

Primjena klorokina i hidroksiklorokina u suvremenoj terapiji

Zorc, Branka

Source / Izvornik: **Farmaceutski glasnik, 2021, 77, 465 - 478**

Journal article, Published version

Rad u časopisu, Objavljena verzija rada (izdavačev PDF)

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:163:393170>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-10**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



Primjena klorokina i hidroksiklorokina u suvremenoj terapiji

BRANKA ZORC

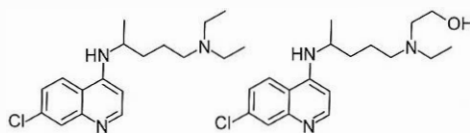
Sveučilište u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijski fakultet,
Ante Kovačića 1, 10 000 Zagreb

Uvod

Klorokin i hidroksiklorokin su lijekovi iz skupine 4-aminokinolina (slika 1.). Iako je od otkrića klorokina prošlo otprilike 90, a od sinteze hidroksiklorokina približno 70 godina, još uvijek se nalaze na listi esencijalnih lijekova Svjetske zdravstvene organizacije na kojoj su popisani najučinkovitiji i najsigurniji lijekovi nužni u svakom zdravstvenom sustavu (1).

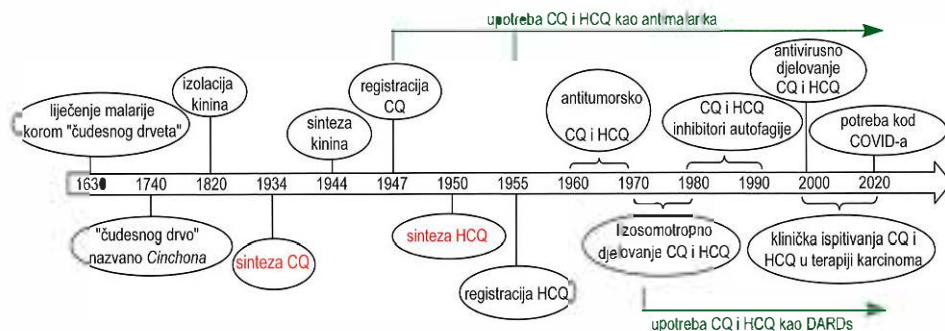
Oba lijeka imaju snažno antimalarijsko djelovanje pa se od registracije do danas upotrebljavaju u terapiji i prevenciji malarije (2). Naknadno je uočeno njihovo imunomodulatorno djelovanje pa se od sedamdesetih godina prošlog stoljeća primjenjuju kao anti-

reumatici koji mijenjaju tijek bolesti (*Disease-Modifying Antirheumatic Drugs*, DMARDs), prije svega u terapiji reumatoidnog artritisa i sistemskog eritemskog lupusa. Zadnjih dvadesetak godina dokazano je i antivirusno djelovanje klorokina i hidroksiklorokina (3, 4). Pojavom virusa SARS-CoV-2, uzročnika pandemije COVID-19 (*Coronavirus Disease*), antivirusna ispitivanja su se intenzivirala, što je dovelo do eksplozije publikacija o klorokinu i hidroksiklorokinu i do njihove kliničke primjene kod težih oblika bolesti, sami ili u kombinaciji s nekim antimikrobnim ili antivirusnim lijekom (5). Nadalje, sve više literaturnih izvora potvrđuje citostatsko djelovanje antimalarika iz skupine kinolina i artemizinina. Trenutno je u tijeku veliki broj kliničkih istraživanja u kojima se ispituje učinkovitost antimalarika u liječenju različitih vrsta malignih bolesti, najčešće u kombinaciji s poznatim antitumorskim lijekovima (6).



Slika 1. ► Strukturna formula klorokina i hidroksiklorokina.

Na slici 2. prikazan je hodogram najvažnijih otkrića vezanih za klorokin i hidroksiklorokin.



Slika 2. ► Hodogram najvažnijih otkrića vezanih za klorokin (CQ) i hidroksiklorokin (HCQ).

