

ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของคลอโรควิน (chloroquine) ในการรักษาการติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 (COVID-19)

รศ.ดร.ภญ.วิลาสินี ธีระพานิช ชำโตะ

ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

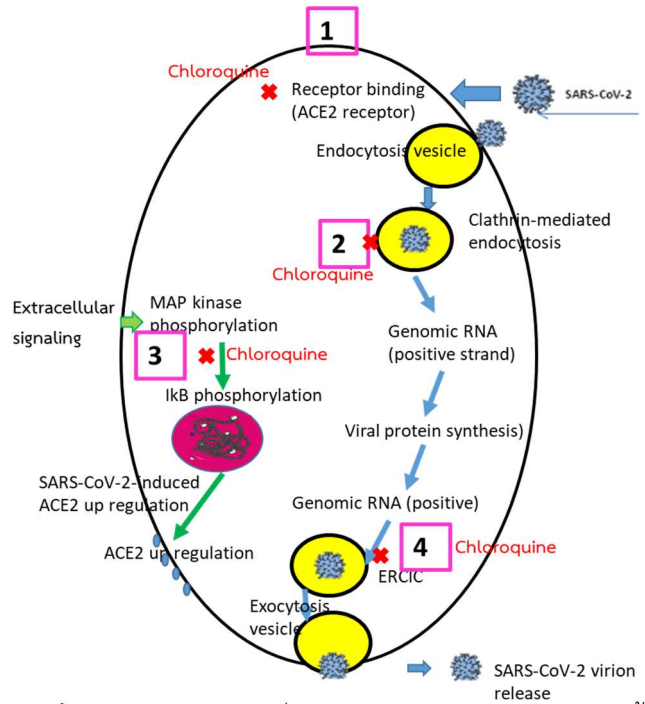
คลอโรควิน (chloroquine) เป็นยาในกลุ่ม 4-aminoquinolines สังเคราะห์จากสารควินิน (quinine) สกัดจากเปลือกต้นซิงโคนา (cinchona) ใช้รักษาและป้องกันโรคมาลาเรีย และมีฤทธิ์ต้านกระบวนการอักเสบ ใช้รักษาความผิดปกติจากโรคเกี่ยวกับระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย (autoimmune diseases) เช่น โรคเอสแอลอี (Systemic lupus erythematosus: SLE) โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ (rheumatoid arthritis) เป็นต้น นอกจากนี้ยังมีฤทธิ์กว้างในการฆ่าเชื้อหลายชนิด (broad-spectrum activity) ได้แก่ แบคทีเรีย รา และ ไวรัส อีกด้วย(1) ผลจากการศึกษาในเซลล์เพาะเลี้ยง Vero E6 พบว่า chloroquine มีฤทธิ์ฆ่าเชื้อไวรัสชนิด severe acute respiratory syndrome coronavirus 1 (SARS-CoV-1) โดยมีค่าความเข้มข้นในการยับยั้งเชื้อได้ร้อยละ 50 (half maximal inhibitory concentration: IC₅₀) เป็น 8.8 ± 1.2 μM (2) และมีผลการศึกษาในเซลล์เพาะเลี้ยงชนิด Vero E6 พบว่า hydroxychloroquine ซึ่งเป็นยาที่เป็นอนุพันธ์ของ chloroquine มีค่าความเข้มข้นของยาที่ส่งผลกระทบต่อเชื้อได้ร้อยละ 50 (half maximal effective concentration: EC₅₀) เป็น 0.72 μM ซึ่งมีประสิทธิภาพในการฆ่าเชื้อไวรัส SARS-CoV-2 ได้แรงมากกว่า chloroquine ที่มี EC₅₀ เป็น 5.47 μM (3) จากข้อมูลเหล่านี้ทำให้ chloroquine และ hydroxychloroquine เป็นกลุ่มยาอีกชนิดหนึ่ง ที่จัดว่าเป็นความหวังในการใช้รักษาการติดเชื้อไวรัส SARS-CoV-2 ที่ก่อให้เกิดโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 (COVID-19) ที่กำลังระบาดและทำให้ผู้ป่วยจำนวนมากเสียชีวิตอยู่ทั่วโลกในขณะนี้

ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา

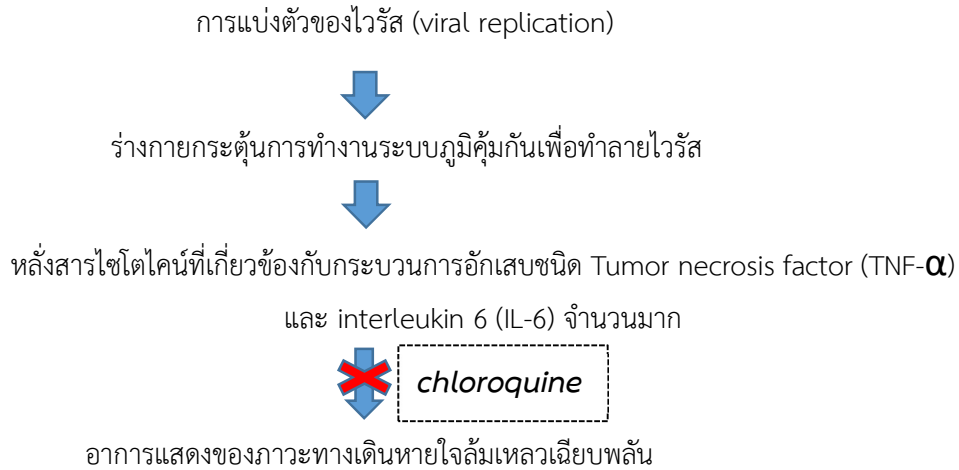
ขณะนี้ยังไม่ทราบแน่ชัดเกี่ยวกับฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของ chloroquine และยาที่เป็นอนุพันธ์ ในการยับยั้งเชื้อไวรัส SARS-CoV-2 แต่อาศัยข้อมูลจากผลการศึกษาในหลอดทดลองต่อเชื้อ SARS-CoV-1 ที่ผ่านมา (1,4) คาดว่ายาอาจจะมีฤทธิ์ต้านไวรัส SARS-CoV-2 จากหลายกลไก (รูปที่ 1) ได้แก่

1. รบกวนการเข้าสู่เซลล์เป้าหมาย โดยยามีผลยับยั้งกระบวนการไกลโคสุเลชัน (glycosylation) ซึ่งจำเป็นในการจับของเชื้อกับ ACE2 receptor บนผิวเซลล์ ซึ่งเป็นช่องทางของเชื้อในการเข้าสู่เซลล์ (ตำแหน่งที่ 1 รูปที่ 1)
2. ยับยั้งการสังเคราะห์กรดเซียลิก (sialic acids) ที่จำเป็นในการจับกับผิวเซลล์เป้าหมาย หรือในกรณีที่เชื้อสามารถจับกับผิวเซลล์และผ่านเข้าไปในเซลล์เป้าหมายแล้วนั้น chloroquine ซึ่งมีสมบัติเป็นด่าง อาจจะมีผลเปลี่ยนค่าความเป็นกรด (acidification) ภายในเอนโดโซม (endosomes) ซึ่งรบกวนกระบวนการนำเชื้อเข้ามาสู่ภายในเซลล์ (autophagosome) (ตำแหน่งที่ 2 รูปที่ 1)
3. ลดกระบวนการ mitogen-activated protein (MAP) kinase ที่อาจส่งผลยับยั้งเกี่ยวกับกระบวนการแบ่งตัวของเชื้อไวรัส (virus replication) (ตำแหน่งที่ 3 รูปที่ 1)
4. เปลี่ยนแปลงการเจริญเติบโตของโปรตีนที่จำเป็นในกระบวนการรวมตัวของไวรัสที่สร้างใหม่ (virion assembly) ดังแสดงในตำแหน่งที่ 4 รูปที่ 1

นอกจากนั้น chloroquine ยังมีฤทธิ์ต้านกระบวนการอักเสบโดยยับยั้งการสร้างสารไซโตไคน์ที่เกี่ยวข้องกับการอักเสบ (inflammatory cytokines) ชนิด tumor necrosis factor (TNF- α) และ interleukin 6 (IL-6) ที่เป็นผลจากร่างกายหลั่งออกมาจำนวนมากเพื่อกำจัดการโจมตีของไวรัส SARS-CoV-2 ซึ่งจัดว่าเป็นสิ่งแปลกปลอมของร่างกาย และ



