

ОБЗОРЫ

УДК: 615.72-002.77-006

ТЕРАПИЯ АНТИМАЛЯРИЙНЫМИ (АМИНОХИНОЛИНОВЫМИ)
ПРЕПАРАТАМИ И БЕЗОПАСНОСТЬ ОРГАНА ЗРЕНИЯ

Ю.В. Муравьев, Э.П. Тургиева

Институт ревматологии РАМН, Москва

Антималарийные препараты - хлорохин и гидроксихлорохин (плаквенил) - относятся к 4-аминохинолиновым производным [38], обладают примерно одинаковой противовоспалительной активностью, однако хлорохин в 2-3 раза токсичнее гидроксихлорохина [36], поскольку последний не проникает через гематоретинальный барьер [35].

В последние годы эти препараты переживают период второго рождения в связи с расширением представлений о механизмах их фармакологической активности. Наряду с противовоспалительным действием и низкой токсичностью, они обладают синергической активностью с другими противоревматическими препаратами, а также антигеморрагическим, гиполипидемическим и гипогликемическим эффектами, что позволяет рассматривать целесообразность включения этих препаратов в комбинированную терапию, особенно у больных с повышенным риском сердечно-сосудистых осложнений и длительно получающих глюкокортикостероиды [1].

Антималарийные препараты были впервые применены для лечения ревматоидного артрита (РА) и системной красной волчанки (СКВ) в 50-е годы XX века. В двойных слепых исследованиях их эффективность подтвердилась [4, 20, 33].

Внимание исследователей привлекли также побочные эффекты препаратов, прежде всего - их влияние на орган зрения. В период терапии хлорохином и гидроксихлорохином у больных возникают нарушения аккомодации и конвергенции, которые могут быть причиной затуманивания зрения и диплопии [5,40]. Отложение препарата в роговой оболочке глаза вызывает ощущение ореола вокруг источника света [22]. При расширении зрачка эти отложения обнаруживаются у 95% больных, принимающих хлорохин, и у 10% - гидроксихлорохин [17]. Это позволяет на ранних этапах диагностировать токсические повреждения органа зрения, наиболее серьезным из которых является ретинопатия. Токсическая ретинопатия возникает в результате связывания аминохинолиновых препаратов с меланином пигментного эпителия сетчатки, что ведет к снижению его защитных функций и в последующем к ухудшению зрения [6]. Для хлорохиновой ретинопатии характерно появление зернистости пигментного слоя, обесцвеченных участков и реже симптома "бычьего глаза". Острота зрения снижается из-за формирования центральных скотом и прогрессирующего сужения полей зрения. Первое сообщение о хлорохиновой ретинопатии появилось более сорока лет назад [11], и с тех пор описано

более 300 случаев [49], наблюдавшихся главным образом у больных, принимавших хлорохин [2, 12, 14, 18, 23, 31, 42]. Сообщений о визуальных изменениях в период терапии гидроксихлорохином значительно меньше [2, 32, 44, 46]. В то же время ряд исследователей отмечали сходную частоту токсических изменений органа зрения, вызываемых различными антималарийными препаратами, но при этом не указывались их тип и тяжесть [10,29].

Исследование большой группы больных РА (91 человек), принимавших гидроксихлорохин по 200 мг два раза в день более года [36] позволило диагностировать ретинопатию у 3 из них. У одного после приема 73 г препарата в течение 6-ти мес были обнаружены умеренные пигментные изменения в макулярной области и двухстороннее сужение периферических полей зрения на красный стимул 3-ей степени. Через 1,5 мес после отмены препарата поля зрения вернулись к исходным значениям, а фундоскопическая картина нормализовалась через 4 месяца, уже на фоне возобновленного лечения. У второго больного через 19 мес терапии, после того как кумулятивная доза препарата превысила 200 г, периодически стали возникать 8-10 мерцающих скотом, длящихся от 30 минут до 4 часов, не сопровождающихся головокружением, тошнотой или головной болью. При оценке полей зрения были обнаружены: скотома 5 степени и концентрическое сужение полей зрения на красный стимул 5 степени при отсутствии изменений на белый стимул. После отмены препарата интенсивность и частота мерцающих скотом уменьшилась в течение следующих двух лет. Сужение полей зрения на красный стимул снизилось до 3 степени, а парацентральная скотома исчезла. У третьего больного после получения 316 г плаквенила в течение 30 мес развилась небольшая парацентральная скотома, исчезнувшая после 1,5 мес перерыва в лечении, которое в дальнейшем продолжалось еще в течение 6 мес. При последующем офтальмологическом контроле изменений не обнаружено. Таким образом, длительное применение гидроксихлорохина в дозе 400 мг/сут очень редко вызывает ретинопатию, а регулярный офтальмологический контроль с 6-ти месячным интервалом позволяет своевременно, до возникновения стойкого снижения зрения, прекратить лечение.