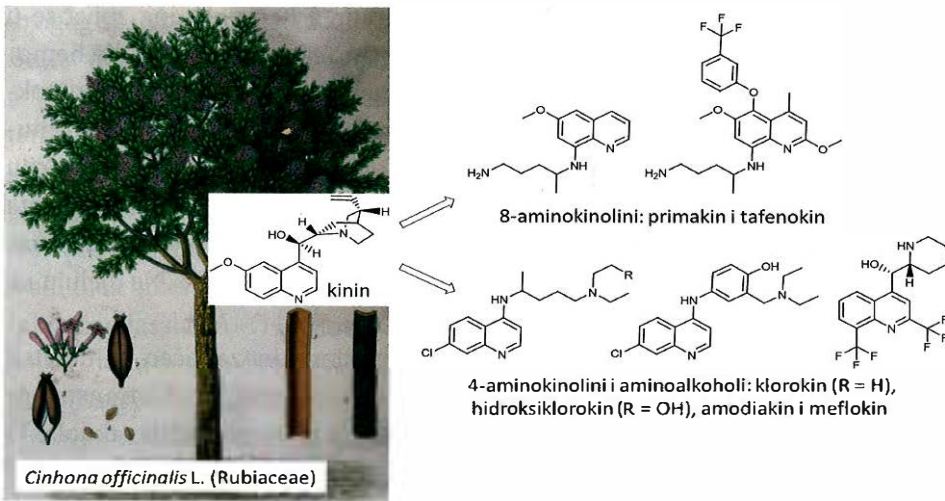
Otkriće klorokina i hidroksiklorokina

Klorokin je sintetizirao 1934. godine Johann Andersag radeći za tvrtku Bayer AG. U praksu je uveden tek 1947. godine, nakon opsežnih kliničkih ispitivanja koja je financirala američka vlada suočena s problemom malarije tijekom okupacije Kube, izgradnje Panamskog kanala i hidroelektrane na rijeci Tennessee te postavljanju vojnih baza u tropskim predjelima. Osim toga, u južnim državama SAD-a malarija još nije bila iskorijenjena. Hidroksiklorokin je sintetiziran kao manje toksičan derivat klorokina pedesetih godina prošlog stoljeća, a registriran je 1955. godine. Sintetizirali su ga Alexander R. Surrey i Henry F. Hammer za farmaceutsku tvrtku Sterling Drug.

Klorokin i hidroksiklorokin su se razvili iz kinina, alkaloida prisutnog u biljci *Chinchona officinalis* L. Rubiaceae (7). Ekstrakt kore kininovca koristio se u pučkoj medicini u Peruu, a od 1633. godine i u Europi za liječenje povišene tjelesne temperature i malarije. Nakon približno dvjesto godina iz ekstrakta kininovca izolirana je aktivna supstancija kinin, iz kojeg su se razvile tri podskupine antimalarika: 4-aminokinolini (klorokin, hidroksiklorokin, amodiakin), 8-aminokinolini (primakin i tafenokin) i aminoalkoholi (meflokin) (slika 3.).

Terapijska primjena klorokina i hidroksiklorokina

Glavna i osnovna primjena klorokina i hidroksiklorokina je u prevenciji i terapiji malarije. Osim kao antimalarici, koriste se u terapiji izvanintestinalne amebijaze, reumatoidnog artritisa, sistemskog eritemskog lupusa, porfirije cutanea tarda, Sjögrenovog sindroma, artritisa nakon borelioze te u terapiji antifosfolipidnog sindroma. U početku pandemije virusa SARS-CoV-2 s manje ili više uspjeha koristio se u terapiji COVID-19.



Slika 3. ► *Cinchona officinalis* L. (Rubiaceae), prvi antimalarik kinin i sintetski kinolinski antimalarici.

Malaria

Malaria je zarazna bolest s velikim morbiditetom i mortalitetom. Prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije od malarije je u 2017. godini oboljelo 219 milijuna osoba, a umrlo 435 000, dok su podaci za 2018. godinu dosta slični: 228 milijuna oboljelih, a 405 000 umrlih (8). Najugroženija su tropska i subtropska područja Afrike, Srednje i Južne Amerike i Oceanija.

Malariju uzrokuju protozoe iz roda *Plasmodium*: *P. vivax*, *P. malariae*, *P. ovale*, *P. falciparum*, *P. knowlesi*. Zajedničko obilježje svih vrsta je izmjena spolne i nespodne faze u životnom ciklusu, dva domadara (čovjek i komarac iz roda *Anopheles*) te razaranje eritrocita zbog ishrane hemoglobinom za vrijeme eritrocitne faze.

U terapiji malarije prvo se koristila kora kininovca, a zatim kinin, alkaloid iz kininovca odgovoran za antimalarijsko djelovanje. Prvi sintetski spoj protiv plazmodija, metilensko modrilo, uveo je u terapiju Ehrlich 1891. godine. Metilensko modrilo koristilo se za prevenciju i terapiju malarije do sredine 20. stoljeća (9). Zamijenili su ga klorokin i drugi kinolinski derivati razvijeni iz kinina (hidroksiklorokin, piperakin, meflokin, amodiakin), koji se koriste i danas, sami ili u kombinaciji s drugim lijekovima. Temelj suvremene terapije malarije čini kombinirana terapija na bazi artemizina (10). Klorokin i hidroksiklorokin djeluju na eritrocitnu (aseksualnu) fazu plazmodija. Nisu djelotvorni na gametocitnu i egzoeritrocitnu formu kao ni na hipnozoite koje stvaraju *P. vivax* i *P. ovale*. Unutar eritrocita plazmodij razgrađuje hemoglobin i koristi ga kao izvor

aminokiselina potrebnih za rast i razvoj. Razgradnja hemoglobina zbiva se u hranidbenim vakuolama plazmodija. Paraziti koriste samo proteinski dio hemoglobina, a topljivi i toksični hem uklanjaju polimerizacijom u netopljivi i netoksični hemozoin. Kao bazične supstancije, klorokin i hidroksiklorokin se akumuliraju u kiselim hranidbenim vakuolama plazmodija i inhibiraju polimerizaciju hema u hemozoin što dovodi do nagomilavanja slobodnog hema i smrti parazita (11). Osim toga, klorokin i hidroksiklorokin tvore s hemom vrlo toksični kompleks koji urokuje pucanje membrane lizosoma i autolizu stanice. Ne djeluju na uzročnike malarije koji ne tvore hemozoin.

