

Верхневолжский медицинский журнал. 2024; 23(2): 36–39.
 Upper Volga Medical Journal. 2024; 23(2): 36–39.
 УДК 615.283.926.03:616.98:578.834.1(091)

ИСТОРИЯ ПРИМЕНЕНИЯ ПРОТИВОМАЛЯРИЙНЫХ ПРЕПАРАТОВ В ЛЕЧЕНИИ COVID-19: НЕОПРАВДАВШИЕСЯ ОЖИДАНИЯ

**Татьяна Евгеньевна Джулай, Елизавета Андреевна Ковзович,
 Галина Семеновна Джулай**

*Кафедра факультетской терапии
 ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России, г. Тверь, Россия*

Аннотация. Обзор литературы посвящен анализу предпосылок к использованию, механизма действия, эффективности и безопасности применения противомаларийных препаратов аминохинолинового ряда в качестве средств базисной терапии вируса SARS-CoV2 в первую волну пандемии COVID-19.

Ключевые слова: пандемия COVID-19, противомаларийные препараты, хлорохин, гидроксихлорохин, мефлохин, эффективность, побочные явления

Для цитирования: Джулай Т. Е., Ковзович Е. А., Джулай Г. С. История применения противомаларийных препаратов в лечении COVID-19: неоправдавшиеся ожидания. Верхневолжский медицинский журнал. 2024; 23(2): 36–39.

HISTORY OF ANTI-MALARIAL DRUGS IN THE TREATMENT OF COVID-19: FAILED EXPECTATIONS

T. E. Dzhulay, E. A. Kovzovich, G. S. Dzhulay

Tver State Medical University, Tver, Russia

Abstract. The literature review is devoted to the analysis of the prerequisites for the use, mechanism of action, effectiveness and safety of the use of anti-malarial drugs of the aminoquinoline series as basic therapy for the SARS-CoV2 virus in the first wave of the COVID-19 pandemic.

Keywords: COVID-19 pandemic, anti-malarial drugs, chloroquine, hydroxychloroquine, mefloquine, effectiveness, side effects

For citation: Dzhulay T. E., Kovzovich E. A., Dzhulay G. S. History of anti-malarial drugs in the treatment of COVID-19: failed expectations. Upper Volga Medical Journal. 2024; 23(2): 36–39.

Введение

Пандемия COVID-19 застала человечество врасплох как с точки зрения «массовости» случаев заболевания, так и с точки зрения готовности к адекватному лекарственному воздействию. В короткий отрезок времени медицинская наука и практика сделали гигантский шаг, двигаясь путем проб и ошибок, в направлении обобщения всех аспектов лекарственной терапии пациентов с COVID-19 [1-3].

Изучение этого опыта остается важным до настоящего времени, поскольку продолжающиеся мутации штамма SARS-CoV2 сохраняют напряженную эпидемиологическую ситуацию в разных странах мира, притом, что эффективность существующих вакцин в отношении новых штаммов неуклонно снижается. Следует отметить, что актуален поиск эффективных и безопасных этиотропных препаратов для лечения COVID-19, сбор и анализ пострегистрационных данных об уже применяющихся в клинической практике средствах.

Совершенно очевидно, что современная медицина не располагает достаточным разнообразием противовирусных препаратов. Неслучайно, применение противомаларийных препаратов аминохинолинового ряда в начале пандемии привлекло внимание как вариант возможной этиотропной терапии. Данные препараты были включены в список для прохождения клинических исследований. В США разрешили экстренное применение хлорохина и гидроксихлорохина, несмотря на ограниченные и противоречивые данные об их использовании у пациентов с COVID-19 [4].

Цель исследования: на основе анализа литературы изучить предпосылки использования, механизм действия, эффективность и безопасность применения противомаларийных препаратов аминохинолинового ряда как средств базисной терапии вируса SARS-CoV2 в первую волну пандемии COVID-19.

ряд проведенных в мире исследований доказал, что использование гидроксихлорохина и хлорохина не улучшает клинические исходы у пациентов с COVID-19 [12]. Это в первую очередь связано с влиянием на процессы возбудимости и проводимости в миокарде [17].

