

# Аминохинолиновые препараты в терапии системной красной волчанки и антифосфолипидного синдрома

Л. В. Кондратьева, Т. М. Решетняк  
ГУ Институт ревматологии РАМН, Москва

Аминохинолиновые препараты (АП) благодаря своим противовоспалительным и иммуносупрессивным свойствам, а также низкой частоте и обратимости основного побочного эффекта – ретинопатии, быстро заняли свою нишу в ревматологии.

Первый АП (хинин) был получен из коры хинного дерева и использовался как антипиретик с 1630г., а в 1894г. был применен в терапии пациентов с дискоидной волчанкой и кожными проявлениями системной красной волчанки [19].

АП имеют второе название – «антималярийные препараты». Во время Второй мировой войны синтетический АП – мепакрин (хинакрин), особенностью которого является появление окрашивания кожи в желтый цвет при длительном приеме, использовался для профилактики малярии у солдат и гражданского населения на островах Тихоокеанского региона. Тогда впервые был отмечен положительный эффект хинакринна на течение ревматоидного артрита (РА) и системной красной волчанки (СКВ). В дальнейшем поиски менее токсичных антималярийных препаратов привели к появлению на фармакологическом рынке хлорохина и гидроксихлорохина (ГХ, плаквенила).

Проводить сравнение хлорохина и ГХ достаточно сложно. Их химическая структура сходна – оба являются производными 4-аминохинолина, различие заключается в замещении этиловой группы хлорохина на гидроксипропиловую у ГХ. Существуют данные о том, что ГХ на 25-50% менее эффективен, чем хлорохин в той же дозе, но также и в 2 раза менее токсичен [41].

Механизмы действия этой группы препаратов достаточно разнообразны, основные из них приведены в табл. 1.

С 50-х годов XX века и вплоть до настоящего времени АП применяются в качестве базисной терапии при РА и СКВ невысокой и умеренной активности. Показаниями к назначению АП, в частности ГХ, служат у пациентов с СКВ поражения кожи, суставов, серозных оболочек и трофические нарушения (лихорадка, снижение массы тела, повышенная утомляемость) [2, 5, 49].

Известно, что при дискоидной красной волчанке (ДКВ) отмена АП в 80% случаев приводит

Таблица 1

## МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ АМИНОХИНОЛИНОВЫХ ПРЕПАРАТОВ

### Иммуно-опосредованное действие:

- Влияние на выработку цитокинов. Блокирует презентацию антигена, повышая внутрицитоплазматическую pH, что истощает клетки в области рецепторов с последующим снижением продукции цитокинов (особенно интерлейкинов 1, 6 и фактора некроза опухоли)
- Ингибирование активности природных киллеров, митогенная стимуляция
- Препятствует формированию иммунных комплексов и способствует их разрушению

### Противовоспалительный эффект:

- Ингибируют фосфолипазу A2
- Антагонист простагландинов
- Стабилизирует лизосомальные мембраны клеток
- Уменьшает высвобождение фибронектина макрофагами
- Антиоксидантный эффект

### Гормональное действие:

- Гипогликемическое, снижение высвобождения инсулина
- Блокирует пролактин

### Антипролиферативное действие:

- Способность встраиваться в ДНК
- Ингибирование ДНК-, РНК-полимераз
- Уменьшение размера опухоли и химиотерапевтической резистентности

Ингибируют агрегацию и адгезию тромбоцитов

Антимикробный эффект за счет снижения резистентности организма к антибиотикам

Антихолинэстеразное и симпатолитическое действие

Абсорбция ультрафиолетовых волн

Хининдин-подобное действие на миокард, снижение размера инфаркта миокарда

Снижение общего холестерина и холестерина липопротеидов низкой плотности на 15-20%

к обострению заболевания [10], риск обострения СКВ возрастает в 2, 5 раза во время шестимесячного периода после отмены ГХ [44].

В 1958 г. М. Ziff и соавт. [50] установили, что при СКВ добавление АП позволяет уменьшить поддерживающую дозу глюкокортикоидов. В. А. Насонова, А. В. Иванова и соавт. [1, 4] показали, что АП следует применять в момент уменьшения дозы глюкокортикоидов, чтобы предупредить возникновение синдрома «снижения дозы».

