

# Антималарийные препараты в терапии системной красной волчанки: прошлое, настоящее, будущее

Т.А. Лисицына, Н.М. Кошелева

НИИ ревматологии РАМН, Москва

*Обобщены данные литературы, касающиеся опыта применения антималярийных препаратов при лечении системной красной волчанки. Главное внимание уделено терапии гидроксихлорохином (плаквенил) в сравнении с хлорохином. Освещены возможные механизмы действия препарата, его влияние на течение самого заболевания и сопутствующие ему патологические состояния. Обсуждаются данные о токсичности препарата и безопасности его применения, в том числе при беременности и лактации.*

**Ключевые слова:** гидроксихлорохин, системная красная волчанка, безопасность, беременность.

**Контакты:** Татьяна Андреевна Лисицына [talisitsyna@rambler.ru](mailto:talisitsyna@rambler.ru)

## ANTIMALARIAL DRUGS IN THERAPY OF SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS: PAST, PRESENT, FUTURE

T.A. Lisitsyna, N.M. Kosheleva

Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

*The data available in the literature on experience in using antimalarial drugs in the treatment of systemic lupus erythematosus are summarized. A major emphasis is placed on therapy with hydroxychloroquine (plaquenil) versus chlorine. Possible mechanisms of action of the drug and its effect on the course of the disease itself and concomitant abnormalities are described. Data on the toxicity of the drug and its safe use in pregnancy and lactation are also discussed.*

**Key words:** hydroxychloroquine, systemic lupus erythematosus, safety, pregnancy.

**Contact:** Tatyana Andreyevna Lisitsyna [talisitsyna@rambler.ru](mailto:talisitsyna@rambler.ru)

Первое применение антималярийных препаратов (АМП) у пациентов с системной красной волчанкой (СКВ) связывают с именем английского врача J.S. Рауне, который в 1894 г. продемонстрировал у больных с волчаночной сыпью положительный эффект хинина — наиболее активного алкалоида из 25 выделенных в начале XIX в. из коры хинного дерева [1]. Более чем через 40 лет (в 1938 г.) эти результаты были подтверждены А.М. Davidson и А.Р. Бирт, наблюдавшими разрешение кожных элементов под влиянием терапии хинином у 19 из 29 пациентов. Несколько ранее (1928) Н. Martenstein отметил положительный эффект у 22 из 28 пациентов, леченных памахином (плазмохином).

В 1930 г. немецкие специалисты Н. Jensch и О. Eisleb оформили патент и начали производство синтетического нитропроизводного 9-аминоакридина, получившего название «хинакрин».

В 1940 г. проф. А.Ю. Прокопчук из Минска опубликовал данные о положительном влиянии хинокринина на кожные проявления волчанки [2]. В 1945 г. хинин и хинакрин в списке самых важных лекарств, использующихся в медицине, занимали почетное 3-е место, уступая только пенициллину, сульфаниламидам и другим антибиотикам, а также цельной крови, плазме и препаратам крови [1].

В 50-х годах особое внимание стали уделять изучению противовоспалительных свойств АМП, особенно эффективности синтетического аминохинолинового аналога хлорохина при кожной волчанке и СКВ. В 1955 г. появился гидроксихлорохин, эффективность которого при СКВ была подтвер-

ждена в 3 клинических исследованиях 1955—1957 гг. Таким образом, АМП — хлорохин дифосфат и гидроксихлорохин сульфат — уже более 50 лет используются ревматологами разных стран для лечения в первую очередь СКВ и ревматоидного артрита. В российской ревматологии длительное время применяется именно гидроксихлорохин (Плаквенил) [3—5].

Основными показаниями для назначения АМП при СКВ являются формы заболевания, протекающие без тяжелых органических поражений, с преимущественным вовлечением кожи и суставов. Многочисленные исследования подтверждают важную и недооцененную роль гидроксихлорохина в долгосрочном лечении СКВ, влиянии на активность болезни, предупреждении ее прогрессирования и сопутствующих заболеваний, в первую очередь атеросклероза и антифосфолипидного синдрома [6]. Широкое назначение производных 4-аминохинолина обусловлено также их низкой по сравнению с другими противоревматическими препаратами токсичностью. Несмотря на структурное сходство между хлорохином и гидроксихлорохином, при назначении АМП ревматологами разных стран предпочтение отдается гидроксихлорохину, что связано в первую очередь с его меньшей токсичностью [7].

### Возможные механизмы действия

Подобно большинству противоревматических средств, АМП имеют разнообразные механизмы действия, среди которых трудно выделить один, отвечающий за уменьшение симптомов и улучшение течения болезни [8]. К особенностям противоревматического действия АМП по сравнению с глюкокортикоидами (ГК) и цитотоксиками относится, во-

первых, их отсроченный клинический эффект, наступающий через 4—12 нед после начала приема препарата. Во-вторых, у пациентов, получающих АМП, реже развиваются оппортунистические инфекции, в том числе вирусные и грибковые.

Являясь слабым основанием, гидроксихлорохин способен находиться в среде с нейтральным рН, в частности, в сыворотке в неизменном виде и может легко проникать через клеточные мембраны. Попадая в клетку и взаимодействуя с ионами водорода кислой среды внутриклеточных лизосом, гидроксихлорохин не способен их покинуть. В зависимости от рН клетки гидроксихлорохин может диффундировать внутрь в большом количестве, его концентрация внутри клетки может в 100 раз превышать таковую в сыворотке. В результате удерживания ионов водорода гидроксихлорохином повышается внутриклеточный рН, что приводит к важным физиологическим последствиям — снижается синтез ряда белков, в том числе аутоантител, нарушается взаимодействие с рядом рецепторов, уменьшаются пролиферация лимфоцитов, взаимодействие естественных киллеров, снижается продукция цитокинов (фактора некроза опухоли  $\alpha$  — ФНО  $\alpha$ ), интерлейкина (ИЛ) 1 и 6 [8, 9]. Этим объясняются иммуномодулирующий, противовоспалительный, анальгетический, антиагрегантный, гипогликемический, гиполипидемический, антимикробный и антипролиферативный эффекты гидроксихлорохина [4, 8, 9]. Известен также фотопротективный эффект гидроксихлорохина в отношении поражения кожи при СКВ. Данный эффект, возможно, в большей степени связан с антиоксидантным действием препарата.