Razvoj rezistentnih sojeva plazmodija na klorokin započeo je desetak godina nakon uvođenja klorokina u praksu, a temelji se na sintezi transmembranskih proteina kojim plazmodij izbacuje klorokin iz hranidbenih vakuola. Ti proteini se stvaraju pod djelovanjem mutiranog gena *PfCRT* (*P. falciparum Chloroquine Resistance Transporter*) ili *PfMDR1* (*P. falciparum Multidrug Resistance*). Neki lijekovi kao što su verapamil, klorfeniramin, gefitinib, imatinib, tarikvidar i zosukvidar vraćaju rezistentnim sojevima osjetljivost na klorokin. U područjima u kojima se razvila rezistencija, klorokin se zamjenjuje meflokinom, atovakvom ili derivatima artemizininina ili se kombinira s drugim lijekovima (12).

Amebijaza

Osim na plazmodij, klorokin i hidroksiklorokin imaju antiparazitski učinak i na druge protozoe, od kojih svakako treba spomenuti srdoboljnu amebu (*Entamoeba histolytica*). *E. histolytica* može biti u obliku trofozoita i cista (13). Trofozoiti prevladavaju u tekućoj, a ciste u formiranoj stolici. Trofozoiti se hvataju za epitelne stanice debelog crijeva i uništavaju ih, te mogu izazvati krvavo-sluzavu dizenteriju. Mogu se širiti krvotokom i uzrokovati nekrotizirajuće apscese jetre ili drugih organa. Amebijaza se prvo liječi metronidazolom ili tinidazolom, a zatim nekim drugim lijekom (jodokinolom, paromomicinom, diloksanid furoatom), uz rehidraciju tekućinom i elektrolitima i druge potporne mjere (higijena, izbjegavanje nekuhane hrane i potencijalno zagađene vode). Klorokin se koristi u terapiji ameboidnog abscesa jetre najčešće u kombinaciji s drugim amebicidima (14).

Reumatoidni artritis

Reumatoidni artritis je kronična upalna bolest vezivnog tkiva (15). Zahvaća prvenstveno hrskavicu i kosti, ali oštećuje i druge organe. Najviše se očituje na zglobovima, a dovodi do upale, ukrućenosti, otečenosti i gubitka funkcije zglobova. Stalni upalni proces postupno razara kolagen, glavni sastojak hrskavice i

drugog vezivnog tkiva. Nadalje, reumatoidni artritis uzrokuje anemiju i skleritis. Bolest nosi i visok rizik od pojave hematoloških tumora (16).

Reumatoidni artritis liječi se lijekovima i promjenom načina života. Cilj terapije je dugoročno smanjenje upalnog procesa, sprječavanje oštećenja kostiju i ligamenata zglobova, očuvanje pokretljivosti i sprječavanje invalidnosti. Terapija započinje nesteroidnim protuupalnim lijekovima. Ako nakon 4–6 tjedana izostane učinak, terapija se upotpunjuje antireumatskim lijekovima koji mijenjaju tijek bolesti (16). Najčešće se propisuju metotreksat, hidroksiklorokin, klorokin i sulfasalazin. Ti lijekovi su učinkovitiji od nesteroidnih protuupalnih lijekova i mogu dugoročno poboljšati stanje pacijenata. Kortikosteroidi kratkoročno poboljšavaju stanje, ali dugoročnom upotrebom mogu izgubiti na učinkovitosti i izazvati ozbiljne nuspojave. Nadalje, u terapiji reumatoidnog artritisa mogu se koristiti imunosupresivi i inhibitori faktora tumorske nekroze (TNFi) te drugi biološki lijekovi (17). Uz terapiju je potrebna redovita tjelovježba, opuštanje, kontrola tjelesne mase, zdrava ishrana te primjena toplih i hladnih terapijskih postupaka. Uz odgovarajuće zdravstvene mjere i izmjene životnog stila, oboljeli mogu imati dug i kvalitetan život.

Klorokin i hidroksiklorokin imaju imunomodulatorni učinak, preveniraju relaps bolesti i oštećenja organa, prije svega kostiju te produljuju životni vijek pacijenata. Koriste se sami ili u kombinaciji s metotreksatom ili sulfasalazinom (17). Hidroksiklorokin djeluje kumulativno pa se povoljni terapijski učinak očituje tek nakon nekoliko mjeseci.

Za imunomodulatorni učinak klorokina i hidroksiklorokina bitno je njihovo nakupljanje u lizosomima (18). Indirektno smanjuju produkciju antiinflamatornih citokina IL-1, IL-6 i TNF i inhibiraju neke signalne putove te interferiraju u procesu autofagije, ali točan mehanizam, odnos doze i djelovanja i minimalna doza potrebna za klinički učinak nisu sa sigurnošću utvrđeni.

Sistemska eritematska lupus

Lupus ili sistemski eritematski lupus (*systemic lupus erythematosus*, SLE) je kronična autoimuna bolest u kojoj organizam proizvodi protutijela protiv vlastitih stanica. Naziv bolesti dolazi od latinske riječi *lupus* (vuk) i grčke riječi *erythro* (ερυθρός, crven). Lupus karakteriziraju upala, bolovi i oštećenja brojnih organa, prije svega vezivnog tkiva, zglobova, mišića i glomerula bubrega. Simptomi lupusa su bolni i otečeni zglobovi, vrućica, gubitak kose, ulceracija u ustima, otečeni limfni čvorovi, glavobolja, prekomjerni umor, osjetljivost na sunce, ekcemi na koži (karakteristične crvene lezije po obrazima i bazi nosa) (19). SLE značajno povećava rizik kardiovaskularnih bolesti i skraćuje životni vijek. Nepoznate je

etiologije, a najvećim dijelom pogađa žensku populaciju (otprilike 90 %). Bolest se može kontrolirati i nadzirati odgovarajućim lijekovima i konzumiranjem namirnica bogatih kalijem (ako nije došlo do oštećenja bubrega), omega-3 masnim kiselinama, vitaminom D i beta-karotenima (20). Preporuča se i smanjenje tjelesne mase, konzumiranje velikih količina tekućine, izbjegavanje soli i izlaganja suncu te smanjenje fizičkih napora.