Однако в последние двадцать лет появились сведения о том, что АП эффективны и при выраженной активности СКВ, проявляющейся нефритом, васкулитом и поражением центральной нервной системы. В канадском исследовании прием ГХ снижал частоту обострений волчаночного нефри-

та на 74%, хотя различия между группами с и без ГХ оказались недостоверными [45]. В Хопкинской когорте (Hopkins Lupus Cohort) сочетание микофенолата мофетила 2000-3000 мг/сут и ГХ в дозе 400 мг/сут позволило добиться ремиссии мембранозного нефрита в течение 12 месяцев у 64% больных по сравнению с 22% пациентов, получающих только микофенолата мофетил ( $p=0,036$ ). Авторы рекомендовали продолжать или начинать прием ГХ при развитии волчаночного нефрита в качестве обязательного компонента комбинированной терапии [24].

Эпилепсия является одним из нейропсихиатрических проявлений СКВ, она включена в критерии диагноза. В исследовании LUMINA, где у 40 из 600 пациентов (6,7%) с достоверной СКВ развились эпилептические приступы, лечение ГХ способствовало более позднему возникновению эпилепсии [7].

Ретроспективный анализ начала СКВ у 130 американских военных показал, что у 26 пациентов, использовавших ГХ, промежуток времени между первым симптомом СКВ и появлением других признаков, позволяющих установить диагноз заболевания, был длительнее, чем у больных без ГХ (1,08 против 0,29 лет,  $p=0,018$ ). Подобный эффект был сопоставим с результатами приема глюкокортикоидов, но не нестероидных противовоспалительных препаратов. Иммунологические нарушения (скорость аккумуляции аутоантител и выработка различных аутоантител) у больных на фоне терапии ГХ оказались менее выраженными [23].

Противовоспалительный эффект АП имеет сложный генез. Во-первых, АП ингибируют образование пептидов главного комплекса гистосовместимости в антиген представляющих клетках за счет повышения рН внутриклеточного цитоплазматического пространства [20]. Кроме того, АП специфически блокируют сигналы, опосредованные цитозинфосфат диэстер-гуанином, которые через TLR 9 (Toll-like receptor) вызывают пролиферацию моноцитов, дендритных клеток, В-клеток и увеличение секреции ими различных цитокинов, хемокинов и иммуноглобулина [26, 29]. По-видимому, прерывание этих двух путей, стимулирующих В-клетки, и приводит к снижению активности заболевания.

В последние годы установлено влияние АП на воспалительные цитокины. Оказалось, что данные препараты более эффективны у пациентов с высоким уровнем фактора некроза опухоли (ФНО)- $\alpha$  и низким уровнем интерлейкина-10 [28].

Новая эра применения АП началась с открытия их антитромботических свойств. В 1970-1980 гг. АП использовались для профилактики тромбозов глубоких вен после ортопедических операций [21]. Затем было показано, что ГХ *in vitro* ингибирует активацию тромбоцитов, вызванную антифосфолипидными антителами (аФЛ), а у лабораторных животных (мышей) уменьшает размеры и время существования тромба, индуцированного антикар-

диолипиновыми антителами (аКЛ). Один из противосвертывающих механизмов препарата заключается в дозозависимом угнетении экспрессии Пб/Ша-гликопротеиновых рецепторов тромбоцитов, ответственных за их связывание с важнейшими активаторами агрегации (фибриногеном, фибронектином, фактором Виллебранда и др). Таким образом, ГХ имитирует действие специфических ингибиторов Пб/Ша-гликопротеиновых рецепторов, таких как абциксимаб, тирофибан и др. [15, 17].

ГХ и хлорохин обладают также гиполипидемическими свойствами, они нормализуют липидный профиль, снижая уровень общего холестерина (ХС) и ХС липопротеидов низкой плотности и повышая концентрацию ХС липопротеидов высокой плотности в крови, что при назначении совместно с глюкокортикоидами позволяет отчасти нивелировать негативный эффект последних [8, 33, 43, 48]. Более того, М. J. Roman и соавт. [38] продемонстрировали обратную взаимосвязь между приемом ГХ и наличием атеросклеротических бляшек при СКВ. Гипогликемическое, гиполипидемическое действие и уменьшение резистентности к инсулину при использовании ГХ были продемонстрированы у больных ревматическими заболеваниями и сахарным диабетом [36, 37]. Изменение уровня ХС в липопротеидах наблюдается не ранее чем через 3 месяца приема ГХ.

Тромбозы, обусловленные атеросклеротическим поражением сосудов или ассоциированные с антифосфолипидным синдромом (АФС), являются факторами неблагоприятного прогноза при СКВ. D. J. Wallace [46] предположил, что лечение ГХ приводит к снижению частоты тромбоэмболических осложнений у пациентов СКВ с АФС. В процессе длительного наблюдения за большой группой аФЛ-позитивных пациентов с СКВ было установлено, что у больных, получавших ГХ, частота тромбоэмболических осложнений была ниже (11%), чем у пациентов, не принимавших ГХ (20%) [46, 47]. Сходные данные получены М. Petri и соавт. [34, 35].

