

CHLOROCHINA U PACJENTÓW LECZONYCH Z POWODU ZABURZEŃ PSYCHICZNYCH

- BEZPIECZEŃSTWO STOSOWANIA, INTERAKCJE LEKOWE

str. 1

Leki przeciwmalaryczne, hydroksychlorochina i chlorochina, wymieniane są od pewnego czasu wśród środków łagodzących - prawdopodobnie - objawy zakażenia wirusem SARS-CoV-2.

Zdaniem wielu ekspertów wiedza na temat stosowania chlorochiny w leczeniu objawów zakażenia wirusem SARS-CoV-2 jest wciąż daleka od standardów medycyny opartej na faktach. Brak powszechnie dostępnych wyników badań klinicznych nie oznacza, że lek nie może być stosowany przez lekarzy specjalistów w wybranych sytuacjach, jest natomiast przesłanką do zachowania szczególnej ostrożności.

Pacjenci z zaburzeniami psychicznym są narażeni na zakażenie wirusem SARS-CoV-2 i mogą być kandydatami do terapii chlorochiną lub innymi lekami o potencjalnym działaniu przeciwwirusowym. W dokumencie zasygnalizowano wybrane cechy farmakologiczne chlorochiny, które mogą mieć znaczenie dla skuteczności i bezpieczeństwa farmakoterapii psychiatrycznej.

Zgodnie z intencją Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego opracowanie ma charakter naukowy i jest skierowane do przedstawicieli zawodów medycznych, w tym **przede wszystkim do lekarzy psychiatrów**. Opracowanie nie zawiera zaleceń stosowania lub niestosowania leku, ma charakter pomocniczy i nie powinno być używane, jako jedyne lub główne źródło informacji o leku. Osoby zainteresowane szczegółową wiedzą o chlorochinie lub innym leku dopuszczonym do obrotu w Polsce powinny sięgnąć po Charakterystykę Produktu Leczniczego, pełnotekstowe opracowania naukowe lub skontaktować się z działem medycznym producenta leku.

MECHANIZM DZIAŁANIA CHLOROCHINY:

- chlorochina jest lekiem przeciwmalarycznym, dla którego wykazano dodatkowe działanie immunomodulujące i przeciwzapalne
- postuluje się przeciwwirusowe działanie leku, w tym kontekście najczęściej rozważane są dawki 2 x 250 mg lub 2 x 500 mg na dobę podawane przez 7-10 dni; są to dawki dzienne (2 x 500 mg), które przekraczają dawki stosowane zwykle w terapii tocznia rumieniowego lub reumatoidalnego zapalenia stawów
- w kontekście leczenia chorób układu nerwowego, warto wspomnieć, że lek w badaniach podstawowych wykazywał:
 - działanie dopaminergiczne charakterystyczne dla środków psychostymulujących, a w praktyce prawdopodobnie przeciwstawne do działania neuroleptyków
 - działanie antagonistyczne wobec hamującego neuroprzekaźnika, GABA, w praktyce prawdopodobnie przeciwstawne do działania benzodiazepin i leków przeciwpadaczkowych
 - działanie cholinolityczne, tj. podobne do atropiny, skopolaminy

FARMAKOKINETYKA CHLOROCHINY:

- chlorochina dobrze wchłania się po podaniu doustnym, łatwo penetruje do tkanek, w tym do ośrodkowego układu nerwowego
- kumuluje się w tkankach i narządach, w tym w wątrobie, nerkach, sercu, siatkówce i skórze
- jest lekiem o długim okresie biologicznego półtrwania ocenianym na ok. 10 dni, ale sięgającym 60 dni u pacjentów z wolnym tempem metabolizmu leku w wątrobie
- jest częściowo metabolizowana przez izoenzymy 3A4/3A5, 2C8 i 2D6 cytochromu P-450; jest prawdopodobnie inhibitorem izoenzymu 2D6

CHLOROCHINA U PACJENTÓW LECZONYCH Z POWODU ZABURZEŃ PSYCHICZNYCH

- BEZPIECZEŃSTWO STOSOWANIA, INTERAKCJE LEKOWE

str. 2

DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE CHLOROCHINY, WYBRANE INTERAKCJE:

Ze względu na długi $T_{1/2}$ leku działania niepożądane mogą narastać w czasie i utrzymywać się po odstawieniu leku. Wśród istotnych działań niepożądanych chlorochiny wymienia się najczęściej:

- zaburzenia rytmu serca, zmiany w zapisie EKG, w tym arytmie komorowe i wydłużenie odcinka QT; ryzyko toksycznych interakcji z amiodaronem, prawdopodobnie także z innymi lekami wpływającymi na przewodnictwo w mięśniu sercowym
- hipoglikemia; nasilenie działania leków hipoglikemizujących
- zaburzenia funkcji nerek, zmiany absorpcji jonów Na^+
- hipokaliemia; spadek stężenia jonów K^+ sygnalizuje zatrucie lekiem, może być wyznacznikiem ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych
- bóle brzucha, nudności, biegunka
- świąd, parestezje, inne reakcje skórne, zaostrenie porfirii skórnej
- leukopenia, uszkodzenie szpiku
- wzrost miana enzymów wątrobowych, uszkodzenie wątroby

NEUROLOGIA:

- bóle głowy
- obniżenie progu drgawkowego, napady drgawek, pogorszenie przebiegu padaczki
- neuropatia, miopatia, nasilenie objawów miastenii
- dyskinezy
- świąd, zaburzenia czucia, parestezje
- dysgeusia, najczęściej uczucie gorzkiego smaku
- zawroty głowy, szumy uszne
- podwójne widzenie, zaburzenia ostrości wzroku,

zaburzenia rozpoznawania kolorów, nadwrażliwość na światło, inne zaburzenia widzenia; uszkodzenie siatkówki - przy przedłużonym podawaniu