Terapija sistemskog eritemskog lupusa provodi se nesteroidnim protuupalnim lijekovima, kortikosteroidima i antimalaricima (hidrosiklorokin, klorokin). Uznapredovana bolest zahtjeva i primjenu citostatika/immunosupresiva: ciklofosamida, metotreksata i azatioprina (21). Godine 2011. odobren je i belimumab. Za jake bolove mogu se dati opioidni analgetici, a ako je bolest zahvatila unutarnje organe i intravenski imunoglobulini.

Porfirija cutanea tarda

Porfirije su zajednički naziv za bolesti u kojima nedostaju enzimi koji sudjeluju u biosintezi hema, što ima za posljedicu nakupljanje toksičnih prekursora (22). Porfirija cutanea tarda (*porphyria cutanea tarda*) je najčešća porfirija u kojoj je poremećena aktivnost uroporfirogen dekarboksilaze (23). U pojedinim organima, prije svega u jetri i koži nakupljaju se crveni pigmenti porfirini. U koži porfirini apsorbiraju energiju vidljivog spektra svjetlosti i uzrokuju oksidativna oštećenja (fragilnost, eroziju, rane). Ostale značajke te vrste porfirije su hipertrichoza, izlučivanje mokraće boje vina i povišena vrijednost urobilinogena u urinu. Zbog nakupljanja željeza u jetri može doći do razvoja fibroze, ciroze ili tumora jetre.

U terapiji porfirije cutanea tarda koriste se klorokin i hidrosiklorokin te flebotomija i kelacija željeza za smanjivanje opterećenja jetre željezom. Potrebno je izbjegavati alkohol, estrogene hormone, nikotin i izlaganje sunčevoj svjetlosti.

Sjögrenov sindrom

Sjögrenov sindrom je kronična autoimuna sustavna upalna bolest nepoznatog uzroka (24). Simptomi Sjögrenovog sindroma su suhoća ustiju, očiju, rodnice i drugih sluznica te kolagenoza slična reumatoidnom artritisu. Suhe oči su podražene i osjetljive na svjetlo. Smanjena salivacija otežava žvakanje i gutanje, pogoduje sekundarnoj kandidijazi, klimanju zubi i stvaranju kamenaca u slinovnim kanalima. Slabi osjet okusa i mirisa. Nadalje, može se javiti limfadenopatija, Raynaudov fenomen, glomerulonefritis, oštećenja plućnog parenhima i vaskulitis, koji ponekad zahvaća živčani sustav. Bolest je kronična, ponekad sa smrtnim ishodom zbog plućne infekcije ili zbog zatajenja bubrega.

Bolest se često javlja u bolesnika s drugim autoimunim bolestima. Utvrđene su i neke genetske povezanosti te veza između Sjögrenovog sindroma i nedostatka vitamina A i D (25).

Liječenje Sjögrenovog sindroma je simptomatsko. Ponekad je potrebno liječenje zahvaćenog vezivnog tkiva kortikosteroidima, ciklofosamidom, metotreksatom ili hidroksiklorokinom. Kseroftalmija se suzbija redovitim ukapavanjem umjetnih suza, suhoća kože i rodnice odgovarajućim lubrikansima, suhoća ustiju učestalim pijuckanjem, žvakaćim gumama bez šećera te ispiranjem ustiju umjetnom slinom s karboksimetilcelulozom. Važna je brižljiva oralna higijena uz redovite stomatološke provjere.

Lajmska bolest

Lajmska bolest (Lyme boreliozna ili erythema migrans) vrlo je raširena zoonoza koju uzrokuju spirohete iz roda *Borrelia* (26). Bolest najčešće prenose jelenski krpelji koji žive u vlažnim bjelogoričnim šumama. Tijekom boravka u prirodi treba se zaštititi odjećom i repelentima, a po povratku pregledati cijelo tijelo, a eventualnog krpelja odmah odstraniti (do prijenosa infekcije ne dolazi ako je zaraženi krpelj na koži prisutan kraće od 36 sati). U slučaju ugriza i pojave crvenila ili drugih simptoma treba odmah potražiti pomoć liječnika.

Prvi stadij bolesti karakterizira crvenilo koje se koncentrično širi oko područja ugriza krpelja, ponekad praćeno blagom boli, svrbežom ili pečenjem. Bacterije se mogu proširiti u kožu, mišiće, živčani sustav i srce pa se javljaju višestruki eritemi, bolovi u zglobovima i mišićima, kljenutost živaca, artritis, meningitis, encefalitis ili upala srčanog mišića. To je drugi stadij borelioze u kojem se još uvijek može terapijski reagirati. Ako se ne liječi, nekoliko mjeseci ili godina nakon početne infekcije javlja se treći stadij bolesti koji može zahvatiti sve dijelove tijela: može nastupiti artritis, trajno oštećenje motoričke ili osjetne funkcije donjih udova, bol u području kralježnice, upala mozga i moždanih ovojnica i psihijatrijski poremećaji.