Некоторые исследователи считают, что при СКВ [29,37,47] или у пациентов, получающих гидроксихлорохин более 3-х лет, частота ретинопатии выше [13]. Изменение сетчатки до лечения [51] также может быть фактором риска развития хлорохиновой ретинопатии. Считается, что периметрическая оценка позволяет обнаружить токсические изменения у больных, длительно получающих хлорохин; ранними их проявлениями могут быть зернистость макулярного пигмента и нарушения полей зрения. Для офтальмологического контроля были предложены специальный опросник, выявляющий глазные симптомы,

Адрес для переписки:

Ю.В. Муравьев

115522, Москва, Каширское шоссе, 34-а

Институт ревматологии РАМН,

тел.: (095) 114-34-29.

тесты, определяющие остроту зрения, фундоскопия. До начала терапии рекомендовалась оценка полей зрения на 5 мм красный и 3 мм белый стимулы для определения парацентральных скотом и степени сужения полей зрения с последующим офтальмологическим контролем через каждые 6 мес в течение всего периода лечения [36].

У ряда больных, принимавших хлорохин [9, 42,] и гидроксихлорохин [7], прогрессирующее ухудшение зрения отмечалось даже после отмены препаратов.

Реальную частоту и тяжесть хлорохиновой ретинопатии трудно установить. По-видимому, это связано с тем, что одни авторы токсическое действие препарата рассматривали только в определенное время курса лечения, а другие сообщали о больных с уже развившимися глазными симптомами [22]. Тем не менее хлорохиновая ретинопатия диагностируется с частотой от 0,001 до 40% [34] случаев.

Еще не определен стандартный тест, позволяющий безошибочно диагностировать те ранние нарушения, которые будут прогрессировать до значительного снижения зрительных функций [2, 43].

Считается, что фундоскопия – один из наиболее точных методов, но при ранней хлорохиновой макулопатии фовеальный рефлекс сохранен и нет офтальмоскопических изменений. При более выраженной макулопатии, когда снижается острота зрения, отмечаются классические ретинальные изменения. Дальнейшее прогрессирование ретинопатии сопровождается появлением гранулярной макулярной пигментации, окруженной кольцом депигментации, что напоминает мишень. В таких случаях возможно прогрессирующее сужение полей зрения даже при отмене препарата. Потеря фовеального рефлекса считается признаком обратимой ретинопатии [39]. Оценка цветового зрения позволяет обнаружить больных с относительной скотомой в 25% и с абсолютной – в 90% случаев [15]. В то же время «слепящий» тест, применяемый для оценки макулярной функции, оказался бесполезным в диагностике макулопатии, также как электроретинография. В настоящее время доказано, что определение цветового зрения важно в диагностике лишь начальной стадии гидроксихлорохиновой ретинопатии, а нормальная офтальмоскопическая картина не позволяет исключить ее [7, 48]. Ангиография флуоресцином, помогающая дифференцировать возрастные макулярные нарушения (экссудативные и неэкссудативные) от характерных для хлорохиновой макулопатии изменений, также бесполезна для диагностики ранней ретинопатии у молодых людей [21].