#### Влияние на активность СКВ

По данным G. Ruiz-Irastorza и соавт. [10], обобщивших мировой опыт применения АМП у больных СКВ за последние 25 лет, эти препараты, а чаще всего использовался гидроксихлорохин, более чем в 50% исследований значительно снижали активность СКВ. При тяжелых обострениях СКВ (с вовлечением почек, ЦНС, васкулитом, тяжелыми гематологическими нарушениями) гидроксихлорохин также оказывал положительный, но менее значимый эффект. У пациентов с люпус-нефритом гидроксихлорохин назначается как вспомогательный препарат, позволяющий быстрее достигнуть ремиссии. Интересно, что у пациентов, не имевших нефрита в дебюте СКВ и получавших в последующем гидроксихлорохин, с течением времени почки поражались достоверно реже, чем у пациентов, которые не получали препарат (OR 0,35, 95% CI 0,19—0,65;  $p=0,001$ ) [11]. Эпидемиологическое 24-недельное двойное слепое рандомизированное исследование, связанное с оценкой влияния отмены гидроксихлорохина на течение СКВ, проведенное в Канаде, показало, что у пациентов с минимальной активностью заболевания, прекративших прием гидроксихлорохина, умеренное клиническое обострение СКВ развивалось в 2,5 раза чаще [12]. В работе I.M. Meïnao и соавт. [13] обострения СКВ встречались в 4,5 раза реже у пациентов, получавших хлорохин. Интересно, что у тех, кто длительно получал хлорохин, достоверно реже развивался артрит [13]. Кроме того, назначение АМП позволяет значительно снизить дозу ГК, поддерживающую ремиссию при СКВ [6, 10]. По мнению M. Petri [6], гидроксихлорохин необходимо назначать всем пациентам с СКВ в дебюте заболевания и продолжать терапию данным препаратом даже при отсутствии активности СКВ для поддержания ремиссии. Именно этот препарат способен изменить течение СКВ. Учитывая потенциальную токсичность гидроксихлорохина,

необходимы дальнейшие исследования его безопасности у пациентов, получающих лечение более 10 лет.

#### Влияние на липидный профиль

Большинство проспективных, перекрестных исследований, посвященных изучению влияния гидроксихлорохина на липидный профиль, показали, что последний улучшается у всех пациентов, включая тех, кто принимал ГК [10]. Прием гидроксихлорохина приводит к снижению уровня общего холестерина, холестерина липопротеидов очень низкой и низкой плотности, триглицеридов и значительному увеличению уровня холестерина высокой плотности, т.е. переводит проатерогенный липидный профиль в антиатерогенный [14—17]. Однако C. Chung и соавт. [18], исследовавшие 102 пациентов с СКВ и выявившие у 30% из них метаболический синдром, не отметили протективного эффекта гидроксихлорохина в отношении развития метаболического синдрома.

#### Влияние на атеросклероз

К сожалению, исследования, посвященные изучению данного вопроса, очень гетерогенны и малоубедительны, в них, как правило, не принимались во внимание длительность приема и дозы гидроксихлорохина. В 5 из 8 проведенных за последние 10 лет исследований не выявлено какой-либо эффективности текущего или предшествующего исследованию приема гидроксихлорохина в отношении атеросклероза [17—23]. В 1 работе [24] продемонстрирован близкий к статистически значимому протективный эффект предшествовавшего приема гидроксихлорохина в отношении атеросклероза и еще в 1 — значимое снижение ригидности сосудистой стенки у женщин с СКВ в пременопаузальном периоде, получающих гидроксихлорохин [25]. Только в 1 исследовании A. Tapaу и соавт. [26], включавшем малочисленную группу больных СКВ, выявлено увеличение эластичности больших артерий и снижение системного сосудистого сопротивления у получавших гидроксихлорохин по сравнению с теми, кто не получал препарат или получал только ГК.

#### Влияние на тромбообразование

Потенциальный антитромботический эффект гидроксихлорохина у ортопедических больных в послеоперационном периоде отмечен A.E. Carter и соавт. [27] в 1971 г. и подтвержден ими же в рандомизированном клиническом исследовании в 1974 г. [28]. Однако в этих работах гидроксихлорохин назначался в более высоких дозах по сравнению с дозами, обычно используемыми для лечения СКВ. По данным ряда авторов [6], гидроксихлорохин может обладать антитромботическими свойствами благодаря антитромбоцитарному эффекту и позитивному влиянию на реологические свойства крови. Более поздние исследования, посвященные изучению влияния АМП на тромбозы, проводившиеся с 1987 по 2007 г. у больных СКВ [10], продемонстрировали противоречивые результаты. Перекрестное исследование D. Erkan и соавт. [29], включавшее 133 больных с антифосфолипидными антителами, у 58 из которых диагностирована СКВ, работы D. Wallace и соавт. [30], G. Ruiz-Irastorza и соавт. [31], K. Но и соавт. [32] были посвящены исключительно анализу влияния АМП на тромбозы при СКВ. Эти работы продемонстрировали протективный эффект гидроксихлорохина в отношении как венозных, так и артериальных тромбозов. C. Mok и соавт. [33] выявили протективный эффект гидроксихлорохина только в отношении венозных тромбозов. Перекрестное исследование

