

# Nâng cao - tham khảo

## GÓP PHẦN TÌM HIỂU VỀ THUỐC CHLOROQUIN VÀ HYDROXICHLOROQUIN

*Phạm Khắc Hiếu*  
Hội Thú y Việt Nam

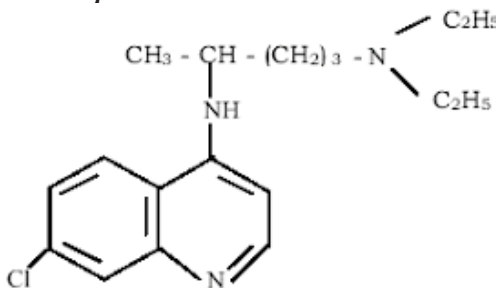
Hai thuốc Chloroquin và Hydroxichloroquin đang là “vấn đề thời sự” liên quan đến việc thử nghiệm điều trị Covid-19; xin giới thiệu để bạn đọc cùng tham khảo, bàn luận.

Chúng ta biết: các dẫn xuất quinolin có vai trò nổi bật trong Y học và Thú y học. Các thầy thuốc Thú y Việt Nam, từ mấy thập kỷ qua, đã rất quen thuộc với các dẫn xuất fluoroquinolon dùng chống các bệnh nhiễm khuẩn đường tiêu hóa, hô hấp, tiết niệu v.v... Đây là những dẫn xuất có gắn fluor ở vị trí carbon số 6 của vòng quinolin.

Nếu ta gắn chlor vào vị trí số 7 của vòng này, ta sẽ có các dẫn xuất được dùng chủ yếu để chống bệnh sốt rét và một số bệnh khác, như các thuốc chloroquin, hydroxichloroquin, amodiaquin, mefloquin v.v...

Chloroquin và hydroxichloroquin đều là dẫn xuất của nhóm 4-aminoquinolin, vốn là thuốc điều trị bệnh sốt rét (Malaria), cũng dùng điều trị triệu chứng bệnh thấp khớp cấp (rheumatoid arthritis) và herpes ban đỏ (erythematosis). Thuốc có tác dụng ức chế miễn dịch (immunsuppression), ức chế hoạt động của bạch cầu T, gây cảm ứng gián phân bạch cầu lympho, cản trở hóa ứng động (chemotaxis), ức chế sản xuất interleukin – 1.

### Chloroquin



Được tổng hợp từ năm 1939, là thuốc điều trị sốt rét có hiệu quả rất cao trên toàn thế giới vào những

thập kỷ 50-60 của thế kỷ trước. Từ năm 1966, sau khi phát hiện chủng malaria kháng thuốc đầu tiên ở Đông Nam Á thì sự có mặt của chloroquin (và hydroxichloroquin) trên lâm sàng và trên thương trường đã giảm dần. Thuốc còn tác dụng với cả một số vi khuẩn, nhất là vi khuẩn gram dương, vi nấm và virus. Về mặt hóa học, chloroquin được tổng hợp từ 1 vòng quinolin với 1 nhánh bên là quinacrin. Ở vị trí số 7 của vòng quinolin có gắn nguyên tử chlor (Cl). Nguyên tử này là yếu tố cơ bản tạo nên tác dụng chống các mầm bệnh. Cả 2 dạng đồng phân D- và L- đều có tác dụng như nhau, nhưng đồng phân D- ít độc hơn. Chloroquin là chất kiềm yếu vì vậy tế bào có thể hấp nhập 1 lượng lớn và làm thay đổi pH của nội chất tế bào, thay đổi cả pH ở các lysosom của tế bào. Đặc tính này có thể làm phá hủy tính thấm của màng ký sinh trùng sốt rét đã chui vào trong tế bào. Các nhà khoa học đã chứng minh chloroquin ngăn trở sự tổng hợp ADN và ARN của mầm bệnh và của cả tế bào vật chủ. Thuốc tạo nên 1 tổ hợp với ADN của mầm bệnh, do vậy nó không còn hoạt động như 1 template (mẫu) trong việc sao chép (replication) hoặc phiên mã (transcription). Người ta đã chứng minh rằng vòng quinolin của thuốc đã nằm xen vào giữa những cặp base của sợi đôi ADN; do nguyên tử chlor ở vị trí số 7 của vòng quinolin đã gắn vào nhóm 2 - amino của Guanin trong cặp base Guanin – Cytosin. Nhánh bên quinacrin (một diamino thơm) của phân tử chloroquin cũng được cài vào vòng xoắn của sợi đôi ADN bằng liên kết ion khá bền vững. Các nhà khoa học cũng xác nhận thêm rằng sau khi xâm nhập vào trong tế bào, chloroquin sẽ thực hiện phản ứng chelat với các ion  $Fe^{+2}$ , tạo nên các gốc tự do  $OH\cdot$  gây độc hại cho các mầm bệnh đang có mặt trong đó.

