl-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylová kyselina (I). Mechanismus vzniku této látky je podrobně diskutován v citované práci⁴.

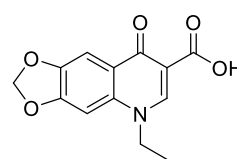
Modifikační struktury byla u firmy Sterling syntetizována omezená skupina zhruba 20 látek a z nich pak vybrána k dalšímu vývoji nalidixová kyselina, která byla v roce 1967 zavedena do terapie infekcí močových cest způsobených gramnegativními bakteriemi. V 70. letech minulého století pak byly postupně zaváděny výhodnější „me-too“ chinolony, oxolinová kyselina, cinoxacin, pipemidová



(I)



nalidixová kyselina



oxolinová kyselina

kyselina, rosoxacin (kapavka) a první fluor-obsahující flumechin (nyní veterinárium).

Přelom nastal v roce 1978 zavedením prvního širokospektrého fluorochinolonu norfloxacinu účinného proti gramnegativním i grampozitivním bakteriím. To vedlo samozřejmě k objevení řady dalších léčiv této skupiny s ještě širším spektrem účinku a s lepšími farmakokinetickými vlastnostmi^{4,8}. Nejvýznamnějšími a dosud široce používanými jsou ciprofloxacin, ofloxacin a později i jeho čistý enantiomer levofloxacin. I přes objevení řady nežádoucích účinků, které vedly ke stažení některých fluorochinolonů z trhu, patří tato skupina k významným léčivům bakteriálních onemocnění⁸.

5. Chlorochin a hydroxychlorochin v léčbě onemocnění covid-19

Jak bylo zmíněno, chlorochin a hydroxychlorochin se používají hlavně k léčbě a prevenci malárie a pro své mírné imunopresivní účinky jsou oba léky také užívány při léčbě některých autoimunitních onemocnění. Již v minulosti byla testována antivirová aktivita těchto léčiv a zvláště aktivita chlorochinu proti některým koronaviřům pravděpodobně vedla k tomu, že chlorochin a hydroxychlorochin se od počátku infekce covid-19 dostaly do centra pozornosti jako možná léčiva pro tuto chorobu. Protože jsou oba léky schváleny pro humánní použití, bylo by jejich užití k léčbě jak z regulatorního, tak etického pohledu přijatelnější, než urychlené zavedení nedostatečně prověřeného nového léčiva.

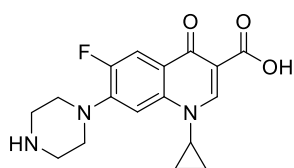
Chlorochin a hydroxychlorochin se v Jižní Koreji a v Číně osvědčily v experimentální léčbě covid-19. Z dosud získaných dat doporučují korejské instituce léčbu chlorochinem po dobu 10 dní dávkou 500 mg chlorochin fosfátu odpovídající zhruba 300 mg báze, v Číně doporučují stejnou dávku dvakrát denně, popřípadě upravené dávkování nejprve 500 mg dvakrát denně a poté 200 mg dvakrát denně. V obou případech se ale jedná o poměrně vysoké dávkování používané obdobně i v léčbě malárie,

kteří již může působit značné vedlejší účinky.

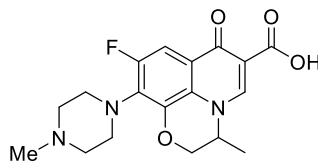
Kromě výsledků z terénu je často citována francouzská studie⁹ prokazující účinnost chlorochinu, hydroxychlorochinu a jeho kombinace s azithromycinem. Výsledky byly zvláště nadějně u kombinace hydroxychlorochinu s azithromycinem, kde po šesti dnech léčby byl PCR test negativní u všech pacientů. Bohužel studie zahrnovala celkem pouze 42 pacientů, přičemž 6 pacientů léčbu nedokončilo. Navíc studie trpí podle odborníků řadou nedostatků a lze ji chápat pouze jako výzvu k provedení skutečně kvalitní studie. Po reakci odborné veřejnosti o nedostatečnosti studie se objevil preprint stejné kolektivy popisující studii 80 pacientů léčených hydroxychlorochinem v kombinaci s azithromycinem, která dospěla k obdobným závěrům jako studie původní¹⁰. Bohužel ani ta však nebyla prostá nedostatků. Navíc se začínají na Internetu objevovat zprávy o určité nedůvěryhodnosti vedoucího skupiny prof. Raoula¹¹. Přesto se zdá, že většina studií s chlorochinem a hydrochlorochinem jak samotných, tak v kombinaci s azithromycinem, je úspěšná. Nepřímým potvrzením pak byla autorizace použití strategických zásob chlorochin fosfátu a hydroxychlorochin sulfátu v USA k léčbě pandemie covid-19 vydaná 28. 3. 2020 FDA.