Протективное действие АП в отношении тромбозов продемонстрировано и в проспективном исследовании G. Ruiz-Irastorza и соавт. [39], наблюдавших 232 больных СКВ в течение 15 лет. За этот период тромбозы перенесли 37 из 232 пациентов (32 больных по 1 эпизоду и 5 больных по 2 эпизода). В 22 из 42 случаев окклюзии были артериальными, в 20 – венозными. Семь случаев (17%) произошли у пациентов, принимавших в этот момент АП, еще семь (17%) – развились после прекращения лечения АП, оставшиеся 28 (66%) – наблюдались у 24 больных, никогда не получавших АП. Таким образом, результаты исследования продемонстрировали, что применение АП в определенной мере защищало пациентов от развития тромбозов (ОШ=0,28, 95% ДИ 0,08-0,9).

D. Erkan и соавт. [16] провели регистрацию приема ГХ в течение последних 6 месяцев у 133 пациентов с аФЛ, обратившихся в клинику в связи с развитием первого тромбоза (77 человек) или только для планового обследования (56 человек), разделив их соответственно на 2 группы. В первой группе ГХ принимали 4 пациента, во второй – 21 ( $p < 0,001$ ), что позволило сделать вывод о том, что использование ГХ ассоциировалось с сохраняющимся «бессимптомным» состоянием, а следовательно, ГХ может применяться для первичной профилактики тромбозов у носителей аФЛ. Однако дизайн исследования D. Erkan и соавт. [16] имел явные недочеты, на что указывали сами авторы: группы различались по возрасту, частоте стандартных факторов риска тромбозов и наличию системных заболеваний соединительной ткани.

Два американских исследования [22, 30], в том числе многоцентровое исследование LUMINA (LUrus in MInorities: NAture vs nurture), проведенное по типу «случай-контроль», не подтвердили тот факт, что ГХ снижает вероятность развития тромбоцитических осложнений у больных СКВ.

Было продемонстрировано, что использование ГХ при СКВ предупреждает необратимое повреждение органов [18]. Последнее, как известно, связано не только с самим заболеванием, но и с применением различных лекарственных препаратов для его лечения. Наиболее ярким примером в данном случае могут служить глюкокортикоиды, прием которых при СКВ ассоциируется с развитием катаракты, инфарктов миокарда, асептических некрозов костей, остеопоротических переломов и т. д.

Поскольку проведение двойных слепых плацебо-контролируемых исследований по оценке воздействия ГХ на индекс повреждения (ИП) невозможно по этическим соображениям, наиболее интересными представляются результаты проекта LUMINA [18], в котором ИП оценивался на протяжении 2, 5 лет у 518 пациентов с СКВ. На момент включения в исследование длительность заболевания у всех больных не превышала 5 лет. Активность СКВ по шкале SLAM и ИП были выше у 227 больных (44%), не принимавших ГХ, поражение почек и ЦНС встречалось реже в группе леченных ГХ. Терапия ГХ уменьшала вероятность развития за время наблюдения новых необратимых изменений органов и систем (ОШ=0, 68 (95%ДИ 0, 53-0, 93)). Этот факт может быть связан как с противовоспалительным, так и с гиполипидемическим и антитромботическим действием АП. При учете факторов, влияющих на выбор терапии, протективный эффект сохранялся только в группе пациентов без необратимых повреждений в начале лечения, получавших ГХ (ОШ=0, 55 (95%ДИ 0, 34-0, 87)). Авторы не ставили перед собой задачу определить, какие преимущественно органы и системы защищает ГХ и так ли он полезен в сочетании с более сильными иммуносупрессивными препаратами, например

циклофосфаном, так как имелись ограничения, связанные с длительностью наблюдения и частотой развития повреждений. К недостаткам исследования следует отнести отсутствие сведений о дозировке и продолжительности лечения ГХ [18].

Многообразием механизмов действия АП на активность заболевания, частоту тромбозов и индекс повреждения можно объяснить и воздействие ГХ на общую выживаемость больных СКВ в исследовании LUMINA [6], включавшем 608 пациентов, 61 из которых умерли. Относительный риск летальных исходов при приеме ГХ снижался более чем в 7 раз (ОР=0, 128 (95%ДИ 0, 054-0, 301)). Эти выводы подтвердили результаты, полученные G. Ruiz-Irastorza и соавт. [39] в упоминавшемся выше длительном проспективном наблюдении за 232 больными СКВ, где 19 из 23 умерших (83%) никогда не использовали АП. По данным последних авторов, 15-летняя выживаемость в группах с АП и без АП составила соответственно 95% и 68% ( $p < 0,001$ ). Интересно, что среди причин смерти пациентов, в чью терапию когда-либо входили АП, не было кардиоваскулярных катастроф.