Важно заметить, что препараты 4-аминохинолиновой кислоты должны применяться с осторожностью при нарушении процессов проведения в миокарде и его гипертрофии. Они обладают кумулятивной активностью, но побочные эффекты могут проявляться относительно рано. Самым частым из них являются нарушения проводимости сердца (85 % пациентов, получавших данные препараты), желудочковая аритмия, развитие сердечной недостаточности. У пожилых пациентов могут возникать признаки пролонгации интервала QT, уменьшения почечной элиминации и снижения метаболизма в печени [18, 19].

С осторожностью нужно применять комбинацию хлорохина и гидроксихлорохина с препаратами, которые могут ингибировать фермент CYP3A4, с помощью которого они метаболизируются в печени (например, азитромицин, ритонавир и лопинавир) [8, 20]. Подобная комбинация может косвенно приводить к повышению уровня аминохинолиновых препаратов в плазме крови и, таким образом, повышать риск удлинения интервала QT [21–23]. Российские Клинические рекомендации предписывали мониторинг ЭКГ больных, получающих хлорохин/гидроксихлорохин с азитромицином.

Согласно данным J. Magagnoli et al. [24], не было обнаружено доказательств того, что применение гидроксихлорохина как с азитромицином, так и без него, снижало частоту потребности искусственной вентиляции легких у пациентов, госпитализированных с COVID-19 [5]. У пациентов, получавших только гидроксихлорохин, отмечалась высокая смертность. Эти результаты подчеркивают важность ожидания результатов проспективных, рандомизированных, контролируемых исследований, прежде чем широко применять эти препараты [20].

Что касается мефлохина, то его противовирусная активность установлена и в отношении SARS-CoV-2. Показано, что мефлохин блокирует цитопатический эффект коронавируса в культуре клеток и препятствует его репликации [25, 26].

В открытом рандомизированном многоцентровом сравнительном исследовании клинической эффективности препарата мефлохин с участием 98 пациентов с легким и среднетяжелым течением коронавирусной инфекции, получавших препарат 7-дневным курсом, была доказана эффективность исследуемого препарата мефлохин при лечении COVID-19. Сравнительно с хлорофином и гидроксихлорофином установлена меньшая частота регистрации побочных эффектов в виде повышения активности трансаминаз, колебаний артериального давления, головокружения и головной боли. Наблюдаемые нежелательные явления изначально были указаны в инструкции по медицинскому применению препарата, при этом большинство из них были характерны и для самого инфекционного процесса, вызванного SARS-CoV-2. При этом, по данным исследования, был зарегистрирован только один ле-

тальный случай, вызванный резким снижением насыщения крови кислородом [27].

Во временных рекомендациях по лечению COVID-19, выпущенных Минздравом РФ, применение гидроксихлорохина и хлорохина регламентировано вплоть до 11-й редакции, причем лечение этими препаратами было рекомендовано даже детям [28].

Уже в 2021 г. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) и Минздрав РФ в своих клинических рекомендациях официально отказались от использования гидроксихлорохина и хлорохина для лечения пациентов с COVID-19.

Заключение

На примере истории использования препаратов 4-аминохинолинового ряда в лечении пациентов с COVID-19 можно проследить реализацию принципа быстрого поиска эффективных этиотропных лекарственных средств и адаптации ранее известных курсов и схем терапии к новой клинической ситуации. Проведенный критический анализ особенностей использования препаратов этой группы в период пандемии коронавирусной инфекции продемонстрировал ряд значительных ограничений в связи с риском кардиотоксичности и роста числа летальных исходов, что послужило основанием для заключения ВОЗ о прекращении исследований по изучению эффективности и безопасности применения данных лекарственных препаратов.