У некоторых больных РА наблюдалось развитие сходных изменений со стороны глаз и без применения антималярийных препаратов [50]. Тем не менее при назначении данных препаратов стали следовать рекомендациям обследовать глазное дно и проводить офтальмологический контроль как до начала терапии ими, так и каждые 3-

6 мес, даже в случаях применения небольших суточных доз. Лучшими тестами по мнению Британского общества ревматологов и Ревматологического Комитета Королевской Коллегии врачей [45] считаются прямая офтальмоскопия с оценкой полей зрения с использованием красного стимула и таблицы Снеллена.

Ряд исследователей пришли к заключению, что невысокие суточные дозы антималярийных препаратов (хлорохин 250 мг или 4 мг/кг/сут; гидроксихлорохин 400 мг или 6,5 мг/кг/сут) и регулярный осмотр окулистом до начала терапии, а затем каждые 6 мес с проведением исследований, включающих опрос больного относительно нарушений зрения, оценку визуальной активности, осмотр глазного дна, оценку полей зрения на 5 мм красный и 3-х мм белый стимулы, самооценку по шкале Амслера, позволят своевременно диагностировать вызываемые этими препаратами побочные действия со стороны органа зрения даже при длительном лечении [46, 25].

Некоторые авторы считают, что индивидуальные свойства различных антималярийных препаратов, а также дневная и кумулятивная дозы являются важными факторами, позволяющими прогнозировать возникновение ретинопатии [41]. Для определения ранних ретинальных изменений рекомендуется исходное цветное фотографирование глазного дна и автоматическая оценка полей зрения с дальнейшим контролем этих показателей каждые 9-12 мес. Оценка по шкале Амслера может использоваться для промежуточного скрининга. Мнение окулистов продолжает оставаться важным при назначении антималярийных препаратов [37]. Вопреки сообщениям о безопасности, потенциальные проблемы, могущие возникнуть в период терапии, часто вынуждают больных не принимать антималярийные препараты. В таких случаях необходимо разъяснять, что тщательный контроль доз препарата ревматологом, сопровождающийся регулярным осмотром окулиста, значительно уменьшают риск возникновения ретинопатии [3].

Ряд авторов полагают, что больные, получающие гидроксихлорохин, не нуждаются в осмотре окулиста [24, 27, 28]. Другие считают, что осмотр окулиста необходим только в случае появления глазных симптомов [9]. Однако известны случаи возникновения ретинопатии при назначении гидроксихлорохина менее 6,5 мг/кг/сут, что позволяет говорить об отсутствии абсолютно безопасных дозовых режимов [26]. Это особенно следует учитывать у пожилых больных, пигментный эпителий сетчатки которых более чувствителен к их токсическому действию [19]. Кроме того, очень важно при назначении антималярийных препаратов помнить о факторах риска возникновения изменений сетчатки до начала терапии: предшествующая ретинопатия, пожилой возраст, нарушение функции почек, длительный (более 3 лет) период применения аминохинолиновых препаратов.

ЛИТЕРАТУРА.

1. Насонов Е.Л. Антималярийные (аминохинолиновые) препараты: новые фармакологические свойства и перспективы клинического применения. Клинич. фармакол. и тер., 1998, 3, 65-68.
2. Arden G.B., Kolb H. Antimalarial therapy and early retinal changes in patients with rheumatoid arthritis. Br. Med. J., 1966, 1, 270-273.
3. Aylward J.M. Hydroxychloroquine and chloroquine: assessing the risk of the toxicity. J. Am. Ophthalmol. Assoc., 1993, 64, 787-797.
4. Bartholomew L.E., Duff I.F. Amapyloquine (Propoquin) in rheumatoid arthritis. Arthr. Rheum., 1963, 6, 356-363.
5. Berliner R.W., Earle D., Taggart J. et al. Studies on the chemotherapy of human malaria. VI. The physiological deposition, antimalarial activity and toxicity of several derivatives of 4-aminoquinolines. J. Clin. Invest., 1948, 27 (suppl.), 60.
6. Bernstein H.N., Ginsberg J. The pathology of chloroquine retinopathy. Arch. Ophthalmol., 1964, 71, 238.
7. Bienfang D., Coblyn J.S., Liang M.H., Corzillius M. Hydroxychloroquine retinopathy despite regular ophthalmologic evaluation – a consecutive series. J. Rheumatol., 2000, 27, 2703-2706.
8. Blyth C., Lane C., Hydroxychloroquine retinopathy: is screening