Плаквенил метаболизируется в печени с образованием неактивных метаболитов, выводится почками и в небольшом проценте (менее 10%) – с желчью. В моче ГХ может определяться в течение нескольких месяцев и даже лет после прекращения лечения. Из-за длительного периода полувыведения ( $T_{1/2} = 120$  часов) уровень ГХ в крови является хорошим маркером его приема в течение предшествующих недель, поэтому в некоторых странах налажен его мониторинг в реальной клинической практике. Так, во Франции измерение концентрации ГХ у 203 пациентов с СКВ позволило N. Costedoat-Chalumeau и соавт. [13] выделить тех больных, которые не принимали ГХ или использовали его не чаще 1-2 раз в неделю. Средняя концентрация ГХ в крови у них составляла 26 нг/мл (от 0 до 129 нг/мл), в то время как при регулярном приеме ГХ – 1079 нг/мл (от 205 до 2629 нг/мл).

Эти же авторы оценили концентрацию ГХ в цельной крови у 143 пациентов с СКВ, получавших ГХ по 400 мг/сут не менее 6 месяцев. В момент обследования активность СКВ была высокой (12,  $4 \pm 7$ , 5 баллов по шкале SLEDAI) у 23 больных. Средняя концентрация ГХ в этой группе оказалась ниже, чем у 120 пациентов с низкой активностью СКВ ( $694 \pm 448$  нг/мл против  $1079 \pm 526$  нг/мл,  $p = 0,001$ ). В дальнейшем у 14 из 120 больных, которые не имели признаков активности болезни в начале исследования, развилось обострение СКВ. Эти 14 пациентов имели исходно более низкий уровень ГХ в крови, чем те, у кого в дальнейшем сохранялась ремиссия заболевания. Мультивариантный анализ подтвердил, что низкая концентрация ГХ являлась единственным предиктором последующих обострений (ОШ=0, 4, 95% ДИ 0, 18-0, 85,  $p = 0,01$ ). Было продемонстрировано, что содержание ГХ в крови

менее 1000 нг/мл в 96% случаев приводило к обострению СКВ во время дальнейшего наблюдения [12].

В то же время суточная и суммарная доза АП влияют на развитие различных побочных эффектов (табл. 2). Относительно безопасная доза ГХ составляет 6 – 6,5 мг/кг/сут. При отсутствии ответа на такую терапию в США и Европе рекомендуется добавлять к ГХ хинакрин гидрохлорид по 100 мг/сут. В некоторых случаях ГХ заменяют на хлорохина фосфат или дифосфат (4 мг/кг/сут) [42].

Как указывалось выше, наиболее часто наблюдаются побочные реакции со стороны органов зрения. Они могут быть субъективными (затуманивание зрения, диплопия, ощущение ореола вокруг источника света, прогрессирующее сужение полей зрения и появление в центральной зоне пятна – скотомы) и объективными (нарушение аккомодации и конвергенции, отложение препарата в роговой оболочке, зернистость пигментного слоя, формирование обесцвеченных участков и реже симптома «бычьего глаза») [3].

В работе К. Rütger и соавт. [40] при офтальмологическом обследовании макулопатия была выявлена у 5 из 9 пациентов, принимавших хлорохин, и у 3 из 12 больных, которым проводилось лечение ГХ. Генерализованная ретинопатия встретилась в 1 случае использования ГХ и 1 – хлорохина. Суммарные дозы при повреждении сетчатки, по данным этих авторов, колебались от 170 до 1650 граммов для хлорохина и от 57 до 1190 граммов для ГХ, что свидетельствует о наличии индивидуальной чувствительности к данным препаратам.

Сочетание ГХ и хлорохина увеличивает риск развития ретинопатии [9, 41]. Поскольку «критические» дозы АП крайне вариабельны, при их приеме мультифокальную электроретинографию следует проводить ежегодно, а исследование остроты зрения и осмотр глазного дна – даже чаще [40].