- deficyty uwagi, zaburzenia pamięci, przejściowa niepamięć
- zaburzenia świadomości; śpiączka, depresja ośrodka oddechowego - przy zatruciu lekiem

PSYCHIATRIA – rzeczywista częstość działań niepożądanych u pacjentów ze współistniejącymi zaburzeniami psychicznymi trudna do oceny na podstawie dostępnych danych:

- pobudzenie, agresja, napady lęku
- bezsenność, nieprzyjemne marzenia sennie
- depresja, myśli samobójcze
- halucynacje, w tym cenestetyczne, kinestetyczne
- urojenia paranoidalne
- depersonalizacja, zaburzenia świadomości, majaczenie
- pogorszenie przebiegu zespołów maniakalnych i psychoz
- opisy kliniczne wskazują, że objawy mogą pojawić się nawet po pojedynczym lub kilkudniowym podawaniu chlorochiny i utrzymywać po odstawieniu leku
- nie potwierdzono wyraźnej zależności dawka-efekt

CHLOROCHINA + LEKI PSYCHOTROPOWE U PACJENTA Z OBJAWAMI INFЕКCJI:

- leki przeciwpsychotyczne - osłabienie efektu przeciwpsychotycznego, nasilenie niektórych objawów pozapiramidowych, np. dyskinez, akatyzi (?); na podstawie badań eksperymentalnych można ostrożnie wnioskować, że lek w dużych dawkach może wywierać ośrodkowe działanie dopaminergiczne podobne do środków psychostymulujących

CHLOROCHINA U PACJENTÓW LECZONYCH Z POWODU ZABURZEŃ PSYCHICZNYCH

- BEZPIECZEŃSTWO STOSOWANIA, INTERAKCJE LEKOWE

str. 3

- leki normotymiczne - osłabienie działania normotymicznego, uwaga na toksyczność tkankową, w tym hepatotoksyczność, leukopenię, zaburzenia jonowe
 - leki przeciwdepresyjne - osłabienie działania przeciwdepresyjnego, uwaga na ryzyko zmiany fazy, zaburzenia jonowe
 - hydroksyzyna - uwaga na ryzyko zaburzeń rytmu serca
 - diazepam wydaje się ograniczać toksyczność sercowo-naczyniową przy przedawkowaniu chlorochiny, jest stosowany w zatruciach chlorochiną
- Ponadto, należy ostrożnie założyć, że:
- chlorochina może zwiększać stężenie leków metabolizowanych w wątrobie przez izoenzym 2D6, np. duloksetyny, paroksetyny, bupropionu, aripirazolu, risperidonu
 - leki blokujące aktywność izoenzymów 2D6 i/lub 3A4 (np. fluoksetyna, paroksetyna, inne leki przeciwdepresyjne) mogą zwiększać stężenie chlorochiny.

Wybrane pozycje piśmiennictwa

(uwaga - dostępne opracowania naukowe nie pozwalają na odniesienie się do wielu aspektów stosowania chlorochiny u pacjentów z zaburzeniami psychicznymi)

Bhatia MS, Malik SC. Psychiatric complications of chloroquine. *Indian J Psychiatry*. 1994 Apr;36(2):85-7.

Bogaczewicz A, Sobow T, Bogaczewicz J, Bieńkowski P, Kowalski J, Wozniacka A. Chloroquine-induced subacute paranoid-like disorder as a complication of dermatological treatment. *Int J Dermatol*. 2016 Dec;55(12):1378-1380.

Bogaczewicz J, Sobów T, Bogaczewicz A, Robak E, Bieńkowski P, Sysa-Jedrzejowska A, Wozniacka A. Exacerbations of bipolar disorder triggered by chloroquine in systemic lupus erythematosus--a case report. *Lupus*. 2014 Feb;23(2):188-93.

Catchpool JF (1976). Antiprotozoal drugs. In Meyers et al. (Eds). *Review of medical pharmacology*. 5th Ed. pp. 605-633, Lange Medical Publications, Canada.

Frisk Holmberg M, Bergovist Y, Domeij-Nyberg B, Hellstrom L, Jansson F (1979). Chloroquine serum concentration and side effects: evidence for dose-dependent kinetics. *Clin Pharmacol Ther*. 25: 345-350.

Frisk Holmberg M, Bergovist Y, Englund U (1983). Chloroquine intoxication. *Br J Clin Pharmacol*. 15: 502-503.

Masimirembwa CM, Hasler JA, Johansson I. Inhibitory effects of antiparasitic drugs on cytochrome P450 2D6. *Eur J Clin Pharmacol*. 1995;48(1):35-8.

McChesney EW, Fasco MJ, Banks WF (1967) The metabolism of chloroquine in man during and after repeated oral dosage. *J Pharmacol Exp Ther*. 158: 323-331.

Nir I (1984) Antiprotozoal drugs. In Dukes (Eds) *Side Effects of Drugs Annual*, 8, pp 273-281. Elsevier Science Publishers BV.

Rajah A (1990) The use of diazepam in chloroquine poisoning. *Anaesthesia*, 45: 955-957.

Telgt DS, van der Ven AJ, Schimmer B, Droogleever-Forstyn HA, Sauerwein RW. Serious psychiatric symptoms after chloroquine treatment following experimental malaria infection. *Ann Pharmacother*. 2005 Mar;39(3):551-4.

Weniger H (1979) Review of side effects and toxicity of chloroquine. *Bull WHO*, 79: 906.

Windholz M, Budavari S, Blumetti RF, Otterbein ES (1983) *The Merck Index: an encyclopedia of chemicals, drugs, and biologicals*, 10th ed. Rahway, New Jersey, Merck & Co., Inc.