

Фармнадзор безопасности антималярийных препаратов 4-аминохинолинового ряда при ревматических болезнях и коронавирусной болезни (COVID-19)

Муравьев Ю.В.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия;

Муравьева Л.А.

Центральное поликлиническое отделение

МБУЗ «Химкинская центральная клиническая больница», Химки, Россия

Резюме. В статье обсуждается возможность развития синдрома удлинения интервала QT с возникновением мерцания-трепетания желудочков и внезапной сердечной смертностью, необычной для малярии и ревматических болезней неблагоприятной реакции (НР) ,индуцированной антималярийными препаратами 4-аминохинолинового ряда, хлорохином и гидрооксихлорохином во время лечения коронавирусной болезни (COVID-19),и возможность применения простой и безопасной меры предосторожности, позволяющей уменьшить риск возникновения этой НР.

Ключевые слова: антималярийные препараты 4-аминохинолинового ряда, хлорохин гидрооксихлорохин, коронавирусная болезнь (COVID-19), синдром удлинения интервала скорректированного QT.

DOI: 10.5281/zenodo.3768561

Длительное время для лечения малярии и таких ревматических болезней, как ревматоидный артрит (РА) и системная красная волчанка (СКВ) применяются два синтетических антималярийных препарата 4-аминохинолинового ряда, хлорохин (хингамин, делягил, резохин) и гидрооксихлорохин (плаквенил). Рекомендуются ревматологами суточные дозы гидрооксихлорохина не превышают 6,5 мг/кг, хлорохина 4 мг/кг [1]. Противопоказаны они больным неконтролируемой артериальной гипертензией, диабетической ретинопатией и в сочетании с препаратами имеющими сходство к меланину (фенотиазин, римфапидин). При этом подчеркивается, что до их назначения необходим офтальмологический контроль, который следует повторять каждые 3 месяца после начала лечения, поскольку наиболее опасными нежелательными реакциями (НР) этих препаратов считаются нарушения зрения [2,3]. В последних рекомендациях только указано, что при длительном применении гидрооксихлорохина, после исходного обследования, не рекомендуется контроль за показателями общего анализа крови, аспаратаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы и креатинина [4]. В Федеральном руководстве по использованию лекарственных средств в разделе «Ревматология» можно ознакомиться с перечнем НР гидрооксихлорохина, назначаемого при РА: редко сыпь, кожный зуд, диарея, ретинопатия, нейромиопатия [5]. Являясь при нейтральном pH слабыми основаниями обсуждаемые препараты, после перорального приема диффундируют к кислым вакуолям (эндосомам и липосомам) цитоплазмы макрофагов, где протонируются увеличивая pH среды, что блокирует процессинг и презентацию антигенов макрофагами, т.е. подавляет аутоиммунные реакции (pH-зависимый феномен) [1]. В свою очередь ингибируется активность pH-зависимых протеаз, вовлеченных в внутриклеточный процесс секреции белков, обладающих иммунологическими и не иммунологическими эффектами, включая