Вопрос о возможности приема АП при беременности стал активно обсуждаться в последнее десятилетие. Показано, что АП проникают в плацентарный кровоток. Однако его применение для контроля активности СКВ и для профилактики тромбозов у беременных женщин, по-видимому, относительно безопасно, что продемонстрировали несколько исследований [25, 31]. Одно из них было проведено в Канаде. В исследование вошли дети (n=21), матери которых страдали ревматическими заболеваниями и в период с 1991 по 2000 гг. принимали ГХ или хлорохин во время беременности. Средние суточные дозы плаквенила и хлорохина составляли соответственно 317 мг и 332 мг, длительность приема во время гестации – 7, 2±2, 9 мес. Признаков офтальмологических заболеваний у детей выявлено не было, частота врожденных аномалий в данной когорте не превышала популяционную [25].

Второе исследование включало 35 детей от 34

Таблица 2

**ТОКСИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ АМИНОХИНОЛИНОВЫХ ПРЕПАРАТОВ**

**Влияние на нервную систему<sup>1</sup>:**

- Периферическая нейропатия
- Непроизвольные движения
- Нарушение аккомодации
- Вестибулярная дисфункция
- Неврит слухового нерва
- Звон в ушах
- Мигреноподобные головные боли
- Апатия
- Нервозность
- Бессоница
- Спутанное сознание
- Психоз
- Судороги

**Влияние на кожу и волосы:**

- Сухость кожи<sup>3</sup>
- Зуд<sup>3</sup>
- Крапивница<sup>3</sup>
- Макулопапулезная сыпь<sup>3</sup>
- Гиперпигментация кожи и ногтей<sup>2</sup>
- Обесцвечивание волос<sup>1</sup>
- Выпадение волос<sup>2</sup>

**Влияние на кроветворение:**

- Лейкопения<sup>2</sup>
- Агранулоцитоз<sup>2</sup>

**Влияние на желудочно-кишечный тракт<sup>3</sup>:**

- Анорексия
- Вздутие живота
- Спастические боли в животе
- Изжога
- Рвота
- Тошнота
- Потеря веса

**Влияние на зрение:**

**Субъективные<sup>3</sup>**

- Ухудшение зрения вдаль
- Скотомы
- Ночная слепота

**Объективные**

- Ухудшение цветоощущения<sup>3</sup>
- Скотомы с/без пигментных изменений глазного дна<sup>3</sup>
- Отек сетчатки<sup>2</sup>
- Побледнение диска глазного нерва<sup>2</sup>
- Генерализованная пятнистая пигментация<sup>3</sup>
- Отсутствие роговичных рефлексов<sup>3</sup>
- Отложения в роговице<sup>3</sup>
- Ретинопатия<sup>3</sup>

*Примечание: 1 – побочные эффекты при применении общетерапевтических доз, 2 – встречается менее чем в 1% случаев, 3 – встречается от 1 до 20% при терапии хлорохином и в 1-10% при терапии плаквенилом*

женщин с СКВ (19 больных), системной склеродермией (3), недифференцированным заболеванием соединительной ткани (2), смешанным заболеванием соединительной ткани (4), дерматомиозитом (1), первичным АФС (4), РА (1). Женщины получали ГХ в дозе 200 мг/сут не менее одного года до беременности и весь период гестации. Пятеро детей (11%) родились недоношенными (роды на сроке 33-36 недель). Грудное вскармливание проводилось в 8 случаях до 3-6 месяцев. У 3 новорожден-

ных отмечались изменения в анализах при оценке функции печени и почек, однако к 1 году жизни данные нарушения исчезли. При обследовании 16 детей сразу после рождения, через 6 месяцев и через год каких-либо офтальмологических симптомов и осложнений терапии ГХ найдено не было [31].

Более того, использование ГХ во время беременности может оказаться полезным. Так, в 2001 г. R. A. Levy и соавт. [27] сообщили о результатах рандомизированного исследования, в которое вошли 20 беременных с СКВ и ДКВ. Больные были разделены на 2 группы: половина получали ГХ, а оставшиеся 10 пациенток – плацебо. В начале исследования группы были сходны по основным клиническим проявлениям и проводимой терапии, а в конце исследования в группе плацебо активность СКВ (счет по шкале SLEDAI, модифицированной для беременных) была значительно выше, так же как и поддерживающая доза преднизолона. Было отмечено, что только в группе плацебо развивались гестозы, в одном случае беременность окончилась смертью плода. Срок родоразрешения и оценка новорожденного по шкале Апгар оказались больше в группе принимавших ГХ. У новорожденных в обеих группах не было обнаружено врожденных аномалий. Нейро-офтальмологическое обследование и исследование слуха у этих детей в более позднем возрасте (1, 5-3, 0 года) также не выявили каких-либо отклонений от нормы.

