

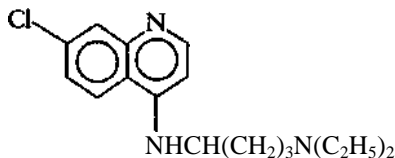
Chloroquin

Synonyma:

7-Chloro-4-(4-diethylamino-1-methyl-1-methylbutylamino)quinoline

7-chlor-4-4(4-diaethylamino-1-methyl-butyl)-amino-chinolin

Chemische Formel:



CH_3

Molekulargewicht: 320, als Ch.-Diphosphat 516.

Vorkommen:

Im Handel seit 1934; Resochin® Dosis 200-250 mg oral, i.m.

Wirkungscharakter:

Chloroquin ist ein 4-Amino-Chinolinderivat, das hauptsächlich zur Prophylaxe und Behandlung der akuten Malaria eingesetzt wird. Als Wirkungsmechanismus nimmt man eine Hemmung der Nucleinsäuresynthese durch Komplexbildung mit der DNS in den Parasiten an. Die erythrozytäre Form der Plasmodien ist besonders empfindlich auf Chloroquin. Darüber hinaus besitzt es antiphlogistische Wirkungen und chinidinartige Wirkungen auf das Herz. Es ist ebenfalls wirksam in der Behandlung der Amöbiasis, der SLE und anderer disseminierter Kollagenosen. Gelegentlich wird es beim Versagen anderer Medikamente in der Behandlung der PCP eingesetzt.

Chloroquin ist eine Base, der pK_a beträgt 8,4 und 10,8. Es wird nach oraler Gabe vollständig (Bioverfügbarkeit etwa 90 %) resorbiert mit maximalen Plasmaspiegeln in 1-6 h. Chloroquin besitzt ein großes V_D . Es wird in den Erythrozyten etwa 2fach angereichert, in der Leber, Lunge, Niere und Herz mehr als 10fach, ebenso wird es in ZNS, Netzhaut und Darm angereichert. Die Plasmaproteinbindung beträgt 50-55 %. Chloroquin wird in der Leber metabolisiert (zu Desethylchloroquin und einigen anderen Metaboliten) und, z. T. unverändert, langsam in den Urin ausgeschieden (25 % unverändert, bei saurem Urin mehr). Die Ausscheidung in den Urin wird durch Ansäuern erhöht und durch Alkalisieren vermindert. Geringe Mengen sind noch über Wochen und Monate und in einzelnen Fällen über Jahre nach Beendigung einer Behandlung im Urin nachweisbar. Etwa 8 % werden unverändert in die Fäzes ausgeschieden. Die Plasma-HWZ beträgt 60-120 Std.. Sie ist bei Niereninsuffizienz verlängert.

Toxizität:

Letaldosis: bei Erwachsenen ab 2 g; bei Kindern: ein 1¹/₂Jähriges Kind (10 kg) starb nach 0,3 g i.m., ein 3jähriges nach 0,75-1,0 g oral, ein 14monatiges nach 1-2 g oral, ein 2jähriges überlebte 2,5 g, allerdings nach sofortiger Magenspülung; ein Todesfall nach 10 mg/kg KG.

Therap. Dosis: 0,02-0,176 mg/l

Tox. Dosis: 5 mg/l

Let. Dosis: 10 mg/l

Tod oft nach 1-3 Std.

Symptome:

Kopfschmerzen, Verwirrtheit, Sehstörungen, Übelkeit, Erbrechen, Herz- und Kreislaufschädigungen, Schock, Tachykardie, Bewußtlosigkeit, Atemdepression, epileptiforme Krämpfe (hochgradiges Hirn-ödem), Erhöhung des Serumkreatinins; frühzeitig Herzstillstand (Indikation zur Hämo-perfusion!); Augenschäden (Hornhauteinlagerung)

Nachweis:

1. Nachweis des Gifts im Magenspülwasser und Urin mit Cronheim Ware.
2. Dünnschichtchromatografie, Papierchromatografie
3. Ultraviolett-Absorptionsspektrum
4. Infrarot-Absorptionsspektrum
5. Quantitativer Nachweis im Urin nach Edeson (1954) und Haskind (1958), im Urin nach Waarst (1964)

Therapie:

Elementarhilfe, Entgiftung (Kohle-Pulvis)

Intubation, Magenspülung, Kohle-Natriumsulfat-Gabe. Forcierte Diurese. Hämo-perfusion über Kohle oder X-AD-4 sehr effektiv (HD oder PD ineffektiv) (Decker; Trafford; Graben)

Literatur:

