

Nâng cao - tham khảo

GÓP PHẦN TÌM HIỂU VỀ THUỐC CHLOROQUIN VA HYDROXICHLOROQUIN

*Phạm Khắc Hiểu
Hội Thú y Việt Nam*

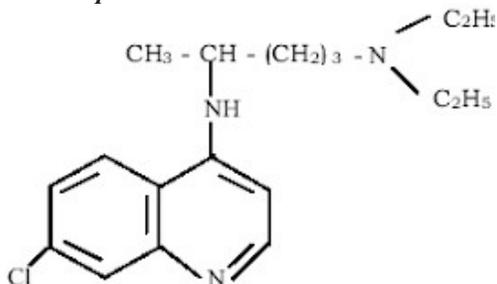
Hai thuốc Chloroquin và Hydroxichloroquin đang là “vấn đề thời sự” liên quan đến việc thử nghiệm điều trị Covid-19; xin giới thiệu để bạn đọc cùng tham khảo, bàn luận.

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 (immunosuppression), 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