Еще одна работа, касающаяся влияния ГХ на исходы беременности при СКВ, была опубликована в 2006 г. M. E. Slowse и соавт. [11] привели результаты проспективного исследования, в котором беременные, поступившие в клинику между 1987 и 2002 гг., были разделены на 3 группы: 1-ая группа включала 163 женщин, не принимавших ГХ во время беременности, 2-ая – 56 пациенток продолживших прием ГХ, 3-ая – 38 больных, прекративших прием ГХ не ранее чем за 3 месяца до зачатия или в первом триместре беременности. Частота выкидышей на ранних сроках, потерь беременности на поздних сроках, мертворождений и врожденной патологии не различалась между группами. Степень активности СКВ (по визуальной аналоговой шкале и по шкале SLEDAI) и частота обострений во время беременности были значительно выше у больных, прекративших прием ГХ, хотя протеинурия или тромбоцитопения встречались с одинаковой вероятностью во всех группах. Женщинам, продолжав-

шим прием ГХ, во время беременности требовались меньшие поддерживающие дозы преднизолона. Все это позволило авторам сделать вывод о нецелесообразности прерывания лечения ГХ во время беременности.

Несмотря на столь обнадеживающие литературные данные, в России ГХ редко используется у пациенток с СКВ и с АФС во время беременности, так как его применение в этот период до сих пор официально не разрешено.

Нельзя забывать и о других побочных эффектах АП. Это в первую очередь гастроинтестинальные расстройства (рвота, диарея), которые чаще вызывает хлорохин, а не ГХ, поражение кожи (разнообразные сыпи, гипопигментация), мышц (миопатия без повышения уровня креатинфосфокиназы) и центральной нервной системы (головная боль, нередко провоцируемая ярким светом, возбуждение, инсомния) [9, 41].

A. A. Muslimani и соавт. [32] обнаружили признаки миелодиспластического синдрома (МДС) у 4 из 217 пациентов с различными ревматическими заболеваниями, длительно принимавших ГХ. Возраст больных с МДС колебался от 65 до 76 лет, доза ГХ составляла 400 мг/сут, а средняя длительность терапии – 10, 5 лет. Использование ГХ повышало частоту МДС в 123-137 раз по сравнению с популяцией людей старше 70 лет, в которой первичный МДС встречается у 15-50 на 100000 пациентов в год.

Известно, что хлорохин увеличивает вероятность развития блокад проводящих путей сердца на различных уровнях. Анализ электрокардиограмм 85 амбулаторных пациентов с системными заболеваниями соединительной ткани, получавших ГХ, позволил утверждать, что у данного препарата подобный эффект отсутствует: интервалы PR, QT и частота сердечных сокращений не отличались от нормальных показателей. Было зарегистрировано 2 случая неполной блокады правой ножки и 1 – левой ножки пучка Гиса, однако частота нарушений проводимости оказалась сходной с популяционной [48].

Таким образом, АП не только обладают множеством полезных эффектов, но и остаются одними из самых безопасных препаратов, причем ГХ (плаквенил) имеет ряд преимуществ перед другими представителями данной группы, что позволяет рекомендовать его длительный прием у большинства пациентов с СКВ и АФС и у больных с первичным АФС, в том числе во время беременности.

## ЛИТЕРАТУРА

### Литература

1. Иванова А. В., Полякова А. Г. Клиника и лечению системной красной волчанки. Тер. архив, 1961, 4, 65-71.
2. Клинические рекомендации. Ревматология. Под ред. Е. Л. Насонова. М., ГЭОТАР-Медиа, 2005, 141-167.
3. Муравьев Ю. В., Тургиева Э. П. Терапия антималярийными (аминохинолиновыми) препаратами и безопасность органа зрения. Научно-практич. ревматол., 2002, 2, 14-16.
4. Насонова В. А. Системная красная волчанка, М., Медицина, 1972, 205-206.
5. Рациональная фармакотерапия ревматических