U prvom i drugom stadiju bolesti daje se peroralno doksiciklin, a u trudnica, dojilja i djece mlađe od osam godina života amoksisicilin, cefuroksim aksetil ili azitromicin. U slučajevima simptomatske srčane bolesti, refraktornog artritisa, meningitisa ili encefalitisa intravenski se primjenjuju ceftriakson. U nekih bolesnika se i šest mjeseci poslije terapije može javiti postterapijski sindrom, kojeg karakteriziraju, bolovi, umor i poteškoće u razmišljanju. Za liječenje postlajmskog artritisa koristi se hidroksiklorokin i to zbog njegovog antibakterijskog djelovanja na spirohete i protuupalnog djelovanja (27).

Antifosfolipidni sindrom

Antifosfolipidni sindrom je autoimuna bolest u kojoj imunološki sustav stvara protutijela na jednu ili više tjelesnih bjelančevina (npr. β_2 -glikoprotein, protrombin, aneksin) (28). Ti se proteini normalno vežu na fosfolipide u staničnim membranama i štite ih od pretjeranih koagulacijskih poticaja. Protutijela potiskuju te zaštitne proteine, stvaraju prokoagulantne površine na endotelu i uzrokuju arterijske i venske tromboze ili stvaranje krvnih ugrušaka u trudnoći zbog kojih dolazi do spontanog pobačaja. Antifosfolipidni sindrom se može pojaviti u sklopu drugih autoimunih bolesti, u trudnoći i kod duljih imobilizacija. Pušenje, uzimanje oralnih kontraceptiva te visoke razine kolesterola i triglicerida u krvi mogu biti okidač za razvoj antifosfolipidnog sindroma. U preventivne i terapijske svrhe daju se antikoagulansi (heparin, varfarin i acetilsalicilna kiselina) i imunomodulatori (klorokin i hidroksiklorokin) (18, 28).

Kontraindikacije

Klorokin i hidroksiklorokin su kontraindicirani u osoba s dokazanom preosjetljivošću na 4-aminokinoline. Potreban je oprez ako se daju srčanim bolesnicima, dijabetičarima i osobama koje boluju od psorijaze. Osobe koje imaju manjak enzima glukoza-6-fosfat dehidrogenaza ne smiju uzimati kinolinske antimalarike zbog nastanka hemolitičke anemije (29).

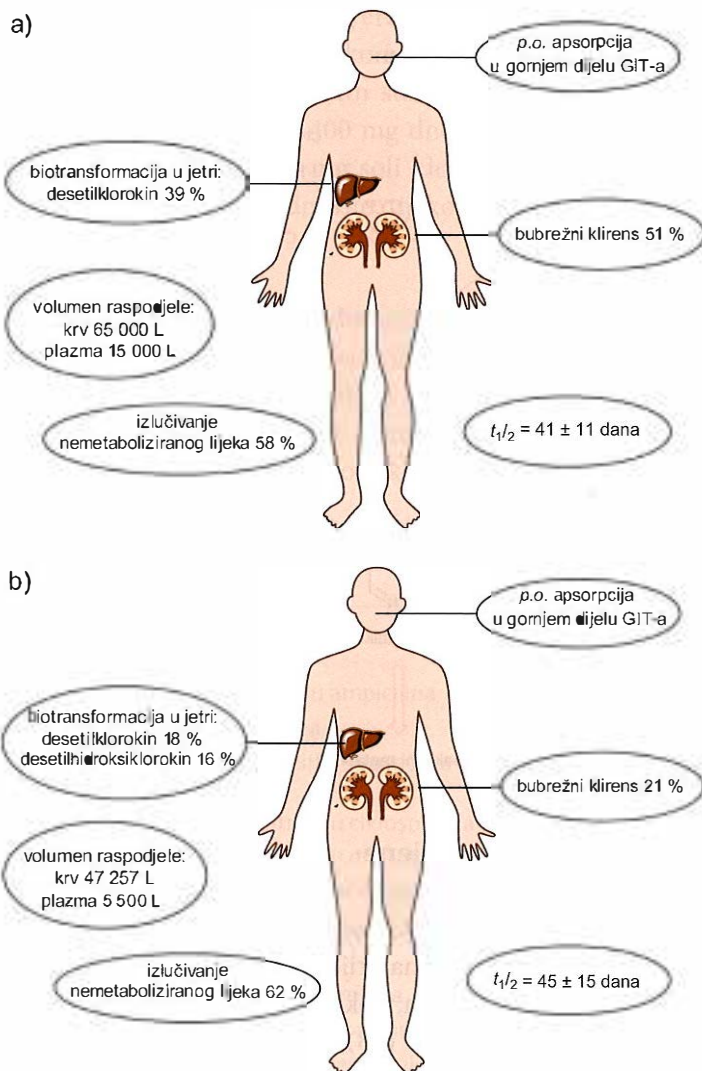
Nuspojave

Najčešće je terapija klorokinom i hidroksiklorokinom popraćena neuromuskularnim nuspojavama, gubitkom apetita, dijarejom, glavoboljom i osipom (30). Visoke doze ili dugotrajna terapija klorokinom (5 i više godina) može izazvati retinopatiju (31). Zbog toga se tijekom terapije preporuča redovita kontrola vida. Terapija hidroksiklorokinom nosi manji rizik retinopatije nego terapija klorokinom (18). Smatra se da klorokin i hidroksiklorokin nemaju štetne učinke na fetus, iako se retinotoksičnost ne može isključiti. Dozvoljena je njihova upotreba u trudnica, dojilja i djece (18).