de K. Leeuw и соавт. [34] было посвящено анализу потенциальных предикторов сердечно-сосудистых заболеваний при СКВ. Авторы отметили, что пациенты с СКВ, имевшие сердечно-сосудистые заболевания, меньшее количество времени получали гидроксихлорохин (33 мес против 56 мес) и кумулятивная доза гидроксихлорохина у них была значительно ниже (244 г против 631 г). Однако С. Mok и соавт. [35] при ретроспективном изучении степени риска и предикторов тромбозов у 162 пациентов с СКВ и нефритом и у 181 пациента с первичным гломерулонефритом не подтвердили антитромботический эффект гидроксихлорохина. Только G. Ruiz-Irastorza и соавт. [31] с помощью статистического анализа (множественной Соx-регрессии) установили, что АМП оказывают протективный эффект в отношении тромбозов (HR 0,28, 95% CI 0,08—0,9) даже после поправки на наличие тромбозов в анамнезе, присутствие антифосфолипидных антител и лечение аспирином.

Таким образом, антитромботический эффект АМП при СКВ был подтвержден в исследованиях, учитывающих длительность предшествующего приема препаратов. Дозозависимого статистически значимого эффекта проследить не удалось. В целом данных, позволяющих однозначно говорить об антитромботическом эффекте гидроксихлорохина, в настоящее время недостаточно.

#### Влияние на костный метаболизм

В 2 перекрестных исследованиях изучалось влияние гидроксихлорохина на минеральную плотность костной ткани (МПКТ) [36, 37]. С помощью многофакторного анализа было показано, что настоящее и предшествующее использование препарата ассоциировалось с более высоким показателем МПКТ позвоночника [36] и шейки бедра [37], а продолжительность его приема положительно коррелировала с показателем МПКТ шейки бедра и отрицательно — с остеопенией/остеопорозом позвоночника [37]. Кумулятивная доза гидроксихлорохина положительно коррелировала с МПКТ позвоночника [36]. J. Calvo-Alen и соавт. [38] продемонстрировали, что пациенты, у которых длительность приема гидроксихлорохина была меньше, чаще имели асептические некрозы костей, правда, эта разница не достигла статистической значимости в многофакторной модели.

Таким образом, протективный эффект гидроксихлорохина в отношении МПКТ (в большей степени — МПКТ позвоночника) имеет умеренную степень доказательности.

#### Влияние на необратимое повреждение органов при СКВ

В 2 проспективных наблюдательных когортных исследованиях изучено влияние гидроксихлорохина на нарастание необратимого повреждения органов при СКВ. Последнее измерялось с использованием индекса повреждения — ИП (SLICC—ACR DI — Systemic Lupus International Collaborating Clinics — American College of Rheumatology Damage Index). Исследование Y. Molad и соавт. [39] было проведено в Израиле и включало 151 пациента с СКВ. Период наблюдения составил в среднем 45 мес. Авторы отметили обратную и независимую связь между приемом гидроксихлорохина и значением ИП ( $p=0,02$ ). Кроме того, у пациентов, получавших препарат, констатирована большая выживаемость без необратимых органических повреждений по сравнению с теми, кто его не получал ( $p<0,001$ ).

Большое мультиэтническое исследование LUMINA («Lupus in Minorities: Nature vs Nurture»), включавшее 518 пациентов с СКВ, также продемонстрировало протектив-

ный эффект гидроксихлорохина в отношении нарастания ИП (OR 0,73, 95% CI 0,34—0,87) [40].

#### Влияние на выживаемость при СКВ

Исследование G. Ruiz-Irastorza и соавт. [31] проводилось в Испании и включало 232 пациента с СКВ. Отмечено, что в 83% случаев смертельный исход зафиксирован у никогда не получавших АМП. Ни один пациент, леченный хлорохином или гидроксихлорохином, не умер от сердечно-сосудистых осложнений на протяжении периода наблюдения.

В упомянутом выше исследовании LUMINA из 244 пациентов, не получавших гидроксихлорохин, в процессе наблюдения умерли 17% в отличие от 5% среди принимавших препарат ( $p<0,001$ ) [41].

Таким образом, оба проспективных исследования продемонстрировали протективный эффект гидроксихлорохина — снижение смертности пациентов с СКВ более чем на 50%.

#### Безопасность приема

За последние 27 лет было опубликовано как минимум 12 работ, касающихся нежелательных явлений (НЯ), развившихся на фоне приема гидроксихлорохина [10]. По сравнению с другими препаратами, используемыми в ревматологии, частота НЯ, связанных с приемом гидроксихлорохина, крайне мала [8]. J. Avina-Zubieta и соавт. [7] при сравнении частоты НЯ, развившихся за 8 лет приема хлорохина и гидроксихлорохина, отмечено преобладание НЯ в группе пациентов, получавших хлорохин (28,4% против 14,7%,  $p<0,001$ ). Причем число НЯ, связанных с приемом АМП, резко сокращается, если доза препарата не превышает 250 мг/сут ( $\leq 4$  мг/кг) для хлорохина и 400 мг/сут ( $\leq 6,5$  мг/кг) для гидроксихлорохина [8, 10].