- заболеваний. Руководство для практикующих врачей. Под ред. В. А. Насоновой, Е. Л. Насонова. М., «Литтерра», 2003, 176.
6. Alarcon G. S., McGwin G., Bertoli A. M. 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, 1168-1172.
  7. Andrade R. M., Alarcon G. S., Gonzalez L. A. et al. Seizures in patients with systemic lupus erythematosus: data from LUMINA, a multiethnic cohort (LIV). *Ann. Rheum. Dis.*, 2007, 17, [Epub. Ahead of print].
  8. Borba E. F., Bonfa E. Longterm beneficial effect of chloroquine diphosphate on lipoprotein profile in lupus patients with and without steroid therapy. *J. Rheumatol.*, 2001, 28, 780-785.
  9. Callen J. P. Management of skin disease in patients with lupus erythematosus. *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.*, 2002, 16 (2), 245-264.
  10. Christiansen J. V., Nielsen J. P. Treatment of lupus erythematosus with mepacrine: results and relapses during a long observation. *Br. J. Dermatol.*, 1956, 68, 73-87.
  11. Clowse M. E., Magder L., Witter F., Petri M. Hydroxychloroquine in lupus pregnancy. *Arthr. Rheum.*, 2006, 54 (11), 3640-3647.
  12. Costedoat-Chalumeau N., Amoura Z., Hulot J. S. et al. Low blood concentration of hydroxychloroquine is a marker for and predictor of disease exacerbations in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthr. Rheum.*, 2006, 54 (10), 3284-3290.
  13. Costedoat-Chalumeau N., Amoura Z., Hulot J. S. et al. Very low blood hydroxychloroquine concentration as an objective marker of poor adherence to treatment of systemic lupus erythematosus. *Ann. Rheum. Dis.*, 2007, 66 (6), 821-824.
  14. Costedoat-Chalumeau N., Hulot J. S., Amoura Z. et al. Heart conduction disorders related to antimalarials toxicity: an analysis of electrocardiograms in 85 patients treated with hydroxychloroquine for connective tissue diseases. *Rheumatology (Oxford)*, 2007, 46 (5), 808-810.
  15. Edwards M. H., Pierangeli S. S., Liu J. H. et al. Hydroxychloroquine reverses thrombogenic properties of antiphospholipid antibodies in mice. *Circulation*, 1997, 96, 4380-4384.
  16. Erkan D., Yazici Y., Peterson M. G. et al. A cross-sectional study of clinical thrombotic risk factors and preventive treatments in antiphospholipid syndrome. *Rheumatology*, 2002, 41, 924-929.
  17. Espinola R. G., Pierangeli S. S., Gharavi A. E., Harris E. N. Hydroxychloroquine reverses platelet activation induced by human IgG antiphospholipid antibodies. *Thromb. Haemost.*, 2002, 87, 518-522.
  18. Fessler B. J., Alarcon G. S., McGwin G. et al. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups. XVI. Association of hydroxychloroquine use with reduced risk of damage accrual. *Arthr. Rheum.*, 2005, 52, 1473-1480.
  19. Fox R. Antimalarial drugs. Mechanisms of action in autoimmune disease and prospects for drug development. *Clin. Immunother.*, 1995, 4, 1-16.
  20. Fox R. I. Mechanism of action of hydroxychloroquine as an antirheumatic drug. *Semin. Arthr. Rheum.*, 1993, 23, 82-91.
  21. Hansen E. H., Jessing P., Lindewald H. et al. Hydroxychloroquine sulphate in prevention of deep venous thrombosis following fracture of the hip, pelvis, or thoracolumbar spine. *J. Bone Joint Surg. Am.*, 1976, 58, 1089-1093.
  22. Ho K. T., Ahn C. W., Alarcon G. S. et al. Systemic lupus erythematosus in a multiethnic cohort (LUMINA XXVIII): Factors predictive of thrombotic events. *Rheumatology*, 2005, 44, 1303-1307.
  23. James J. A., Kim-Howard X. R., Bruner B. F. et al. Hydroxychloroquine sulfate treatment is associated with later onset of systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 2007, 16, 401-409.
  24. Kasitanon N., Fine D. M., Haas M. et al. Hydroxychloroquine use predicts complete renal remission 12 months among patients treated with mycophenolate mofetil therapy for membranous lupus nephritis. *Lupus*, 2006, 15, 366-370.
  25. Klinger G., Morad Y., Westall C. A. et al. Ocular toxicity and antenatal exposure to chloroquine or hydroxychloroquine for rheumatic diseases. *Lancet*, 2001, 358, 813-814.
  26. Leadbetter E. A., Rifkin I. R., Hohlbaum A. M. et al. Chromatin-IgG complexes activate B cells by dual engagement of IgM and Toll-like receptors. *Nature*, 2002, 416, 603-607.
  27. Levy R. A., Vilela V. S., Cataldo M. J. et al. Hydroxychloroquine (HCQ) in lupus pregnancy: double-blind and placebo-controlled study. *Lupus*, 2001, 10 (6), 401-404.
  28. Lopez P., Gomez J., Mozo L. et al. Cytokine polymorphisms influence treatment outcomes in SLE patients treated with antimalarial drugs. *Arthr. Res. Ther.*, 2006, 8, R42.
  29. Means T. K., Latz E., Hayashi F. et al. Human lupus autoantibody-DNA complexes activate DCs through cooperation of CD32 and TLR 9. *J. Clin. Invest.*, 2005, 115, 407-417.
  30. Mok C. C., Tang S. S. K., To C. H., Petri M. Incidence and risk factors of thromboembolism in systemic lupus erythematosus. A comparison of three ethnic groups. *Arthr. Rheum.*, 2005, 52, 2774-2782.
  31. Motta M., Tincani A., Faden D. et al. Antimalarial agents in pregnancy. *Lancet*, 2002, 359, 524-525.
  32. Muslimani A. A., Spiro T. P., Chaudhry A. A., Daw H. A. Secondary myelodysplastic syndrome after hydroxychloroquine therapy. *Ann. Haematol.*, 2007, 86 (7), 531-534.
  33. Petri M. Hydroxychloroquine use in the Baltimore Lupus Cohort: effects on lipids, glucose and thrombosis. *Lupus*, 1996, 5, 16-22.
  34. Petri M. Thrombosis and systemic lupus erythematosus: the Hopkins Lupus Cohort perspective. *Scand. J.*