Список источников

1. Колбин А.С. Ранняя оценка эффективности лекарственных средств при лечении больных с COVID-19. Инфекция и иммунитет. 2020; 10 (2): 277–286.
2. Uddin E., Islam R., Ashrafuzzaman, Bitu N.A., Hossain M.S., Islam A.N., Asraf A., Hossen F., Mohapatra R.K., Kudrat-E-Zahan M. Potential Drugs for the Treatment of COVID-19: Synthesis, Brief History and Application. *Curr Drug Res Rev.* 2021; 13(3): 184–202. doi: 10.2174/2589977513666210611155426
3. Hussain I., Hussain A., Alajmi M.F., Rehman M.T., Amir S. Impact of repurposed drugs on the symptomatic COVID-19 patients. *J Infect Public Health.* 2021; 14(1): 24–38. doi: 10.1016/j.jiph.2020.11.009
4. Salvi R., Patankar P. Emerging pharmacotherapies for COVID-19. *Biomed Pharmacother.* 2020; 128: 110267. doi: 10.1016/j.biopha.2020
5. Quiros Roldan E., Biasotto G., Magro P., Zanella I. The possible mechanisms of action of 4-aminoquinolines (chloroquine/hydroxychloroquine) against Sars-Cov-2 infection (COVID-19): A role for iron homeostasis? *Pharmacol Res.* 2020; 158: 104904. doi: 10.1016/j.phrs.2020.104904
6. Ferreira P.M.P., Sousa R.W.R., Ferreira J.R.O., Militro G.C.G., Bezerra D.P. Chloroquine and hydroxychloroquine in antitumor therapies based on autophagy-related mechanisms. *Pharmacol Res.* 2021; 168: 105582. doi: 10.1016/j.phrs.2021.105582
7. Nirk E.L., Reggiori F., Mauthe M. Hydroxychloroquine in rheumatic autoimmune disorders and beyond. *EMBO Mol Med.* 2020; 12(8): e12476. doi: 10.15252/emmm.202012476