รูปที่ 1 กลไกการออกฤทธิ์ของ chloroquine ในการกำจัดเชื้อไวรัส SARS-CoV-2 (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 1)



รูปที่ 2 สมมติฐานของ chloroquine ในการยับยั้งการหลังสารกระตุ้นการอักเสบที่ทำให้เกิดอาการแสดงของภาวะทางเดินหายใจล้มเหลวเฉียบพลันในผู้ป่วย COVID-19 (1,4)

ผลจากปฏิกิริยาตอบสนองที่รุนแรงของภูมิคุ้มกัน (cytokine storm) นี้เองก่อให้เกิดอาการแสดงของภาวะทางเดินหายใจล้มเหลวเฉียบพลันรุนแรง (acute respiratory distress syndrome) (**รูปที่ 2**) (1,4)

เภสัชจลนศาสตร์

Chloroquine ดูดซึมรวดเร็วและเกือบสมบูรณ์จากทางเดินอาหาร มีความเข้มข้นสูงสุดในพลาสมาภายใน 3 ชั่วโมง ค่าการกระจายยาสูง ประมาณ 200 - 800 ลิตร/กก. สามารถกระจายตัวเข้าสู่เนื้อเยื่อได้อย่างรวดเร็ว และถูกเปลี่ยนแปลงที่ตับโดยเอนไซม์ไซโตโครม พี 450 (cytochrome P450 enzymes: CYP450) ชนิด CYP2C8, CYP2D6 และ CYP3A4/5 เกิดเป็นสาร desethylchloroquine และ bisdesethylchloroquine มีค่าครึ่งชีวิต (half-life: $T_{1/2}$) ยาวประมาณ 20 - 60 วัน และถูกขับออกทางไต (5)

อาการไม่พึงประสงค์

chloroquine จัดว่าเป็นยาที่มีดัชนีการรักษาแคบ (narrow therapeutic index) มีอาการไม่พึงประสงค์สูง การใช้ยาเกินขนาดอาจทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิตจากภาวะความดันโลหิตต่ำ และระบบการหายใจล้มเหลวได้ ขณะที่ hydroxychloroquine ซึ่งมีรายงานว่าเกิดความเป็นพิษและมีโอกาสเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาชนิดอื่นต่ำกว่ายาต้นแบบ chloroquine แต่เนื่องจาก hydroxychloroquine มีค่าครึ่งชีวิตยาวนาน (ประมาณมากกว่า 40 วัน) จึงสามารถสะสมในร่างกายได้นานและก่อให้เกิดอันตรายได้มากขึ้นหากได้รับยาเกินขนาด (6) ดังนั้นระหว่างการรักษาด้วยยาทั้งสองชนิดต้องเฝ้าระวังอาการไม่พึงประสงค์ที่อาจเกิดขึ้นจากการใช้ยา ได้แก่ ผื่นแพ้ คลื่นไส้ อาเจียน ตาเบลอ (blurred vision) โลหิตจาง (anemia) เกล็ดเลือดต่ำ (thrombocytopenia) เม็ดเลือดขาวต่ำ (leukopenia) และควรตรวจติดตามความผิดปกติของสารอิเล็กโทรไลต์ (electrolytes imbalance) ในไต และการทำงานของตับ **ที่สำคัญคือต้องตรวจเช็คการทำงานของหัวใจเพื่อป้องกันการเกิดภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ ชนิด QT interval prolongation (ที่มักเกิดขึ้นโดยเฉพาะ**

เมื่อเกิดอันตรกิริยากับยาชนิดอื่น) อาการไม่พึงประสงค์อื่นที่พบบ่อย (rare) แต่รุนแรง ได้แก่ ภาวะเม็ดเลือดแดงแตก (hemolysis) โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่ขาดเอนไซม์ G6PD (5,6)