Наиболее частые и легкие НЯ — желудочно-кишечные, в том числе тошнота, боль в животе, диарея (7—12%), и кожные в виде крапивницы, кожного зуда, кореподобных высыпаний (4,3—12%) — связаны с приемом хлорохина. Гидроксихлорохин вызывает такие НЯ очень редко (0—2 и 2—10% соответственно) [8, 10]. НЯ АМП, связанные с влиянием на ЦНС, обычно незначительны и обратимы, проявляются в основном головной болью (1,3% для гидроксихлорохина и 12% для хлорохина) и головокружением [8, 10]. Крайне редко могут наблюдаться звон в ушах, инсомния и раздражительность [8].

Наиболее серьезным осложнением, связанным с приемом АМП, считается ретинопатия. В исследованиях, включавших 647 пациентов, получавших хлорохин более 10 лет, и 2043 пациентов, принимавших гидроксихлорохин в течение того же периода, ретинопатия отмечена у 2,5% пациентов, получавших хлорохин, и только у 0,1% леченных гидроксихлорохином. M. Johnson и соавт. [42] наблюдали 7 больных с СКВ, принимавших гидроксихлорохин в суммарной дозе  $>1$  г в среднем в течение 14,2 года. При офтальмологическом обследовании у 2 (29%) из 7 больных выявлена зернистость пигментного эпителия желтого пятна сетчатки, проявлявшаяся пограничным нарушением цветового зрения у 1 пациента и расцененная как возможный случай ранней токсичности гидроксихлорохина. Для раннего выявления возможных офтальмологических осложнений, связанных с приемом АМП, большинство авторов рекомендуют назначать АМП в указанных выше дозах ( $\leq 4$  мг/кг для хлорохина и  $\leq 6,5$  мг/кг для гидроксихлорохина) и проводить профилактический офтальмологический осмотр пациентов раз в 6 мес. В случае выявления изменений, характерных для премаку-

лопатии и макулопатии, АМП следует временно отменить. Обычно все изменения сетчатки, связанные с приемом АМП, носят обратимый характер [8]. Иногда пациенты, недавно начавшие прием АМП, жалуются на трудности фокусирования при взгляде на предмет. Это связано с влиянием АМП на глазные мышцы, не носит прогрессирующего характера и не угрожает зрению. Как правило, данный эффект регрессирует со временем. Отложение АМП на роговице возникает на фоне приема высоких доз препаратов, не является предиктором ретинопатии и поводом для их отмены.

Одним из наиболее трудно и поздно диагностируемых НЯ АМП является нейромиопатия. По данным E. Casado и соавт. [43], миопатия, связанная с приемом АМП (93% пациентов получали хлорохин и лишь 7% — гидроксихлорохин), встречается у 12,6% пациентов. Лишь 6,7% больных, вошедших в исследование, предъявляли жалобы на мышечную слабость, в большинстве случаев (75%) эти симптомы были слабыми и умеренными, а после отмены АМП полностью регрессировали. Трудности выявления нейромиопатии, обусловленной приемом АМП, связаны также с тем, что она может быть проявлением ряда болезней соединительной ткани. ГК также могут вызывать миопатию. В отличие от воспалительной миопатии при миопатии, связанной с приемом АМП, редко ( $\approx$  у 18%) и очень незначительно повышается уровень мышечных ферментов. E. Casado и соавт. [43] у пациентов с миопатией на фоне приема АМП наиболее часто отмечали незначительное увеличение содержания лактатдегидрогеназы (у 86%), креатинфосфокиназы (у 32%) и альдолазы (у 14%). В том же исследовании [43] авторы зафиксировали низкую чувствительность электромиографии (53%) при выявлении миопатии, связанной с приемом АМП. В других исследованиях установлено, что нейромиотоксичность — редкое осложнение терапии гидроксихлорохином и особенностью данной патологии является нормальный уровень креатинфосфокиназы [44]. Единственным методом, позволяющим дифференцировать лекарственную миопатию от воспалительной, является гистологическое исследование с использованием электронной микроскопии (световая микроскопия часто дает ложноотрицательный результат). Типичными для миопатии, связанной с приемом АМП, являются следующие микроскопические изменения: цитоплазматические жировые включения (тельца неправильной формы и своеобразные миеоидные тельца, связанные с лизосомами миоцитов). Данные изменения нехарактерны для других болезней мышц, за исключением липофусциноза — редкого заболевания, связанного с накоплением липидов в различных тканях [43]. Точный механизм миотоксичности АМП неизвестен. АМП аккумулируются в лизосомах миоцитов, увеличивая тем самым внутрилизосомальный pH и ингибируя катепсин Б, мукополисахаридазы, кислые фосфодиэстеразы и гидролазы. Это приводит к накоплению амилоида Б, фосфолипидов и гликогена с образованием липидных телец неправильной формы. Характерные патологические изменения, включая вакуолизацию мышечных клеток с образованием подобных телец, описаны у пациентов, получающих хлорохин. При миопатии на фоне приема гидроксихлорохина гистологические изменения менее выражены [44].

Хотя поражение мышц на фоне приема гидроксихлорохина встречается крайне редко, описан единичный случай тяжелой миопатии (подтвержденной гистологически), сопровождающейся парезом дыхательных мышц и дыхательной недо-

статочностью у пожилой (88 лет) пациентки с РА, получавшей 300 мг/сут гидроксихлорохина в течение 5 лет [44].