Đây là những cơ sở khoa học để nhiều nước như Trung Quốc, Thái Lan, Nhật Bản, Việt Nam và nhất là Mỹ ...thử nghiệm chloroquin trong điều trị Covid-19. Song, thuốc có nhiều tác dụng phụ ở người, như đau đầu, nôn, tiêu chảy, đau nhức cơ, chóng mặt, rối loạn

thị lực. Đặc biệt, do thuốc đọng lại trong võng mạc mắt (retina), tích lũy rất nhiều trong các tế bào ở điểm vàng (retinal) của võng mạc, có thể dẫn đến mù lòa. Thuốc gây giảm bạch cầu. Nếu dùng toàn thân kéo dài sẽ gây độc thần kinh (Subacute myelo-optico-neuropathia, SMON).

Ở thời điểm này, thời điểm Covid-19 đang làm não động toàn cầu; có 2 xu hướng (được ủng hộ nhất) đề xuất dùng các thuốc vốn sẵn có trên thương trường để điều trị Covid-19. Một là dùng chloroquin và hydroxichloroquin. Hai là dùng Remdesivir và một số loại nucleozid-analog khác. Với chloroquin và hydroxichloroquin, trong khi Tổ chức Y tế thế giới (WHO) khuyến cáo không nên dùng điều trị rộng rãi (vì độc tính của thuốc), chỉ nên dùng ở thử nghiệm; thì lại có không ít người cổ vũ, khuyến khích dùng. Các nhà khoa học Nhật Bản trước đây cũng đã thử nghiệm thuốc Clioquinon (1 thuốc tương tự như chloroquin và hydroxychloroquin) và cho biết các tác dụng phụ xảy ra còn nhiều hơn và nặng nề hơn. Họ giả định rằng tác dụng này vừa do thuốc vừa do nhiễm virus.

Hydroxichloroquin là dẫn xuất có gắn thêm gốc OH<sup>-</sup> tại vị trí carbon số 8 ở vòng quinolin. Tác dụng dược lý và ứng dụng điều trị giống như chloroquin nhưng tác dụng phụ ít hơn.

Trong lĩnh vực Thú y, các dẫn xuất chứa chlor của 4-aminoquinolin đã được dùng điều trị các bệnh truyền nhiễm do vi khuẩn và vi nấm ở đường dạ dày-ruột, điều trị các bội nhiễm bởi các vi khuẩn và vi nấm ở cục bộ trên da. Thí dụ dùng Cloquinaldon cho ngựa trưởng thành (khoảng 450 kg), mỗi ngày cho uống thuốc này một lần (10 gram). Ở cuối liệu trình (ngày thứ 7-10) phải giảm dần liều lượng để hạn chế tác dụng phụ độc hại. Phải chăng chúng ta cũng nên thử nghiệm chloroquin và hydroxichloroquin với các virus gây bệnh đường hô hấp ở động vật nuôi của Việt Nam?

Trong lâm sàng thú y thế giới, có vấn đề bệnh sốt rét ở gia cầm, ở các loài chim hót và các loài chim ăn thịt (diều hâu, đại bàng, kền kền...). Tại Việt Nam, chưa có nghiên cứu về bệnh này. Phải chăng đây cũng là một hướng nghiên cứu mới, quan trọng, cần chú ý khi mà chăn nuôi gà đồi ở nước ta đang phát triển mạnh; các ký chủ trung gian truyền bệnh (các loài culex và aedes) có mặt khá phổ biến ở nhiều loại địa hình đồi núi miền nhiệt đới như nước ta. Theo giáo sư Kovács Jenó (1970), chloroquin phosphat có tác dụng tốt với bệnh. Cách dùng pha thuốc vào nước uống của gà với tỷ lệ 0,5 – 1%, cho gà tự uống. Ta nên quan tâm nghiên cứu phát hiện, phòng trị bệnh này (nếu có) ở Việt Nam./.