ผลการศึกษาทางคลินิก

chloroquine ยังไม่ได้รับการรับรองจากองค์การอนามัยโลกในการรักษาโรค COVID-19 อย่างไรก็ตามมีข้อมูลจากศึกษาอย่างเป็นระบบเกี่ยวกับประสิทธิภาพและความปลอดภัยของ chloroquine ในการรักษาผู้ป่วยโรค COVID-19 จากหลาย ๆ สถาบัน (7) ได้แก่ ผลสรุปจากผู้เชี่ยวชาญในประเทศจีน (8) และประเทศอิตาลี (9) ใ้ยา chloroquine phosphate ขนาด 500 มก. วันละ 2 ครั้ง (8) หรือ hydroxychloroquine ขนาด 200 มก. ต่อวัน วันละ 2 ครั้ง (9) ติดต่อกันนาน 10 วัน ในการรักษาผู้ป่วยโรคปอดอักเสบ (pneumonia) ที่ติดเชื้อ SARS-CoV-2 โดยอาจใช้เวลารักษานานแตกต่างกันระหว่าง 5 – 20 วัน ขึ้นกับระดับความรุนแรงของอาการของผู้ป่วย (9) นอกจากนี้การศึกษาจากศูนย์ควบคุมโรคติดเชื้อของประเทศเนเธอร์แลนด์แนะนำการใช้ยา chloroquine ร่วมกับการให้ออกซิเจนในการรักษาผู้ป่วยภาวะฉุกเฉิน โดยในวันแรกของการรักษา ให้เริ่มใช้ยา chloroquine base ขนาด 600 มก. หลังจากนั้น 12 ชม. ให้ลดขนาดยาเหลือ 300 มก. และในวันที่ 2 - 5 ให้ใช้ขนาด 300 มก. วันละ 2 ครั้ง และไม่ควรรักษาติดต่อกันนานเกิน 5 วัน เพื่อหลีกเลี่ยงอาการไม่พึงประสงค์ที่อาจเกิดขึ้นจากการใช้ยา (10)

ปัจจุบันนี้มีการศึกษาวิจัยเชิงทดลองทางคลินิกหลายรูปแบบที่กำลังดำเนินการศึกษาอยู่ในประเทศจีน จำนวน 23 การศึกษา ที่ทดสอบผลการใช้ chloroquine หรือ hydroxychloroquine ในขนาดการรักษาและรูปแบบการรักษาที่แตกต่างกันในการรักษาผู้ป่วยโรค COVID-19 โดยขณะนี้การศึกษายังไม่สิ้นสุด นอกจากนี้มีผู้เชี่ยวชาญทางการรักษาแสดงความคิดเห็นว่าผลการศึกษาทางคลินิกของ chloroquine หรือ hydroxychloroquine ยังให้ผลไม่แน่ชัดและบางการศึกษา ยังไม่มีคุณภาพพอที่จะสรุปประสิทธิผลของยาทั้งสองชนิดในการรักษาอาการผู้ป่วยโรค COVID-19 (6)

ณ เวลานี้ จึงยังไม่สามารถสรุปได้ชัดเจนว่ายาทั้งสองชนิดให้ผลรักษาอาการป่วยจากโรค COVID-19 ได้หรือไม่ จึงจำเป็นต้องติดตามสรุปผลการรักษา รวมทั้งความปลอดภัยจากการใช้ยาต่อไป (6,7)

การเกิดอันตรกิริยาระหว่างยา

ยาถูกเมแทบอลิซึมโดย CYP3A4, CYP2D6 และเป็นซับสเตรตของโปรตีนนำส่งชนิด P-glycoprotein (P-gp) ในลำไส้เล็ก ดังนั้นจึงมีโอกาสเกิดอันตรกิริยากับยาชนิดอื่นได้หลายชนิด เช่น ยาปฏิชีวนะกลุ่มแมคโครไลด์ (macrolides) ยาต้านอาเจียนชนิด ondansetron ยารักษาภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ ยาต้านโรคซึมเศร้า ยาลดกรด เช่น cimetidine และยารักษาโรคจิตเภทบางชนิด เป็นต้นนอกจากนั้นควรระวังการเกิดอันตรกิริยากับยาชนิดอื่นที่อาจส่งเสริมความรุนแรงของการเกิดภาวะ prolong QT interval ด้วย(5,6,11)