Farmakokinetika

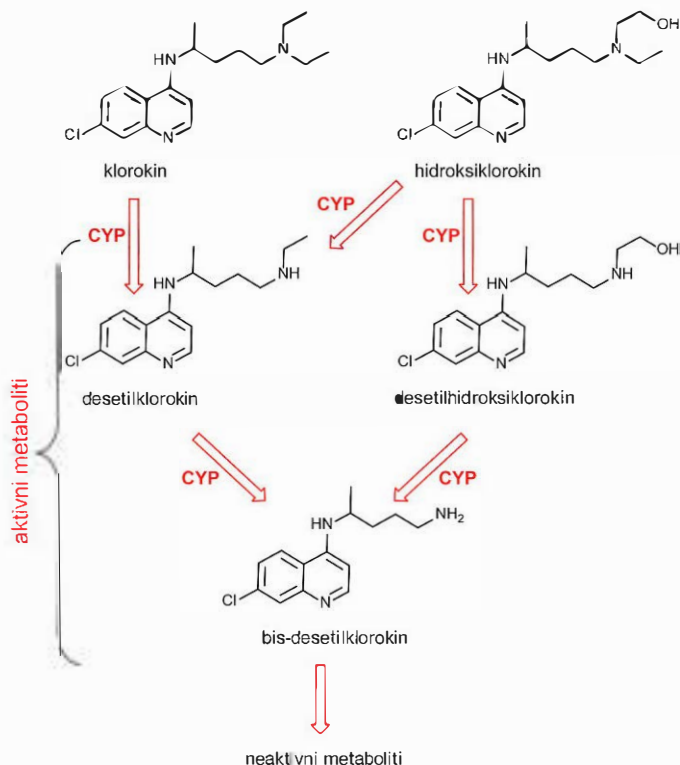
Klorokin se brzo i skoro potpuno apsorbira te distribuira po svim tjelesnim tkivima. Ima vrlo veliki volumen distribucije, a difundira i u adipozno tkivo. Oko 55 % lijeka veže se na proteine plazme. Polovina ili više od polovine lijeka izlučuje se urinom nepromijenjena, a ostatak uglavnom kao desetilklorokin. Zakiseljavanje urina povećava eliminaciju klorokina. Hidroksiklorokin ima sličnu farmakokinetiku kao klorokin. Osnovni farmakokinetički podaci za klorokin prikazani su na slici 4.a, a za hidroksiklorokin na slici 4.b.

Slika 4. ▶
ADME svojstva
a) klorokina i
b) hidroksiklorokina
(18).



Farmakokinetika hidroksiklorokina je enantioselektivna (32). Kada je pacijentima davan racemat hidroksiklorokina, koncentracija (–)-(R)-hidroksiklorokina bila je veća nego koncentracija (+)-(S)-enantiomera, iako je njihov omjer varirao. Ukupni i renalni klirens bio je veći za (+)-(S)-enantiomer.

Citokrom P450 metabolizira klorokin u desetilklorokin, a hidroksiklorokin u desetilhidroksiklorokin i desetilklorokin, koji daljnjom dealkilacijom daju još jedan aktivni metabolit, bis-desetilklorokin (18). Metaboličke reakcije kojima podliježu klorokin i hidroksiklorokin prikazane su na slici 5.



Slika 5. ◀ Metabolizam klorokina i hidroksiklorokina.

Doziranje i režim primjene

Doziranje i režim primjene ovise o vrsti bolesti i tjelesnoj masi pacijenta. U prevenciji malarije odrasli uzimaju 400 mg hidroksiklorokin sulfata istog dana u tjednu, najčešće dva tjedna prije, za vrijeme boravka i 8 tjedana nakon napuštanja endemičnog područja, dok je za djecu tjedna preventivna doza 5 mg soli po kilogramu tjelesne mase (33). Početna doza za terapiju malarije je 800 mg hidroksiklorokin sulfata (620 mg baze) odjednom, zatim 400 mg nakon 6–8 sati te po 400 mg sljedeća dva dana (34). Režim uzimanja klorokina je analogan režimu za hidroksiklorokin samo odrasli u preventivne svrhe uzimaju dozu od 500 mg klorokin fosfata, a djeca 5 mg baze po kilogramu tjelesne mase dva tjedna prije dolaska u rizično područje (35). U terapijske svrhe shema je sljedeća: prvi dan 1000 mg, nakon 6–8 sati 500 mg te sljedeća dva dana po 500 mg klorokin fosfata. Za radikalno liječenje malarije uzrokovane *P. vivax* i *P. malariae*, nužno je uz klorokin/hidroksiklorokin paralelno uzimati 8-aminokinolinski antimalarik (primakin ili tafenokin) (36).