- Rheumatol.*, 1996, 25, 191-193.
35. Petri M., Hochberg M., Hellmann D. et al. Incidence and predictors of thrombotic events in SLE: protective role of hydroxychloroquine. *Arthr. Rheum.*, 1992, 35, 54.
  36. Petri M., Lakatta C., Magder L., Goldman D. W. Effect of prednisone and hydroxychloroquine on coronary artery disease risk factors in systemic lupus erythematosus: a longitudinal data analysis. *Am. J. Med.*, 1994, 96, 254-259.
  37. Powrie J. K., Shojaee-Maradie F., Watts G. F. et al. Effects of chloroquine on the dyslipidemia of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Metabolism*, 1993, 42, 415-419.
  38. Roman M. J., Shanker B. A., Davis A. et al. Prevalence and correlates of accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *N. Engl. J. Med.*, 2003, 349, 2399-2406.
  39. Ruiz-Irastorza G., Egurbide M. -V., Pijoan J. -I. et al. Effect of antimalarials of thrombosis and survival in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 2006, 15, 577-583.
  40. Rütther K., Foerster J., Berndt S., Schroeter J. Chloroquine/hydroxychloroquine: variability of retinotoxic cumulative doses. *Ophthalmologie*, 2007, 104, 875-880.
  41. Rynes R. I. Antimalarial drugs in the treatment of rheumatological diseases. *Br. J. Rheumatol.*, 1997, 36, 799-805.
  42. Sato E. I. Advances in treatment of cutaneous lesions in patients with lupus erythematosus. *Lupus*, 2007, 16, 37-38.
  43. Tam L. S., Gladman D., Hallett D. et al. Effect of anti-malarial agents on the fasting lipid profile in systemic lupus erythematosus. *J. Rheumatol.*, 2000, 27, 2142-2145.
  44. The Canadian Hydroxychloroquine Study Group. A randomized study of the effect of withdrawing hydroxychloroquine sulfate in systemic lupus erythematosus. *N. Engl. J. Med.*, 1991, 324, 150-154.
  45. Tsakonas E., Joseph L., Esdaile J. M. et al. The Canadian hydroxychloroquine study group. A long-term study of hydroxychloroquine withdrawal on exacerbations in systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 1998, 7, 80-85.
  46. Wallace D. J. Does hydroxychloroquine sulfate prevent clot formation in systemic lupus erythematosus? *Arthr. Rheum.*, 1987, 30, 1435-1436.
  47. Wallace D. J., Linker-Israeli M., Metzger A. L., Stecher V. J. The relevance of antimalarial therapy with regard to thrombosis, hypercholesterolemia and cytokines in SLE. *Lupus*, 1993, 2, 13-15.
  48. Wallace D. J., Metzger A. L., Steicher V. J. et al. The cholesterol-lowering effect of hydroxychloroquine in patients with rheumatic disease: reversal of deleterious effects of steroids on lipid. *Am. J. Med.*, 1990, 89, 322-326.
  49. Wozniacka A., Carter A., McCauliffe D. P. Antimalarials in cutaneous lupus erythematosus: mechanisms of therapeutic benefit. *Lupus*, 2002, 11, 71-81.
  50. Ziff M., Esserman P., McEwen C. Observation on the course an treatment of systemic lupus erythematosus, *Arthr. Rheum.*, 1958, 1, 332.

Поступила 10.04.08