เมื่อไม่นานมานี้ (เดือน มี.ค. พ.ศ. 2563) มีการศึกษาทางคลินิกแบบเปิด (open-label non-randomized clinical trial) ศึกษาในผู้ป่วยโรค COVID-19 จำนวน 36 คน แบ่งเป็นกลุ่มทดลองจำนวน 26 คน ได้รับ hydroxychloroquine ขนาด 600 มก. ต่อวัน ติดต่อกันนาน 10 วัน เปรียบเทียบผลกับกลุ่มควบคุมที่ไม่ได้รับยา ภายหลัง

จากการรักษา 6 วัน พบว่าร้อยละ 70 ของผู้ป่วยในกลุ่มทดลอง มีการลดลงของเชื้อไวรัสได้มากกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$) ซึ่งมีการลดลงของเชื้อเพียงร้อยละ 12.5 (12) เมื่อวิเคราะห์ต่อไปพบว่าในกลุ่มทดลองที่มีการใช้ยา hydroxychloroquine ร่วมกับยาฆ่าเชื้อแบคทีเรียชนิด azithromycin นั้น ผู้ป่วยทุกราย (ร้อยละ 100) สามารถกำจัดไวรัสลงได้ ขณะที่กลุ่มที่ได้ยา hydroxychloroquine อย่างเดียวกำจัดไวรัสได้ร้อยละ 57.1 และกลุ่มควบคุม กำจัดไวรัสได้เพียงร้อยละ 12.5 ข้อมูลนี้ก่อให้เกิดความหวังในการใช้สูตรยาในการรักษาอย่างมาก โดยเฉพาะในประเทศอเมริกา อย่างไรก็ตามผู้เชี่ยวชาญหลายท่านมีความกังวลเรื่องคุณภาพการศึกษาและการแปลผลเนื่องจากการศึกษานี้วัดประเมินผลจากจำนวนไวรัสที่ลดลงแต่ไม่ได้ระบุถึงผลการบรรเทาอาการแสดงของผู้ป่วย (13)

นอกจากนั้นเมื่อพิจารณาในประเด็นของการเกิดอันตรกิริยาของยา hydroxychloroquine เมื่อใช้ร่วมกับ azithromycin แล้ว พบว่า ไม่ควรใช้ยาทั้งสองชนิดร่วมกัน เพราะยาทั้งสองชนิดจะเกิดอันตรกิริยาต่อกัน (11) โดย 2 กลไกคือ

1. **อันตรกิริยาจากผลทางเภสัชพลศาสตร์** (pharmacodynamic drug interaction) ยาทั้งสองชนิดมีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ ชนิด QT interval prolongation เหมือนกัน หากใช้ร่วมกันจึงจะเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดมากขึ้น
2. **อันตรกิริยาทางเภสัชจลนศาสตร์** (pharmacokinetic drug integration) เนื่องจาก hydroxychloroquine ถูกเมแทบอลิซึมโดยเอนไซม์ตับหลายชนิด เช่น CYP3A4 และ CYP2D6 และยังเป็นซับสเตรทของ P-gp ในลำไส้เล็กที่ทำหน้าที่ผลักยา hydroxychloroquine ไม่ให้ถูกดูดซึมเข้าสู่กระแสเลือด ขณะที่ azithromycin มีผลยับยั้ง P-gp ได้แม้มีฤทธิ์ยับยั้ง P-gp ได้ไม่แรงมาก แต่การใช้ร่วมกันอาจมีผลทำให้ hydroxychloroquine ถูกดูดซึมเข้าสู่ลำไส้เล็กมากขึ้นและมีระดับยาในเลือดเพิ่มสูงขึ้น ซึ่งอาจทำให้เกิดอาการข้างเคียงจากยาสูงขึ้นตาม