Liječenje reumatoidnog artritisa, sistemskog eritemskog lupusa i Sjögrenovog sindroma zahtjeva drugačije doziranje. Tijekom prvih nekoliko tjedana ili mjeseci terapije daje se 400 mg hidroksiklorokin sulfata jednom ili dva puta dnevno. Nakon toga doza se smanjuje (200–400 mg dnevno) (36). U liječenju amebijaze prvi i drugi dan daje se po 1000 mg soli klorokina (600 mg baze) dnevno, a zatim 500 mg soli (300 mg baze) dnevno, tijekom 2 do 3 tjedna (35).

Interakcije

Neki lijekovi smanjuju apsorpciju klorokina i hidroksiklorokina ili smanjuju njihov učinak, dok klorokin i hidroksiklorokin povećavaju koncentraciju, pa time i učinak drugih lijekova. Važnije interakcije klorokina i hidroksiklorokina prikazane su u Tablici 2 (18, 30). Osim uz ove lijekove, oprez je potreban i uz istovremenu upotrebu aurotioglukoze i cimetidina, lijekova koji utječu na funkciju jetre.

Tablica 1. ► Interakcije klorokina i hidroksiklorokina s drugim lijekovima

Klorokin	
Lijek	Interakcija
Ampicilin	Klorokin snižava koncentraciju ampicilina
Antacidi (plus kaolin)	Smanjuju apsorpciju klorokina
Cimetidin	Inhibira metabolizam klorokina – povećava koncentraciju klorokina u plazmi
Ciklosporin	Klorokin povećava koncentraciju ciklosporina
Digitoksin	Klorokin povećava koncentraciju digitoksina
Meflokin	Povećani rizik od konvulzija
Hidroksiklorokin	
Lijek	Interakcija
Antacidi	Smanjuju apsorpciju hidroksiklorokina
Antiepileptici	Hidroksiklorokin smanjuje učinak antiepileptika
Ciklosporin	Hidroksiklorokin povećava koncentraciju ciklosporina
Digitoksin	Hidroksiklorokin povećava koncentraciju digitoksina
Inzulin	Hidroksiklorokin povećava hipoglikemijski učinak
Metoprolol	Hidroksiklorokin povećava koncentraciju metoprolola
Metotreksat	Hidroksiklorokin smanjuje bioraspoloživost metotreksata
Neostigmin	Smanjuje učinak hidroksiklorokina
Neuroleptici	Povećaju rizik ventrikularnih aritmija
Oralni antidiabetici	Hidroksiklorokin povećava hipoglikemijski učinak
Penicilamin	Hidroksiklorokin povećava koncentraciju penicilamina
Piridostigmin	Smanjuje učinak hidroksiklorokina
Tamoksifen	Povećava toksičnost hidroksiklorokina na oči

Registrirani lijekovi

Klorokin je registriran kao klorokin fosfat ili klorokin hidroklorid pod nazivima Chloroquine FNA[®], Resochin[®], Aralen[®], Dawaquin[®], Lariago[®], Avloclor[®] i Arechin[®] (u Hrvatskoj dostupan). Hidroksiklorokin je registriran pod nazivima Paquenil[®], Hydroquin[®], Axemal[®], Dolquine[®], Quensyl[®], Quinoric[®]. Ti lijekovi najčešće sadrže hidroksiklorokin sulfat.

9-10
2021

Versatile use of chloroquine and hydroxychloroquine in modern therapy

B. Zorc

Abstract Chloroquine and hydroxychloroquine are 4-aminoquinoline derivatives used for treatment of malaria for a very long period and drugs of choice for the present time as well. Although they are on the World Health Organization's List of Essential Medicines for many years, their mode of action is still a matter of debate. Various theories have been proposed and the most accepted is that they interact with the parasite's ability to digest haemoglobin. Chloroquine and hydroxychloroquine prevent hemozoin crystallization in digestive vacuoles, bind to heme and form a highly toxic complex, which disrupts membrane function.

Chloroquine and hydroxychloroquine are also disease-modifying antirheumatic drugs, introduced empirically for the treatment of several autoimmune diseases: rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, porphyria cutanea tarda, primary Sjögren syndrome, Lyme arthritis and antiphospholipid syndrome. With their immunomodulatory capacity they prevent disease flares and promote long-term survival. In addition, both drugs exert *in vitro* antiviral effects against a wide range of RNA-viruses. During COVID-19 pandemic, they were used in clinical trials and emergency use programs for the experimental treatment of this viral disease. Finally, numerous studies have identified antitumor activities of chloroquine, hydroxychloroquine and other antimalarial drugs.