Одним из менее частых, но серьезных НЯ, связанных с приемом АМП, является кардиотоксичность, проявляющаяся нарушениями проводимости сердца и развитием хронической сердечной недостаточности (ХСН) [45]. Данное осложнение связано в большей степени с приемом хлорохина. P. Godeau и соавт. [46] выявили полную атриовентрикулярную блокаду у 5 (4,5%) из 112 пациентов с различными системными заболеваниями соединительной ткани, получавших хлорохин. Согласно литературному обзору N. Castedoat-Chalumeau и соавт. [47], нарушения проводимости сердца, возникшие на фоне приема хлорохина, часто ассоциировались с другими проявлениями токсичности препарата — ретинопатией, миопатией, нейропатией, поражением кожи — и нередко предшествовали развитию ХСН. Важно то, что отмена хлорохина не привела к исчезновению или какому-либо улучшению изменений со стороны сердца в 80% случаев. В отличие от хлорохина, исследования, посвященные изучению кардиотоксичности гидроксихлорохина, не выявили отличий в частоте нарушений проводимости сердца у пациентов с СКВ, длительно (в среднем 7,9 года) получавших гидроксихлорохин, по сравнению с подобранной по полу и возрасту здоровой контрольной группой [45]. Только в 1 работе [48] отмечено увеличение длительности интервала Q—T на фоне продолжительного применения гидроксихлорохина. Подобно ретинотоксичности, риск кардиотоксичности на фоне приема АМП увеличивается при хронической почечной недостаточности, у пожилых пациентов, при предшествующих заболеваниях сердца, превышении рекомендуемой ежедневной дозы АМП и увеличении длительности приема препарата.

Суммируя данные литературы, касающиеся безопасности АМП, можно констатировать, что в целом использование хлорохина и гидроксихлорохина сопровождается редкими и умеренно выраженными НЯ. Серьезные НЯ, вызывающие госпитализацию или смерть больных, нехарактерны. Использование гидроксихлорохина более предпочтительно в связи с гораздо меньшим числом НЯ.

#### Беременность и лактация

Использование АМП (прежде всего, гидроксихлорохина) в период беременности активно обсуждается в последние 20 лет, что определяется как преимущественным поражением СКВ женщин детородного возраста, так и известным фактом влияния гестации на обострение заболевания.

С 1980 по 2007 г. было опубликовано более 80 исследований, посвященных применению АМП при беременности; 10 из них — у женщин с СКВ, и 5 из 10 — контролируемые [49—54]. Контролем служили беременные с СКВ, не принимавшие АМП в период гестации и/или прекратившие его прием до зачатия и в ранние сроки беременности (в I триместре). В целом 275 беременных женщин с СКВ принимали гидроксихлорохин (в дозе 200—400 мг/сут) и 36 — хлорохин (250—500 мг/сут).

Оценка влияния АМП на течение СКВ в период гестации показала, что активность заболевания, определенная по глобальной оценке состояния здоровья и индексу активности SLEPDAI (Systemic Lupus Erythematosus Pregnancy Disease Activity Index), была значительно выше у женщин, прекративших прием препарата. Пациентки, не принимавшие в течение беременности АМП, чаще имели обострения. Это относилось, прежде всего, к легким обо-



стрениям заболевания. Более тяжелые осложнения, проявлявшиеся нарастанием протеинурии и тромбоцитопенией, были статистически незначимо выше у женщин, прекративших прием гидроксихлорохина. К тому же пациентки, продолжавшие прием препарата, нуждались во время беременности в более низких дозах ГК.

Применение лекарственных препаратов в период беременности всегда требует учета их тератогенного и токсического влияния на плод. АМП проникают через плаценту и потенциально могут вызывать врожденные пороки.

В одной из первых статей на эту тему, ставшей «классической», C.N. Hart и R.F. Naunton (1964) [55] описали большую дискоидной красной волчанкой, родившую в период приема 500 мг/сут хлорохина детей с врожденными аномалиями. Из 7 беременностей у этой пациентки 6 завершились родами живым ребенком, из них 3 — во время терапии хлорохином, причем все 3 ребенка имели врожденные дефекты: глухоту, атаксию и вестибулярный парез. В 1970 г. S. Ulberg и соавт. [56] сообщили о накоплении лекарства в глазах младенцев, рожденных матерями, получавшими хлорохин. Описанные случаи ототоксичности и ретинопатии сформировали мнение о невозможности приема АМП в течение беременности. Тератогенное действие хлорохина объясняли его влиянием на нуклеиновый обмен в эмбриональных клетках, приводящим к ненормальному морфообразованию.

Между тем, дальнейшие клинические наблюдения и исследования позволили пересмотреть сложившееся представление о влиянии АМП на плод. Недавнее исследование группы американских авторов во главе с K. Sperber [49], обобщивших мировой опыт применения гидроксихлорохина у беременных с ревматическими заболеваниями ( $n=515$ ), показало безопасность применения этого препарата: врожденные пороки регистрировались не чаще, чем у детей, матери которых не получали данную терапию.

АМП способны накапливаться в тканях, период их полувыведения достаточно длительный (6—8 нед), поэтому отмена препарата при зачатии и в период беременности представляется нецелесообразной [50]. Во всех проведенных исследованиях подчеркивается, что прием гидроксихлорохина не ассоциируется с самопроизвольными абортми, смертью плода и преждевременными родами у матерей с ревматическими заболеваниями.

На IV Международном конгрессе по половым гормонам, беременности и ревматическим заболеваниям в 2004 г. рабочей группой по применению медикаментов во время беременности было рекомендовано продолжать терапию гидроксихлорохином во время гестации.

Безопасность применения АМП кормящими матерями является предметом исследований и широкого обсуждения. АМП и их биоактивные метаболиты проникают в грудное молоко. Эксперименты на животных продемонстрировали, что хлорохин в 2—3 раза более токсичен, чем гидроксихлорохин. После введения сопоставимых доз хлорохина и гидроксихлорохина уровни препаратов в плазме крови были почти идентичны через 96 и 168 ч, но E. McChesney и соавт. полагают, что накопление в тканях первого препарата было значительно выше, чем второго [57].