สรุป

ขณะนี้ยังไม่ทราบแน่ชัดเกี่ยวกับฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาและกลไกระดับโมเลกุลของ chloroquine และ hydroxychloroquine ในการยับยั้งเชื้อไวรัส SARS-CoV-2 ข้อมูลปัจจุบันเป็นเพียงหลักฐานวิชาการจากการทดลองในหลอดทดลองเท่านั้นว่ายาสามารถฆ่าเชื้อ SARS-CoV-2 โดยการยับยั้งไม่ให้เชื้อเข้าสู่เซลล์เป้าหมาย โดยยับยั้งกระบวนการ glycosylation ที่ ACE2 receptor ที่ผิวเซลล์ และยับยั้งการแบ่งตัวและสร้างตัวใหม่ของเชื้อไวรัส แม้มีหลักฐานทางคลินิกแสดงให้เห็นว่า chloroquine และ hydroxychloroquine ช่วยรักษาอาการแสดงเกี่ยวกับอาการทางเดินหายใจล้มเหลวเฉียบพลันในผู้ป่วย โดยการยับยั้งกระบวนการอักเสบที่เกิดจากร่างกายสร้างมาเพื่อต่อต้านเชื้อไวรัสได้ อย่างไรก็ตามขณะนี้การวิจัยเชิงทดลองทางคลินิกที่ได้มาตรฐานเกี่ยวกับการศึกษาผลของยาทั้งสองชนิดในการรักษาโรค COVID-19 ยังมีจำกัด จึงต้องติดตามผลการศึกษาทางคลินิกในระยะยาวต่อไป และเนื่องจากยามีดัชนีการรักษาแคบ มีอาการไม่พึงประสงค์สูง รวมทั้งมีโอกาสเกิดอันตรกิริยากับยาชนิดอื่นได้หลายชนิด จึงไม่สมควรอย่างยิ่งที่ผู้ป่วยจะหาซื้อยามาใช้ในการรักษาด้วยตนเอง การรักษาที่ถูกต้องจำเป็นต้องอยู่ในการดูแลของแพทย์เท่านั้น

เอกสารอ้างอิง

1. Devaux CA, Rolain JM, Colson P, Raoult D. New insights on the antiviral effects of chloroquine against coronavirus: what to expect for COVID-19?. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2020:105938. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105938>
2. Keyaerts E, Vijgen L, Maes P, Neyts J, Van Ranst M. *In vitro* inhibition of severe acute respiratory syndrome coronavirus by chloroquine. *Biochem Biophys Res Commun*. 2004;323(1):264-8.
3. Yao X, Ye F, Zhang M, Cui C, Huang B, Niu P, Liu X, Zhao L, Dong E, Song C, Zhan S. 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). *Clinical Infectious Diseases*. 2020 Mar 9.
4. Savarino A1, 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(11):722-7.
5. Ducharme J, Farinotti R. Clinical pharmacokinetics and metabolism of chloroquine. *Clinical pharmacokinetics*. 1996 Oct 1;31(4):257-74.
6. Yazdany J, Kim AH. Use of Hydroxychloroquine and Chloroquine During the COVID-19 Pandemic: What Every Clinician Should Know. *Annals of Internal Medicine*. 2020 Mar 31. doi: 10.7326/M20-1334
7. Cortegiani A, Ingoglia G, Ippolito M, Giarratano A, Einav S. A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19. *Journal of critical care*. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2020.03.005>
8. Multicenter collaboration group of Department of Science and Technology of Guangdong Province and Health Commission of Guangdong Province for chloroquine in the treatment of novel coronavirus pneumonia. Expert consensus on chloroquine phosphate for the treatment of novel coronavirus pneumonia. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi* 2020;43 E019–9.
9. <http://www.simit.org/medias/1555-covid19-linee-guida-trattamento-01mar.pdf> (Accessed on April 9th, 2020)
10. <https://lci.rivm.nl/covid-19/bijlage/behandeladvies>. (Accessed on April 9th, 2020)
11. <https://www.apsf.org/ddi/summary-of-chloroquine-and-hydroxychloroquine-drug-drug-interactions/> (accessed on April 10, 2020)

12. Gautret P, Lagier JC, Parola P, Meddeb L, Mailhe M, Doudier B, Courjon J, Giordanengo V, Vieira VE, Dupont HT, Honoré S. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2020 Mar 20:105949. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949
13. 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 Mar 4;105932. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105932