1. https://en.wikipedia.org/wiki/WHO_Model_List_of_Essential_Medicines, datum pristupa: 20.3.2021.
2. Foye WO, Lemke TL, Williams DA. Principles of Medicinal Chemistry, 4th ed., A Wolters Kluwer Company, Philadelphia 1995.
3. Savarino A, Boelaert JR, Cassone A, Majori G, Cauda R. Effects of chloroquine on viral infections: an old drug against today's diseases? *Lancet Infect Dis.* 2003; 3:722–727.
4. Ornstein MH, Sperber K. The antiinflammatory and antiviral effects of hydroxychloroquine in two patients with acquired immunodeficiency syndrome and active inflammatory arthritis. *Arthritis Reum.* 1996; 39:157–161.
5. Arshad S, Kilgore P, Chaudhry ZS, Jacobsen G, Wang DD, Huitsing K, Brar I, Alangaden GJ, Ramesh MS, McKinnon JE, O'Neill W, Zervos M, Ford H. Treatment with hydroxychloroquine, azithromycin, and combination in patients hospitalized with COVID-19j. *Int Infec Dis.* 2020; 97:396–401.
6. ClinicalTrials.gov, <https://clinicaltrials.gov/ct2/home>, datum pristupa: 24.3.2021.
7. Krafts K, Hempelmann E, Skórska-Stania A. From methylene blue to chloroquine: a brief review of the development of an antimalarial therapy. *Parasitol Res.* 2012; 111:1–6.
8. Malaria. <https://www.who.int/malaria/en/>, datum pristupa: 23.3.2021.
9. Cowman AF, Healer J, Marapana D, Marsh K. Malaria: Biology and disease, *Cell* 2016; 167:610–624.
10. <https://en.wikipedia.org/wiki/Artemisinin>, datum pristupa: 23.3.2021.
11. Hempelmann E. Hemozoin biocrystallization in *Plasmodium falciparum* and the antimalarial activity of crystallization inhibitors. *Parasitol Res.* 2007; 100:671–676.
12. Deshpande S, Kuppast B. 4-Aminoquinolines: An overview of antimalarial chemotherapy. *Med Chem.* 2016; 6:1–11.
13. <http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-prirucnik/infektologija/crijevni-protzozi/amebijaza>, datum pristupa: 23.3.2021.
14. Medicine.medscape.com, Drugs & Diseases, Gastroenterology, Amebic liver/hepatic abscesses treatment & management, datum pristupa: 23.3.2021.
15. https://en.wikipedia.org/wiki/Rheumatoid_arthritis, datum pristupa: 23.3.2021.
16. <https://www.plivazdravlje.hr/bolest-clanak/bolest/54/Reumatoidni-artritis.html>, datum pristupa: 23.3.2021.
17. Singh JA, Saag KG, Bridges Jr. SI., Akl EA, Bannuru RR, Sullivan MC, Vaysbrot E, McNaughton C, Osani M, Shmerling RH, Curtis JR, Furst DE, Parks D, Kavanaugh A, O'Dell J, King C, Leong A, Matteson EL, Schousboe JT, Drevlow B, Ginsberg S, Grober J, St.Clair EW, Tindall E, Miller AS, McAlindon T. American college of rheumatology guideline for the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2015; 68:1–26.
18. Schrezenmeier E, Dörner T. Mechanisms of non-biologic antirheumatic drugs, *Nature reviews. Rheumatology* 2020; 16:155–166.
19. Rahman A, Isenberg DA. Review article: Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med.* 2008; 358:929–939.

20. Murthy G, Isenberg D. Effect of gender on clinical presentation in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology* 2013; 52:2108–2115.
21. Fernandes Moça Trevisani V, Castro AA, Ferreira Neves Neto J, Atallah AN. Cyclophosphamide versus methylprednisolone for treating neuropsychiatric involvement in systemic lupus erythematosus. *Cochrane Database of Systematic Reviews* (2013) CD002265.
22. <http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-prirucnik/endokrinologija/porfirije>, datum pristupa: 23.3.2021.
23. https://en.wikipedia.org/wiki/Porphyria_cutanea_tarda, datum pristupa: 23.3.2021.
24. <http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-prirucnik/bolesti-misica-kostiju-i-vezivnog-tkiva/autoimune-reumatske-bolesti/sjogrenov-sindrom>, datum pristupa: 23.3.2020.
25. Peri Y, Agmon-Levin N, Theodor E, Shoenfeld Y. Sjögren's syndrome, the old and the new. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2012; 26:105–117.
26. <https://www.plivazdravlje.hr/aktualno/clanak/31546/Lajmska-bolest.html>, datum pristupa: 23.3.2021.
27. Steere AC, Angelis SM. Therapy for Lyme arthritis: strategies for the treatment of antibiotic-refractory arthritis. *Arthritis Rheum.* 2006; 54:3079–3086.
28. <http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-prirucnik/hematologija-i-onkologija/tromboza/antifosfolipidni-sindrom>, datum pristupa: 23.3.2020.
29. Mohammad S, Clowse MEB, Eudy AM, Criscione-Schreiber LG. Examination of hydroxychloroquine use and hemolytic anemia in G6PDH-deficient patients. *Arthritis Care Res.* 2018; 70:481–485.
30. <https://www.drugs.com/monograph/hydroxychloroquine-sulfate.html>, datum pristupa: 23.3.2021.
31. Costedoat-Chalumeau N, Dunogué B, Leroux G, Morel N, Jallouli M, Le Guern V, Piette JC, Brézin AP, Melles RB, Marmor MF. A critical review of the effects of hydroxychloroquine and chloroquine on the eye. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2015; 49:317–326.
32. Tett SE, McLachlan AJ, Cutler DJ, Day RO. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of hydroxychloroquine enantiomers in patients with rheumatoid arthritis receiving multiple doses of racemate. *Chirality* 1994; 6:355–359.
33. Chloroquine Dosage, https://www.drugs.com/dosage/chloroquine.html#Usual_Adult_Dose_for_Malaria_Prophylaxis, datum pristupa: 18.3.2021.
34. Plaqueuil risk calculators, <https://www.eyedock.com/plaqueuil-calcs>, datum pristupa: 18.3.2021.
35. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/006002s0441bl.pdf, datum pristupa: 23.3.2021.
36. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2007/009768s0411bl.pdf, datum pristupa: 23.3.2021.

Primljeno 4. svibnja 2021.