В других исследованиях кормящим матерям рекомендуют отказаться от приема гидроксихлорохина, при этом делается ссылка на известную токсичность и вероятность

низкого клиренса препарата у грудных детей. В то же время те же авторы говорят о возможности безопасного грудного вскармливания при приеме хлорохина, отмечая, однако, что период полувыведения из плазмы хлорохина составляет 5—9 дней, а гидроксихлорохина — 5 дней [58].

Оба препарата являются слабыми основаниями и растворяются в грудном молоке, ионизируясь в его нейтральной среде. Отмечается, что содержание гидроксихлорохина в грудном молоке ниже, чем хлорохина. С грудным молоком ребенок получает 0,06—0,2 мг/кг гидроксихлорохина, что значительно меньше безопасной дозы (6,5 мг/кг массы тела) для взрослых, однако заключения о безопасности грудного вскармливания при приеме этих препаратов противоречивы [5].

В настоящее время максимальная длительность наблюдения за 300 детьми, подвергшимися антенатально и в период грудного вскармливания влиянию гидроксихлорохина, составляет более 4 лет. Все исследователи подтверждают безопасность приема АМП во время беременности. Нет ассоциации между приемом АМП и врожденными аномалиями развития, ретино-, ото- или нейротоксичностью. Вместе с тем данные о применении АМП при беременности и лактации требуют дальнейшего изучения.

#### Разное

Исследование, проведенное J. James и соавт. [59] у 130 пациентов с волчаночно-подобным синдромом (lupus-like disease), продемонстрировало, что назначение гидроксихлорохина статистически значимо увеличивало время до появления новых симптомов, позволивших диагностировать достоверную СКВ (1,08 против 0,29 года,  $p=0,018$ ).

G. Ruiz-Irastorza и соавт. [60] изучали влияние АМП на развитие злокачественных новообразований у 235 пациентов с СКВ. В группе пациентов, получавших АМП, злокачественные новообразования были диагностированы в 1,3% случаев, а среди пациентов, не получавших АМП, — в 13% ( $p<0,001$ ).

По данным исследования LUMINA [61], гидроксихлорохин может оказывать протективный эффект в отношении судорожного синдрома (эписиндрома) при СКВ. Механизм этого влияния неизвестен, однако авторы предполагают комбинацию противовоспалительного, антитромботического и антиагрегантного эффектов гидроксихлорохина.

Интересно исследование L.J. Dawson и соавт. [62], касающееся влияния гидроксихлорохина на функцию слюнных желез при болезни Шегрена (БШ). Принимая во внимание то, что гидроксихлорохин, ингибируя активность холинэстеразы в слюнных железах, увеличивает секрецию слюны, авторы рекомендуют использовать препарат для улучшения функции слюнных желез при БШ.

#### Заключение

Таким образом, результаты многочисленных исследований, а также последние (2008) рекомендации Европейской антиревматической лиги (EULAR) по ведению больных СКВ [63] свидетельствуют о том, что назначение АМП, предпочтительно гидроксихлорохина (Плаквенила), показано большинству больных СКВ сразу после установления диагноза. Данная терапия должна проводиться в дозе  $\leq 400$  мг/сут (6,5 мг/кг) на протяжении всей болезни, если нет признаков токсичности препарата. Офтальмологический контроль у пациентов, принимающих гидроксихлорохин, должен проводиться не реже 1 раза в 6 мес.