8. Гасейнок О.В. Лекарственные взаимодействия и побочные эффекты совместного назначения хлорохина/гидроксихлорохина и азитромицина: к вопросу рациональной фармакотерапии пациентов с COVID-19 противомаларийными препаратами. Рациональная фармакотерапия в кардиологии, 2020; 16 (3): 481–486. doi: 10.20996/1819-6446-2020-06-08
9. Romano M.R., Raimondi R., Montericchio A., Allegri D. Hydroxychloroquine and ritonavir for COVID-19 infection: a possible synergic toxicity for retinal pigmented epithelium. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2020; 258(12): 2871. doi: 10.1007/s00417-020-04727-3
10. White N.J. Mefloquine. BMJ. 1994; 308(6924): 286–287. doi: 10.1136/bmj.308.6924.286
11. Kitagawa T., Matsumoto A., Terashima I., Uesono Y. Antimalarial Quinacrine and Chloroquine Lose Their Activity by Decreasing Cationic Amphiphilic Structure with a Slight Decrease in pH. J Med Chem. 2021; 64(7): 3885–3896. doi: 10.1021/acs.jmedchem.0c02056
12. Elavarasi A., Prasad M., Seth T., Sahoo R.K., Madan K., Nischal N., Soneja M., Sharma A., Maulik S.K., Shalimar, Garg P. Chloroquine and Hydroxychloroquine for the Treatment of COVID-19: a Systematic Review and Meta-analysis. J Gen Intern Med. 2020; 35(11): 3308–3314. doi: 10.1007/s11606-020-06146-w
13. Bajpai J., Pradhan A., Singh A., Kant S. Hydroxychloroquine and COVID-19 — A narrative review. Indian J Tuberc. 2020; 67(4S): S147–S154. doi: 10.1016/j.ijtb.2020.06.004
14. Martinez G.P., Zabaleta M.E., Di Giulio C., Charris J.E., Mijares M.R. The Role of Chloroquine and Hydroxychloroquine in Immune Regulation and Diseases. Curr Pharm Des. 2020; 26(35): 4467–4485. doi: 10.2174/1381612826666200707132920
15. Gautret P., Lagier J.C., Parola P., Hoang V.T., Meddeb L., Mailhe M., Doudier B., Courjon J., Giordanengo V., Vieira V.E., Tissot Dupont H., Honoré S., Colson P., Chabrière E., La Scola B., Rolain J.M., Brouqui P., Raoult D. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. Int J Antimicrob Agents. 2020; 56(1): 105949. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949
16. Cortegiani A., Ippolito M., Ingoglia G., Einav S. Chloroquine for COVID-19: rationale, facts, hopes. Crit Care. 2020; 24(1): 210. doi: 10.1186/s13054-020-02932-4
17. Ehrlich H., Elkbuli A. Cardiac arrhythmias in COVID-19 patients: A combination of viral comorbidities and pro-arrhythmic drug interactions. Am J Emerg Med. 2021; 48: 363–364. doi: 10.1016/j.ajem.2021.01.077
18. Okada J.I., Yoshinaga T., Washio T., Sawada K., Sugiura S., Hisada T. Chloroquine and hydroxychloroquine provoke arrhythmias at concentrations higher than those clinically used to treat COVID-19: A simulation study. Clin Transl Sci. 2021; 14(3): 1092–1100. doi: 10.1111/cts.12976
19. Bauman J.L., Tisdale J.E. Chloroquine and Hydroxychloroquine in the Era of SARS-CoV2: Caution on Their Cardiac Toxicity. Pharmacotherapy. 2020; 40(5): 387–388. doi: 10.1002/phar.2387
20. Abayomi A., Osibogun A., Ezechi O., Wright K., Ola B., Ojo O., Kuyinu Y., Zamba E., Abdur-Razzaq H., Erinoso O.A., Anya S.E. A multi-centre, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial of the efficacy and safety of chloroquine phosphate, hydroxychloroquine sulphate and lopinavir/ritonavir for the treatment of COVID-19 in Lagos State: study protocol for a randomized controlled trial. Trials. 2021; 22(1): 869. doi: 10.1186/s13063-021-05675-x
21. Fihn S.D., Perencevich E., Bradley S.M. Caution Needed on the Use of Chloroquine and Hydroxychloroquine for Coronavirus Disease 2019. JAMA Netw Open. 2020; 3(4): e209035. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.9035
22. Annangi S. Chloroquine and hydroxychloroquine for COVID-19: A word of caution. Respirology. 2020; 25(7): 683–684. doi: 10.1111/resp.13845
23. Rendic S., Guengerich F.P. Metabolism and Interactions of Chloroquine and Hydroxychloroquine with Human Cytochrome P450 Enzymes and Drug Transporters. Curr Drug Metab. 2020; 21(14): 1127–1135. doi: 10.2174/1389200221999201208211537
24. Magagnoli J., Narendran S., Pereira F., Cummings T.H., Hardin J.W., Sutton S.S., Ambati J. Outcomes of Hydroxychloroquine Usage in United States Veterans Hospitalized with COVID-19. Med. 2020; 1(1): 114–127.e3. doi: 10.1016/j.medj.2020.06.001
25. Shionoya K., Yamasaki M., Iwanami S., Ito Y., Fukushi S., Ohashi H., Saso W., Tanaka T., Aoki S., Kuramochi K., Iwami S., Takahashi Y., Suzuki T., Muramatsu M., Takeda M., Wakita T., Watashi K. Mefloquine, a Potent Anti-severe Acute Respiratory Syndrome-Related Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Drug as an Entry Inhibitor *in vitro*. Front Microbiol. 2021; 12: 651403. doi: 10.3389/fmicb.2021.651403
26. Отделенов В.А., Мирзаев К.Б., Дмитриев А.В., Поройков В.В., Сычев Д.А. Обоснованность применения мефлохина для лечения COVID-19. Качественная клиническая практика. 2020; S4: 103–105. doi: 10.37489/2588-0519-2020-S4-103-105
27. Филин К.Н., Гладких В.Д., Быков В.Н., Алехнович А.В. Клиническая оценка эффективности и безопасности противомаларийного препарата мефлохин в отношении инфекции, вызванной SARS-COV-2. Госпитальная медицина: наука и практика. 2021; 4 (3): 48–53. doi: 10.34852/GM3CVKG.2021.62.22.08
28. Старшинова А.А., Кушнарева Е.А., Малкова А.М., Довгалюк И.Ф., Кудлай Д.А. Новая коронавирусная инфекция: особенности клинического течения, возможности диагностики, лечения и профилактики инфекции у взрослых и детей. Вопросы современной педиатрии. 2020; 19 (2): 123–131. doi:10.15690/vsp.v19i2.2106

Джулай Татьяна Евгеньевна (контактное лицо) — к.м.н., доцент, доцент кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России; 170100, Тверь, ул. Советская, д. 4; tdzhulay@mail.ru

Поступила в редакцию / The article received 16.02.2024.