фактор некроза опухоли (ФНО)- α и интерлейкин (ИЛ)-6 [6]. Предполагается, что редукция этих секреторных протеинов способствует накоплению цитотоксической небелковой части гемоглобина, которая губительно влияет на *Plasmodium falciparum* и модулируя иммунные клетки, ослабляет воспалительный процесс [6]. Внезапно возникший в Китае в конце 2019 г тяжелый респираторный синдром коронавируса 2 (SARS-CoV-2), вызванный вирусом COVID-19, уже унесший жизнь нескольких десятков тысяч людей во всем мире вызвал необходимость максимально быстро идентифицировать безопасные и эффективные лекарственные препараты не только предупреждающие возникновение SARS-CoV-2, но и ослабляющие тяжесть респираторного синдрома [7,8]. Пока нет специфических лекарственных препаратов для профилактики и лечения COVID-19. В то же время обнаружено, что несколько новых (например, ремдесивир) и по новым показаниям (например, гидрооксихлорохин потенциально в сочетании с азитромицином) лекарственных препаратов подавляют *in vitro* рост SARS-CoV-2 [9,10]. В томительном ожидании более определенных доказательств, находящиеся на передовой борьбы с пандемией, врачи уже начали применение этих лекарственных препаратов "off label" с эпизодами успеха [11,12]. Считается, что как хлорохин, так и дигидрооксихлорохин действуют и на стадии проникновения и после проникновения SARS-CoV и SARS-CoV-2, влияя на эндосомальный pH, что уменьшает обусловленную ангиотензин превращающим ферментом 2 гликозилиацию рецепторов, необходимую для проникновения вируса [9,10,13]. Основываясь на полученных *in vitro* данных, предполагается, что гидрооксихлорохин, эффективнее чем хлорохин влияет на COVID-19, предупреждает инфицирование SARS-CoV-2, подавляя проникновение вируса (т.е. профилактику инфекции) и ослабляет цитокиновый шторм в случаях тяжелого COVID-19 (т.е. лечение активных последствий инфекции). Подающие

надежды *in vitro* данные [9,10] также, как эпизоды доказательств терапевтического успеха *in vivo* [11] способствовали обсуждению применения гидроксихлорохина как препарата первого ряда в лечении коронавирусной болезни (COVID-19). Считается, что в целом профиль безопасности хлорохина и дигидрооксихлорохина относительно благоприятен [1-5]. Однако кардиологи уже обращали внимание на возможность проаритмического действия антималярийных препаратов, механизм которого заключается в возникновении блокады калиевых каналов (I_{Kr}), удлиняющей интервал QT и вызывающей появление ранней постдеполяризации и ри-энтри. Вероятность такой HR резко увеличивается при комбинированной терапии препаратами, ингибирующим цитохром P-450, участвующем в метаболизме многих лекарственных препаратов (CYP3A4) [14]. Оба антималярийных препарата блокируют кодируемый hERG (the human Ether-à-go-go-Related Gene) ген KCNH2, участвующий в образовании субъединицы канала калиевых ионов белка Kv11.1, могущего вызывать фатальный синдром удлиненного интервала QT. Уже имеются сообщения о том, что хлорохин [9,14,15] и гидроксихлорохин [10,16] удлиняют интервал QT индуцируют мерцание-трепетание желудочков и внезапную сердечную смерть. Теоретически, учитывая неуклонный рост количества людей страдающих коронавирусной болезнью (COVID-19), значительная часть населения в мире может получать гидроксихлорохин как профилактический и лечебный лекарственный препарат первого ряда, включая 3 млн людей с врожденным синдромом удлинением интервала QT. Поэтому число обусловленных гидроксихлорохином случаев внезапной сердечной смерти может стремительно нарастать пока не будет учрежден алгоритм мониторинга интервала QT. Риск индуцированной лекарственными препаратами внезапной сердечной смерти может увеличиться, если

будут применяться комбинации препаратов, каждый из которых обладает собственным потенциалом влияния на удлинение интервала QT например, хлорохин/гидроксихлорохин и азитромицин [17,18]. В то же время применение такой простой и безопасной меры предосторожности, как стандартная ЭКГ с расчетом QT может уменьшить риск индуцированных лекарственными препаратами мерцания-трепетания желудочков и внезапной сердечной смерти. К сожалению, в контексте пандемии коронавирусной болезни COVID-19 получение данных об интервале QT по стандартной ЭКГ может быть затруднено, поскольку техника ЭКГ требует дополнительного персонального контакта с больным, особенно если возникнет необходимость в проведении серии ЭКГ, что увеличит нагрузку на ресурсы персонального защитного оснащения. В конечном счете это позволит идентифицировать больных с генетической предрасположенностью (врожденный синдром удлинения интервала QT, который присутствует у 1 из 2000 человек) и /или с наличием множества изменяемых и неизменяемых факторов риска угрожаемого внезапной сердечной смертью удлинением интервала QT (коррегированный QT(QTc) > 500 ms) и /или имеющих тенденцию развития чрезмерного изменения QTc (например, ΔQTc > 60 ms) в результате применения хлорохина или гидроксихлорохина [19].