Po Trumpově oznámení o tom, že se chlorochin osvědčil v léčbě covid-19, došlo k otravě manželského páru v USA, který použil přípravek na čištění akvárií¹². Chlorochin se totiž v akvaristice používá proti parazitickému žabrohlístovi. Jestli otravu způsobilo požití vysoké dávky, nebo nějaké další složky přípravku, nebylo publikováno.

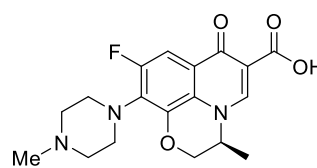
Ačkoli se chlorochin jako antimalarikum využívá již zhruba 80 let, dosud není zcela vyjasněn mechanismus jeho účinku, i když se zdá, že významný podíl na antimalarické aktivitě je dán inhibicí enzymu hem-polymerasy¹³. Co je ale zřejmé, je fakt, že protiviřová aktivita proti koronaviřům musí být založena na zcela jiném principu. Je prokázáno, že chlorochin působí jako ionofor pro zinečnaté kationty a tím zvyšuje o několik řádů množství Zn vstupujícího do buňky¹⁴. Přitom již v roce 2010 byl publikován článek¹⁵ popisující, že Zn^{2+} interferuje s virovou reproduk-



ciprofloxacin



ofloxacin



levofloxacin

cí SARS-CoV *in vitro* inhibicí enzymu RNA-dependentní RNA-polymerasy. Otázkou ovšem je, do jaké míry se tato data odrážejí na situaci *in vivo*. Pokud by se tento mechanismus uplatňoval v antivirovém účinku chlorochinu, bylo by vhodné studovat účinnost chlorochinu a hydroxychlorochinu s a bez přídavku Zn^{2+} . Další teorii o mechanismu účinku chlorochinu/hydroxychlorochinu je, že svým alkalickým charakterem inhibují pH-dependentní stupně virové replikace.

6. Závěr

Jak je zřejmé z názvu, nečiní si tento článek nároky na úplnost a byl míněn spíše jako připomenutí jednoho léčiva, které se výrazně zapsalo do dějin medicíně chemie. Také jsem chtěl ilustrovat, že často cesta k účinnému léčivu nemusí být úplně přímočará. Co se týká využití chlorochinu a hydroxychlorochinu v léčbě covid-19, v době psaní článku nebyla jeho užitečnost jednoznačně prokázána.

LITERATURA

1. Kelley P. W., v knize: *Military Preventive Medicine*, str. 14, Borden Institute, Washington 2003.
2. Wiselogle F. Y., v knize: *Survey of Antimalarial Drugs, 1941-1945*, str. 84. J. W. Edwards, Ann Arbor 1946.
3. Coatney G. R.: *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 12, 121 (1963).
4. Rádl S.: *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.* 329, 115 (1996).
5. Šedivec V.: *Česk. Slov. Psychiatr.* 101, 385 (2005).
6. Ducharme J., Farinotti R.: *Clin. Pharmacokinet.* 31, 257 (1996).
7. McLachlan M. C., Cutler D. J., Tett S. E.: *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 44, 481 (1993).
8. Pham Thu D. M., Ziora Z. M., Blaskovich M. A. T.: *MedChemComm* 10, 1719 (2019).
9. Gautret P. a 17 spoluautorů: *Int. J. Antimicrob. Agents* (2020), doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949 (v tisku od 17. 3. 2020).
10. Gautret P. a 27 spoluautorů: *Int. J. Antimicrob. Agents* (2020), <https://www.mediterranean-infection.com/wp-content/uploads/2020/03/COVID-IHU-2-1.pdf>, staženo 30. 3. 2020.
11. <https://blogs.sciencemag.org/pipeline/archives/2020/03/29/more-on-cloroquine-azithromycin-and-on-dr-raoult>, staženo 30. 3. 2020.
12. <https://theintercept.com/2020/03/24/trump-hyped-chloroquine-cure-covid-19-man-arizona-took-died/>, staženo 30. 3. 2020.
13. Slater A. F.: *Pharmacol. Ther.* 57, 203 (1993).
14. Xue J., Moyer A., Peng B., Wu J., Hannafon B. N., Ding W.-Q.: *PLoS One* 9(10) e109180; doi:10.1371/journal.pone.0109180.
15. Velthuis A. J. W., van den Worm S. H. E., Sims A. C., Baric R. S., Snijder E. J., van Hemert M. J.: *PLoS Pathogens* 6(11) e1001176, doi:10.1371/journal.ppat.1001176.
16. Colson P., Rolain J. M., Lagier J. C., Brouqui P., Raoult D.: *Int. J. Antimicrob. Agents* (2020), doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105932 (v tisku od 4. 3. 2020).

S. Rádl (*Zentiva, Prague*): A Note on Chloroquine

Chloroquine is a well-established antimalarial medication. This medicine and its analog hydroxychloroquine have appeared as an effective treatment of coronavirus Covid-19 infection. The article reviewed selected aspects of chloroquine in the history of medicinal chemistry, as well as some latest results.

Keywords: chlorochin, hydroxychlorochin, antimalarics, antibacterial chinolons, covid-19