- ADELUSI, S. A., SALAKO, L. A.: Improved fluorimetric assay of chloroquine ind biological samples. *J. Pharm. Pharmac.* 32: 711-712, 1980.
- ALAVING, A. S., EICHELBERGER, L., CRAIGE, B. Jr., et al.: Studies on the chronic toxicity of chloroquine (SN-7618). *J. Clin. Invest.* 27: 60-65, 1948.
- BECKMAN, H. (Ed.): Fatal acute chloroquine poisoning in children. In: *The Year Book of Drug Therapy 1961-1962* (Year Book Med. Publ., Chicago, 1962)
- BERGQVIST, Y., FRISK-HOLMBERG, M.: Sensitive method for the determination of chloroquine and its metabolite desethyl-chloroquine in human plasma and urine by high-performance liquid chromatography. *J. Chrom.* 221: 119—127, 1980.
- BERLINER, R. W., EARLE, D. P., Jr., TAGGART, J. V. et al.: Studies on the chemotherapy of the human malaras. VI. The physiological disposition, antimalarial activity, and toxicity of several derivatives of 4-aminoquinoline. *J. Clin. Invest.* 27: 98-107, 1948.
- BONNICHSEN, R., MAEHLI, A. C: Two fatal poisonings by chloroquine and by hydroxychloroquine. *J. For. Sei. Soc.* 5:201-202, 1965.
- CANN, H. M., VERHULST, H. L.: Fatal acute chloroquine poisoning in children. *Pediatrics* 27, 95 (1961)
- CARSON, J. W. Jr., BARRINGER, M. L., JONES, R. E. Jr.: Fatal chloroquine ingestion: an increasing hazard. *Pediat.* 40: 449-450, 1967.
- CONSTANTIN, B., CHARMOT, G.: Intoxications volontaires par la chloroquine. A propos de 20 observations. *Therapie* 21,387(1966)
- CZAJKA, P. A., FLYNN, P. J.: Nonfatal chloroquine poisoning. *Clin. Tox.* 13: 361-369, 1978.
- DECKER, W. J., COMBS, H. F., TREUTING, J. J., BANEY, R. J.: Dialysis of drugs against activated charcoal. *Toxicol. appl. Pharmacol.* 18, 573 (1971)
- DON MICHAEL, T. A., AIWAZZADEH, S.: The effect of acute chloroquine poisoning with special reference to the heart. *Amer. Heart J.* 79, 831(1970)
- FABRE, J., DEFREUDENREICH, J., DUCKERT, A., PITTON, J. S., RUDHARDT, M., VIRIEUX, C: Influence of renal insufficiency on the excretion of chloroquine, phenobarbital, phenothiazines and methaeycline. *Helv. med. Acta* 33, 307 (1966)
- FRISK-HOLMBERG M., BERGQVIST, Y., DOMEIJ-NYBERG, B. et al.: Chloroquine serum concentration and side effects: evidence for dose-dependent kinetics. *Clin. Pharm. Ther.* 25: 345-350, 1979.
- GRABEN, N., WIRTZ, S.: Elimination von Chloroquin (Resorchin®) mittels Hämo-perfusion über beschichtete Aktivkohle und Amberlite XAD-4. 4. Arbeitstagung über Haemo-perfusion, p. 89 (B. Braun/Melsungen, 1978)
- HARRIS, F. C: Intramuscular chloroquine. *Brit. med. J.* 1955 I, 1533
- HARRIS, F. C: Overdosage of chloroquine. *Brit. med. J.* 1957 I, 943
- IFFTITS-SIMON, C: Fatal, suicidal chloroquine poisonings. *Arch. Tox.* 23: 204-208, 1968.
- KIEL, F. W.: Chloroquine suicide. *J. Am. Med. Asso.* 190: 398-400, 1964.
- KLUG, E., SCHNEIDER, V.: Tödliche Vergiftung durch Chloroquin *Arch. Tox.* 26, 176-178
- KIBASTA, M., VYKYDAL, M., ZMELSKAL, M., GIKOLOVOVA, I.: Cardiotoxicity of chloroquine in rabbits. *Ethiop. med. J.* 5, 189(1967)

- KURODA, K.: Detection and distribution of chloroquine metabolites in human tissues. *J. Pharm. Exp. Ther.* 137:156—161, 1962.
- LARRIBAUD, J., COLONNA, P., CHEVREI, M., ROMANI, B., ROUX, J., PIDOUX, A., RENOUF, P., LEFEBVRE, R.: Intoxication aigue par la Chloroquine absorbee par voie orale. A propos de deux observations. *Presse med.* 69, 2196 (1961)
- MARKOWITZ, H. A., MCGINLEY, J. M.: Chloroquine poisoning in a child. *J. amer. med. Ass.* 189, 950 (1964)
- McCANN, W. P., PERMISOHN, R., PALMISANO, P. A.: Fatal chloroquine poisoning in a child: experience with peritoneal dialysis. *Pediat.* 55: 536-538, 1975.
- McCHESNEY, E. W., BANKS, W. F., Jr., MCAULIFF, J. P.: Laboratory studies of the 4-aminoquinoline antimalarials: II. Plasma levels of chloroquine and hydroxychloroquine in man after various oral dosage regimens. *Antibiot. Chemo.* 12:583-594, 1962.
- McCHESNEY, E. W., CONWAY, W. D., BANKS, W. F., Jr. et al.: Studies of the metabolism of some Compounds of the 4-amino-7-chloroquinoline series. *J. Pharm. Exp. Ther.* 151: 482-493, 1966.
- MEUNIER, J., GIROD, F. X., SALIOU, L. et al.: Chloroquine determination in biological fluids: results obtained in four cases of intoxication. *Acta Pharm. Tox.* 41 (Suppl. 2): 228, 1977.
- PROUTY, R. W., KURODA, K.: Spectrophotometric determination and distribution of chloroquine in human tissues. *J. Lab. Clin. Med.* 52: 477-480, 1958.
- ROBINSON, A. E., COFFER, A. I., CAMPS, F. E.: The distribution of chloroquine in man after fatal poisoning. *J. Pharm. Pharmac.* 22: 700-703, 1970.
- STADLER, G.: Augenschäden durch Allgemeinthherapie mit Chloroquin. *Dtsch. Ärztebl.* 16 (1983), 27—34.
- VAN STONE, J. C.: Hemodialysis and chloroquine poisoning. *J. Lab. Clin. Med.* 88: 87-90, 1976.
- TRAFFORD, J. A. P., JONES, R., EVANS, R.: Haemoperfusion with DX-60 hemoperfusion cartridge (Rosenbaum design) in acute poisoning. *Abstr. Trans. Amer. Soc. artif. intern. Organs* 5, 81 (1976)
- VIALA, A., DETURMENY, E., EST ADIEU, M. et al.: Determination of chloroquine in blood by gas chromatography with nitrogen-selective detection using an internal Standard. *J. Chrom.* 224: 503-506, 1981.