- necessary? *Br. Med. J.*, 1998, 916, 710-727.
9. Burns R. Delayed onset of chloroquine retinopathy. *N. Engl. J. Med.*, 1966, 275, 693-696.
 10. Butler I. Retinopathy following the use of chloroquin and allied substances. *Ophthalmol.*, 1965, 149, 204-206.
 11. Cambioggi A. Unusual ocular lesions in a case lupus erythematosus. *Arch. Ophthalmol.*, 1957, 57, 551-553.
 12. Carr R.E., Gouras P., Gunkel O.D. Chloroquine retinopathy. *Arch. Ophthalmol.*, 1966, 75, 171-178.
 13. Carr R.E., Henkind P., Rothfield N., Siegel I.M. Ocular toxicity of antimalarial drugs: long-term follow-up. *Am. J. Ophthalmol.*, 1968, 66, 738-744.
 14. Crews S.J. Chloroquine retinopathy with recovery in early stages. *Lancet*, 1964, 2, 436-438.
 15. Easterbrook M. Detection and prevention of maculopathy associated with antimalarial agents. *Int. Ophthalmol. Clin.*, 1999, 39, 49-57.
 16. Easterbrook M. An Ophthalmological view on the efficacy and safety of chloroquine versus hydrochloroquine. *J. Rheumatol.*, 1999, 26, 1866-1867.
 17. Easterbrook M. Is corneal deposition of antimalarial any indication of retinal toxicity? *Can. J. Ophthalmol.*, 1990, 25, 249-251.
 18. Elkington J.R., Huth E.J. Letters and comments: chloroquine in rheumatoid arthritis. *Ann. Intern. Med.*, 1965, 62, 1066-1067.
 19. Falcone M., Paolini L., Lou L. Hydroxychloroquine toxicity despite normal dose therapy. *Ann. Ophthalmol.*, 1993, 25, 385-388.
 20. Freedman A., Steinberg L. Chloroquine in rheumatoid arthritis: A double-blind folld trial of treatment for one year. *Ann. Rheum. Dis.*, 1960, 19, 243-250.
 21. Gruess A.F., Schachet A., Nicholl J. et al. Chloroquine retinopathy: is fluorescein angiography necessary? *Ophthalmol.*, 1985, 92, 1127-1129.
 22. Hobbs H.E., Sorsby A., Freedman A. Retinopathy following chloroquine therapy. *Lancet*, 1959, 2, 478-480.
 23. Hollander J.L. The calculated risk of arthritis treatment. *Ann. Intern. Med.*, 1965, 62, 1062-1064.
 24. Levy G.D., Munz S.J., Paschal J. et al. Incidence of hydroxychloroquine retinopathy in 1207 patients in a large multicenter outpatient practice. *Arthr. Rheum.*, 1997, 40, 1482-1486.
 25. Mackenzie A.H. Dose refinements in long-term therapy of rheumatoid arthritis with antimalarials. *Am. J. Med.*, 1983, 75, 40-45.
 26. Mavrikakis M., Papazoglou S., Saikiakis H. et al. Retinal toxicity in long term hydroxychloroquine treatment. *Ann. Rheum. Dis.*, 1996, 55, 187-189.
 27. Morand E.F., McCloud I., Littlejohn G.O. Continuation of long term treatment with hydroxychloroquine in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 1992, 51, 1318-1321.
 28. Morsman C.D.G., Liversey S.J., Richards I.M. et al. Screening for hydroxychloroquine retinal toxicity: is it necessary? *Eye*, 1990, 4, 572-576.
 29. Nylander U. Ocular damage in chloroquine therapy. *Acta Ophthalmol.*, 1966, 44, 335-348.
 30. Okun G., Gouras P., Bernstein H., Von Sallman L. Chloroquine retinopathy. *Arch. Ophthalmol.*, 1963, 69, 59-71. *Ophthalmol.*, 1964, 71, 157-165.