Выводы.

Давно используемые для лечения малярии, РА, СКВ и считающиеся относительно безопасными гидроксихлорохин и хлорохин вызывают при коронавирусной болезни (COVID-19) чрезмерные изменения интервала QT с развитием мерцания-трепетания желудочков и внезапной сердечной смерти, что можно предотвратить или значительно уменьшить, сделав до и в процессе лечения стандартную ЭКГ, и оценив интервал QT.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Авторы не получали гонорар за исследование, лекции или гранты по теме исследования.

Литература:

1. Ревматология: национальное руководство / Под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2010. - 720 с. - ISBN 978-5-9704-1650-1.
2. Клинические рекомендации. Ревматология / Под ред. Е.Л. Насонова. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. - 288 с.
3. Ревматология: Клинические рекомендации / Под ред. акад. РАМН Е.Л. Насонова. - 2-е изд., испр. и доп. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. - 752 с.
4. Российские клинические рекомендации. Ревматология / под ред. Е.Л. Насонова. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. - 464 с.
5. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система) Выпуск XVII. - М.: Видокс, 2016. - 1045 с.
6. 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.
7. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395:497-506.
8. Shah A, Kashyap R, Tosh P, Sampathkumar P, O'Horo JC. Guide to understanding the 2019 novel coronavirus. *Mayo Clin Proc.* 2020.
9. Wang M, Cao R, Zhang L, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) *in vitro.* *Cell Res.* 2020;30:269-271.

10. Yao X, Ye F, Zhang M, et al. 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). *Clin Infect Dis*. 2020.
11. Gautret P, Lagier JC, Parola P, et al. Hydroxychloroquine and Azithromycin as a treatment of COVID-19: preliminary results of an open-label non-randomized clinical trial. *medRxiv*. 2020:2020.2003.2016.20037135.
12. Colson P, Rolain JM, Lagier JC, Brouqui P, Raoult D. Chloroquine and hydroxychloroquine as available weapons to fight COVID-19. *Int J Antimicrob Agents*. 2020:105932.
13. Vincent MJ, Bergeron E, Benjannet S, et al. Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread. *Virology*. 2005;2:69.
14. Traebert M, Dumotier B, Meister L, Hoffmann P, Dominguez-Estevéz M, Suter W. Inhibition of hERG K⁺ currents by antimalarial drugs in stably transfected HEK293 cells. *Eur J Pharmacol*. 2004;484:41-48.
15. Stas P, Faes D, Noyens P. Conduction disorder and QT prolongation secondary to long-term treatment with chloroquine. *Int J Cardiol*. 2008;127:e80-82.
16. Chen CY, Wang FL, Lin CC. Chronic hydroxychloroquine use associated with QT prolongation and refractory ventricular arrhythmia. *Clin Toxicol (Phila)*. 2006;44:173-175.
17. Giudicessi JR, Ackerman MJ. Azithromycin and risk of sudden cardiac death: guilty as charged or falsely accused? *Cleve Clin J Med*. 2013;80:539-544.
18. Arellano-Rodrigo E, Garcia A, Mont L, Roque M. Torsade de pointes and cardiorespiratory arrest induced by azithromycin in a patient with congenital long QT syndrome]. *Med Clin (Barc)*. 2001;117:118-119.
19. Giudicessi JR, Noseworthy PA, Friedman PA, Ackerman MJ. Urgent guidance for navigating and circumventing the QTc prolonging and torsadogenic potential of possible pharmacotherapies for COVID-19 [published online ahead of print March 25, 2020]. *Mayo Clin Proc*. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2020.03.024>.