1. Wallace D.J. The history of antimalarials. *Lupus* 1996;5(Suppl. 1): S2—S3.
2. Prokoptchouk A.J. Traitment du loup erythemateux par l'ariquine. *Zentral Haut Geschlechtskr* 1940;66:112; *Вестн венерол дерматол* 1940;2/3:23.
3. Kiely P.D.W., Brown A.K., Edwards C.J. et al. Contemporary treatment principles for early rheumatoid arthritis: a consensus statement. *Rheumatology* 2009, on line.
4. Чичасова Н.В., Имамединова Г.Р., Насонов Е.Л. Место плаквенила в современной терапии ревматоидного артрита. *РМЖ* 2009;17(7):487—9.
5. Клюквина Н.Г., Насонов Е.Л. Применение аминохинолиновых препаратов в ревматологии. *РМЖ* 2009;17(3):165—70.
6. Petri M. Hydroxychloroquine: past, present, future. *Lupus* 1998;7:65—7.
7. Avina-Zubieta J.A., Galindo-Rodriguez G., Newman S. et al. Long term effectiveness of antimalarial drugs in rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 1998;57:582—7.
8. Rynes R.I. Antimalarial drugs in the treatment of rheumatological diseases. *Brit J of Rheum* 1997;36:799—805.
9. Fox R. Anti-malarial drugs: possible mechanisms of action in autoimmune disease and prospects for drug development. *Lupus* 1996;5(Suppl. 1):S4—S10.
10. Ruiz-Irastorza G., Ramos-Casals M., Brito-Zeron P. et al. Clinical efficacy and side effects of antimalarials in systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Ann Rheum Dis* 2010;69:20—8.
11. Petri M., Yadla N., Goldman D. Predictors of new development of proteinuria in SLE (abstr). *Arthr Rheum* 1995;38(Suppl. 9):S314.
12. Canadian Hydroxychloroquine Study Group. A randomized study of the effect of withdrawing hydroxychloroquine sulfate in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 1991;324:150—4.
13. Meinao I.M., Sato E.I., Andrade L.E.C. et al. Controlled trial with chloroquine diphosphate in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1996;5:237—41.
14. Borba E., Bonfa E. Longterm beneficial effect of chloroquine diphosphate on lipoprotein profile in lupus patients with and without steroid therapy. *J Rheumatol* 2001;28:780—5.
15. Tam L., Gladman D., Hallett D. et al. Effect of antimalarial agents on the fasting lipid profile in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2000;27:2142—5.
16. Rahman P., Gladman D., Urowitz M. et al. The cholesterol lowering effect of antimalarial drugs is enhanced in patients with lupus taking corticosteroid drugs. *J Rheumatol* 1999;26:325—30.
17. Petri M., Lakatta C., Magder L. et al. Effect of prednisone and hydroxychloroquine on coronary artery disease risk factors in systemic lupus erythematosus: a longitudinal data analysis. *Am J Med* 1994;96:254—9.
18. Chung C., Avalos I., Oeser A. et al. High prevalence of the metabolic syndrome in patients with systemic lupus erythematosus: association with disease characteristics and cardiovascular risk factors. *Ann Rheum Dis* 2007;66:208—14.
19. Manzi S., Selzer F., Sutton-Tyrrell K. et al. Prevalence and risk factors of carotid plaque in women with systemic lupus erythematosus. *Arthr Rheum* 1999;42:51—60.
20. Souza A., Hatta F., Miranda F. J. et al. Atherosclerotic plaque in carotid arteries in systemic lupus erythematosus: frequency and associated risk factors. *Sao Paulo Med J* 2005;123:137—42.
21. Von Feldt J., Scalzi L., Cucchiara A. et al. Homocysteine levels and disease duration independently correlate with coronary artery calcification in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthr Rheum* 2006;54:2220—7.
22. Maksimowicz-McKinnon K., Magder L., Petri M. Predictors of carotid atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2006;33:2458—63.
23. Ahmad Y., Shelmerdine J., Bodil H. et al. Subclinical atherosclerosis in systemic lupus erythematosus (SLE): the relative contribution of classic risk factors and the lupus phenotype. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46:983—8.
24. Roman M., Shanker B., Davis A. et al. Prevalence and correlates of accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2003;349:2399—406.
25. Selzer F., Sutton-Tyrrell K., Fitzgerald S. et al. Vascular stiffness in women with systemic lupus erythematosus. *Hypertension* 2001;37:1075—82.
26. Tanay A., Leibovitz E., Frayman A. et al. Vascular elasticity of systemic lupus erythematosus patients is associated with steroids and hydroxychloroquine treatment. *Ann N Y Acad Sci* 2007;1108:24—34.
27. Carter A.E., Eban R., Perrett R.D. Prevention of post-operative deep venous thrombosis and pulmonary embolism. *Br Med J* 1971;1:312—4.
28. Carter A.E., Eban R. Prevention of post-operative deep venous thrombosis in legs by orally administered hydroxychloroquine sulfate. *Br Med J* 1974;3:94—5.
29. Erkan D., Yazici Y., Peterson M. et al. A cross-sectional study of clinical thrombotic risk factors and preventive treatments in antiphospholipid syndrome. *Rheumatology (Oxford)* 2002;41:924—9.
30. Wallace D. Does hydroxychloroquine sulfate prevent clot formation in systemic lupus erythematosus? *Arthr Rheum* 1987;30:1435—6.
31. Ruiz-Irastorza G., Egurbide M., Pijoan J. et al. Effect of antimalarials on thrombosis and survival in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2006;15:577—83.
32. Ho K., Ahn C., Alarcon G. et al. Systemic lupus erythematosus in multiethnic cohort (LUMINA): XXVIII. Factors predictive of thrombotic events. *Rheumatology (Oxford)* 2005;44:1303—7.
33. Mok C., Tang S., To C. et al. Incidence and risk factors of thromboembolism in systemic lupus erythematosus: a comparison of three ethnic groups. *Arthr Rheum* 2005;52:2774—82.
34. de Leeuw K., Freire B., Smit A. et al. Traditional and non-traditional risk factors contribute to the development of accelerated atherosclerosis in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2006;15:675—82.
35. Mok C., Tong K., To C. et al. Risk and predictors of arterial thrombosis in lupus and non-lupus primary glomerulonephritis: a comparative study. *Medicine (Baltimore)* 2007;86:203—9.
36. Mok C., Mak A., Ma K. Bone mineral density in postmenopausal Chinese patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2005;14:106—12.
37. Lakshminarayanan S., Walsh S., Mohanraj M. et al. Factors associated with low bone mineral density in female patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2001;28:102—8.
38. Calvo-Alen J., McGwin G., Toloza S. et al. Systemic lupus erythematosus in a multiethnic US cohort (LUMINA): XXIV. Cytotoxic treatment is an additional risk factor for the development of symptomatic osteonecrosis in lupus patients: results of a nested matched case-control study. *Ann Rheum Dis* 2006;65:785—90.
39. Molad Y., Gorshtein A., Wysesbeek A. et al. Protective effect of hydroxychloroquine in systemic lupus erythematosus. Prospective long-term study of an Israeli cohort. *Lupus* 2002;11:356—61.
40. Fessler B., Alarcon G., McGwin G.J. et al. Systemic lupus erythematosus in three ethnic group: XVI. Association of hydroxychloroquine use with reduced risk of damage accrual. *Arthr Rheum* 2005;52:1473—80.
41. Alarcon G., McGwin G., Bertoli A. et al. Effect of hydroxychloroquine on the survival of patients with systemic lupus erythematosus: data from LUMINA, a multiethnic US cohort (LUMINA L). *Ann Rheum Dis* 2007;66:1168—72.
42. Johnson M., Vine A. Hydroxychloroquine therapy in massive total doses without retinal toxicity. *Am J Ophthalmol* 1987;104:139—44.
43. Casado E., Gratacos J., Tolosa C. et al. Antimalarial myopathy: an underdiagnosed complication? Prospective longitudinal study of 119 patients. *Ann Rheum Dis* 2006;65:385—90.
44. Siddiqui A.K., Huberfeld S.I., Weidenheim K.M. et al. Hydroxychloroquine-induced toxic myopathy causing respiratory failure. *Chest* 2007;131:588—90.