 31. Percival S. B., Berhman J. Ophthalmological safety of chloroquine. *Br. J. Ophthalmol.*, 1969, 53, 101-109.
 32. Percival S. B., Meanock I. Chloroquine: ophthalmological safety, and clinical assessment in rheumatoid arthritis. *Br. Med. J.*, 1968, 3, 579-584.
 33. Popert A.J., Meyers K.A.E., Sharp J. Chloroquine diphosphate in rheumatoid arthritis, a controlled trial. *Ann. Rheum. Dis.*, 1961, 20, 18-35.
 34. Puavilai S., Kunavisarut S., Vatanasuk M. et al. Ocular toxicity of chloroquin among Thai patients. *Int. J. Dermatol.*, 1999, 38, 934-937.
 35. Raines M.F., Bhargava S.K., Rosea G.S. The blood-retinal barrier in chloroquine retinopathy. *Invest. Ophthalmol., Vis. Sci.*, 1998, 30, 1726-1731.
 36. Reynes R.I., Kronel G., Falbo A. et al. Ophthalmologic safety of long-term hydroxychloroquine treatment. *Arthritis Rheum.*, 1979, 22, 832-836.
 37. Reynes R.I. Ophthalmologic considerations in using antimalarials in the United States. *Lupus*, 1996, 5, suppl 1, 73-74.
 38. Rynes R. Antimalarial drugs. In: *Textbook of rheumatology*. ed. W. Kelley, E. Harris, S. Ruddy, C. Sledge, W. B. Saunders, 1993, 731-742.
 39. Royal College of Ophthalmologists. Ocular toxicity and hydroxychloroquine. Guidelines for screening. 1998.
 40. Rubin M.L., Thomas W.C. Diplopia and loss of accommodation due to chloroquine. *Arthr. Rheum.*, 1970, 13, 75.
 41. Ruiz R.S., Saatci O.A. Chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy: how to follow affected patients. *Ann. Ophthalmol.*, 1991, 23, 290-291.
 42. Sachs D.D., Hoban M.J., Engleman E. Chorioretinopathy induced by chronic administration of chloroquine phosphate. *Arthritis Rheum.*, 1962, 5, 318-319.
 43. Sassman F.W., Cassidy J.T., Alpern M., Maaseidvaag. Electoretinography in patients with connective tissue diseases treated with hydroxychloroquine. *Am. J. Ophthalmol.*, 1970, 71, 515-523.
 44. Scherbel A.L., Mackenzie A.H., Nousek J.E., Atdjian M. Ocular lesions in rheumatoid arthritis and related disorders with particular reference to retinopathy: a study of 741 patients treated with and without chloroquine drugs. *N. Engl. J. Med.*, 1965, 273, 360-366.
 45. Shipley M., Silman A. Should patients on hydroxychloroquine have their eyes examined regularly? *Brit. J. Rheumatol.*, 1997, 36, 514-515.
 46. Tobin D.R., Krohel G.B., Reynes R.I. Hydroxychloroquine, A seven-year experience. *Arch. Ophthalmol.*, 1982, 100, 478.
 47. Voipio H. Incidence of chloroquine retinopathy. *Acta Ophthalmol.*, 1966, 44, 349-354.
 48. Vu B.L., Easterbrook M., Hovis J.K. Detection of color vision defects in chloroquine retinopathy. *Ophthalmol.*, 1999, 106, 1799-1803.
 49. Wallace D.J. Antimalarial therapies. In: Wallace D.J., Hahn B.H., eds. *Dubois' Lupus Erythematosus*, 4th edn. Philadelphia: Lea & Febiger, 1993, 563-573.
 50. Weise E.E., Yarronzi L.A. Ring maculopathies mimicking chloroquine retinopathy. *Am. J. Ophthalmol.*, 1974, 78, 204-210.
 51. Young J., Rardin T., Lankford B. et al. The apparent elimination of chloroquine retinopathy. *Arthr. Rheum.*, 1974, 15, 464.