45. Castedoat-Chalumeau N., Hulot J.-S., Amoura Z. et al. Heart conduction disorders related to antimalarials toxicity: an analysis of electrocardiograms of 85 patients treated with hydroxychloroquine for connective tissue diseases. *Rheumatology* 2007;46:808—10.
46. Codeau P., Guillemin L., Fechner J. et al. Disorders of conduction in lupus erythematosus: frequency and incidence in a group of 112 patients. *Ann Med Interne* 1981;132:234—40.
47. Castedoat-Chalumeau N., Hulot J.-S., Amoura Z. et al. Cardiomyopathy related to antimalarial therapy with illustrative case report. *Cardiology* 2006;107:73—80.
48. Chen C.Y., Wang F.L., Lin C.C. Chronic hydroxychloroquine use associated with QT prolongation and refractory ventricular arrhythmia. *Clin Toxicol* 2006;44:173—5.
49. Sperber K., Hom C., Peng Chao C. et al. Systematic review of hydroxychloroquine use in pregnant patients with autoimmune diseases. *Pediatric Rheum* 2009;7:9.
50. Parke A., West B. Hydroxychloroquine in pregnant patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1996;23:1715—8.
51. Buchanan N., Toubi E., Khamashta M. et al. Hydroxychloroquine and lupus pregnancy: review of a series of 36 cases. *Ann Rheum Dis* 1996;55:486—8.
52. Levy R., Vilela V., Cataldo M. et al. Hydroxychloroquine (HCQ) in lupus pregnancy: a double-blind and placebo-controlled study. *Lupus* 2001;10:401—4.
53. Costedoat-Chalumeau N., Amoura Z., Duhaut P. et al. Safety of hydroxychloroquine in pregnant patient with connective tissue diseases: a study one hundred thirty-three cases compared with control group. *Arthr Rheum* 2003;48:3207—11.
54. Clowse M., Magder L., Witter F. et al. Hydroxychloroquine in lupus pregnancy. *Arthr Rheum* 2006;54:3640—7.
55. Hart C.N., Naunton R.F. The ototoxicity of chloroquine phosphate. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1964;80:407—12.
56. Ulberg S., Lindquist N.J., Sjostrand S.E. Accumulation of chorioretinotoxic drugs in the fetal eye. *Nature* 1970;227:1257—8.
57. McChesney E.W. Animal toxicity and pharmacokinetics of hydroxychloroquine sulfate. *Am J Med* 1983;75:11—8.
58. Parke A.L. Antimalarial drugs, pregnancy and lactation. *Lupus* 1993;2(Suppl. 1):S21—S23.
59. James J., Kim-Howard X., Bruner B. et al. Hydroxychloroquine sulfate treatment is associated with later onset of systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2007;16:401—9.
60. Ruiz-Irastorza G., Ugarte A., Egurbide M. et al. Antimalarials may influence the risk of malignancy in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2007;66:815—7.
61. Andrade R.M., Alarcon G.S., Gonzalez L.A. et al. Seizures in patients with systemic lupus erythematosus: data from LUMINA, a multiethnic cohort (LUMINA LIV). *Ann Rheum Dis* 2008;67(6):829—34.
62. Dawson L.J., Caulfield V.L., Stanbury J.B. et al. Hydroxychloroquine therapy in patients with primary Sjögren's syndrome may improve salivary gland hypofunction by inhibition of glandular cholinesterase. *Rheumatology* 2005;44:449—55.
63. Bertsias G., Ioannidis J., Boletis J. et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Report of task force of EULAR standing committee for international clinical studies including therapeutics. *Ann Rheum Dis* 2008;67:195—205.

## Влияние селективных ингибиторов ЦОГ 2 на сердечно-сосудистую систему при ревматических заболеваниях

Р.М. Балабанова

НИИ ревматологии РАМН, Москва

*Представлены данные о влиянии нестероидных противовоспалительных препаратов на состояние сердечно-сосудистой системы у больных ревматоидным артритом и остеоартрозом. Показано, что применение селективных ингибиторов ЦОГ 2 (Найз) по сравнению с диклофенаком не приводит к повышению АД.*

**Ключевые слова:** нестероидные противовоспалительные препараты, Найз, артериальная гипертензия.

**Контакты:** Римма Михайловна Балабанова [balabanova@irramn.ru](mailto:balabanova@irramn.ru)

### CARDIOVASCULAR EFFECTS OF SELECTIVE COX-2 INHIBITORS IN RHEUMATIC DISEASES

R.M. Balabanova

Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

*The paper gives data on the effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on the cardiovascular system in patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis. The use of selective COX-2 inhibitors (Naiz) versus diclofenac is not shown to elevate blood pressure.*

**Key words:** nonsteroidal anti-inflammatory drugs, Naiz, arterial hypertension.

**Contact:** Rimma Mikhailovna Balabanova [balabanova@irramn.ru](mailto:balabanova@irramn.ru)

Заболевания опорно-двигательного аппарата достаточно распространены в популяции [1]. Наиболее значимыми из них после травм как по влиянию на качество жизни, так и по стоимости лечения являются воспалительные заболевания суставов — ревматоид-

ный артрит (РА), псориатический артрит и остеоартроз (ОА) [2, 3].

В последнее время особое внимание исследователей привлечено к патологии сердечно-сосудистой системы при этих заболеваниях, которая является одной из ведущих при-