

Клінічний випадок хлорохінової макулопатії при тривалому лікуванні хлорохіном у пацієнтки із саркоїдозом легень

Н. В. Малачкова, канд. мед. наук, доцент; Т. Є. Козлова, лікар-офтальмолог

Вінницький національний
медичний університет
ім. М. І. Пирогова,

Центр зору «Оптимал»»

Вінниця (Україна)

E-mail: malachkovanatallia@gmail.com

Ключові слова:

хлорохінова макулопатія, клінічний
випадок, діагностика, лікування, помилки

Стаття присвячена актуальній темі хлорохінової макулопатії при тривалому лікуванні хлорохіном. Зважаючи на широке застосування хлорохіну для лікування хвороби COVID-19, актуальним є накопичення бази даних, щодо побічної дії цих препаратів, особливо у населення Європи, де прийом цих препаратів був не настільки великим, як у Північній та Південній Америці та країнах Азії та Африки (основний препарат для лікування малярії). На прикладі клінічного випадку ми показали можливий розвиток побічних явищ з боку органа зору при тривалому застосуванні препаратів хлорохінового ряду (Делагіл).

Актуальність. Антималарійні препарати (АМП) в ревматології широко застосовуються близько 70 років, в основному при лікуванні саркоїдозу, системної червоної вовчанки, ревматоїдного артриту. ХХ (хлорохін) часто рекомендують при ранніх стадіях саркоїдозу, до призначення гормонів. Sharma O.P. показав ефективність ХХ при нейросаркоїдозі у хворих, толерантних до ГКС (глюкокортикостероїди) або з непереносимістю ГКС. ХХ (хлорохін) та ГХХ (гідроксихлорохін) володіють імуносупресивною дією за рахунок впливу на метаболізм імунокомпетентних клітин сполучної тканини [3, 2]. Хлорохін (торгова назва делагіл, синтезований в 1934 р.), гідроксихлорохін (торгова назва плаквеніл, синтезований в 1946 р.) володіють протизапальною, протималарійною, протипротозойною та легкою імунодепресивною діями [3].

02.04.2020 МОЗ України наказом No 762 затвердив протокол лікування пацієнтів з коронавірусною хворобою (COVID-19). Серед затверджених препаратів є гідроксихлорохін (ГХХ) та хлорохін (ХХ) із зазначенням рекомендованих доз та терміну застосування в залежності від приналежності до певних вікових груп та важкості перебігу хвороби. Хоча по результатах масштабного медичного дослідження від 22.05.2020 (керівник Мандіп Мер з Об'єднаного бостонського медичного центру) доведено, що препарати хлорохінового ряду при лікуванні пацієнтів з коронавірусною інфекцією не тільки не приносять користі, але й можуть викликати важкі ускладнення [12].

Враховуючи різке збільшення пацієнтів, що отримують антималарійні препарати (АМП) в умовах епідемії коронавірусу, а також ймовірність неконтрольованих самостійних прийомів цих препаратів, нашою метою є збільшення інформованості лікарів про можливий розвиток небажаних явищ зі сторони органа зору.

Клінічний випадок

В травні 2019 р. в клініку звернулася пацієнтка 57 років зі скаргами на появу мерехтіння, спалахів в очах, зниження зору вдалину та на близькій відстані. При зборі анамнезу виявилось, що жінка хворіє на саркоїдоз легень та знаходиться на тривалій терапії делагілом (6 років) в дозуванні 6,5 мг/кг/добу. Наявність короткозорості відмічає з дитинства, користується окулярами.

Гострота зору:

OD = 0,06 з кор. Sph -7,0= 0,5;

OS= 0,06 з кор. Sph -7,0 cyl -0,75 ax 40= 0,5

Авторефрактометрія (вузька зіниця):

OD sph -7,0 cyl -0,50 ax 36;

OS sph -7,0 cyl -1,0 ax 42

Внутрішньоочний тиск (Icare): OD 14,0; OS 13,0

Дані оптичної біометрії:

OD 27,38/ 3,06/ 4,15

OS 27,42/ 3,21/ 4,01

Згідно теста Амслера: на обох очах – спотворення зображення в центрі.

Status localis (прояви змін симетричні на обох очах)

Передній відрізок: рогівка блискуча, в товщі рогівки поодинокі точкові помутніння, передня камера (ПК) середньої глибини, волога прозора, в товщі кришталика поодинокі вакуолі, на передній капсулі пігментні відкладення. В скловидному тілі рухомі нитчасті включення.

Очне дно: ДЗН блідо-рожевий, межі чіткі, міопічний конус, фовеальний рефлекс стушований, перерозподіл пігменту в центральній зоні з формуванням зони гіперпігментації у вигляді кільця.

За даними ОКТ OU: міопічна деформація профілю сітківки, стоншення сітківки за рахунок її внутрішніх

шарів, центральна концентрична атрофія пігментного епітелію сітківки (ПЕС), фоторецепторного шару (рис. 1 – див. 2 стор. обкладинки).

За даними комп'ютерної периметрії ОУ: парацентральна кільцева скотома (рис. 2).

Виставлено клінічний діагноз: обидва ока – хлорохінова макулопатія. Ускладнена початкова катаракта. Міопія високого ступеня з астигматизмом. Периферична дистрофія сітківки (по типу «бруківки»).

Рекомендовано: консультація пульмонолога, ревматолога з рекомендацією про відміну препарату Делагіл та можливим переходом на іншу терапію основного захворювання. Призначено біологічну активну добавку, що містить вітаміни і мікроелементи з антиоксидантними властивостями, лютеїн, зеаксантин, омега-3 незамінні жирні кислоти, екстракт червоного винограду. Препарат призначений з метою захисту клітин від руйнівної дії вільних радикалів, що прискорюють старіння та руйнування клітин сітківки.

Також рекомендовано місцевий офтальмологічний нейропротектор в очних краплях, що містить цитиколін, призначений з метою відновлення структурної цілісності ушкоджених мембран нервових клітин і захисту клітин від вільних радикалів.

При динамічному спостереженні пацієнтки через 7 міс скарги залишились сталими. Пацієнтка консультована з приводу свого основного захворювання лікарем-ревматологом. Рекомендовано відмінити Делагіл та призначено Метіпред (група ГКС). Відзначено незначне погіршення гостроти зору, що можна пов'язати із прогресуванням катаракти, міопізацією кришталика, що знайшло підтвердження в даних рефрактометрії та даних оптичної біометрії.

Гострота зору:

OD= 0,04 з кор. Sph -8,50= 0,3

OS= 0,04 з кор. Sph -9,50 cyl -0,50 ax 40=0,25

Аutoreфрактометрія (вузька зіниця):

OD sph -8,75 cyl -0,75 ax 39

OS sph -9,75 cyl -1,50 ax 45

Внутрішньоочний тиск (Icare): OD 12,0/ OS 14,0

Дані оптичної біометрії:

OD 27,36 / 3,00 / 4,35 мм

OS 27,43 / 3,07 / 4,42 мм

Зміни з боку ОКТ, комп.периметрії залишалися сталими.

За даними оптичної біометрії відмічалось незначне збільшення товщини кришталика обох очей: OD – з 4,15 до 4,35 (+ 0,2); OS – з 4,01 до 4,42 (+ 0,41).

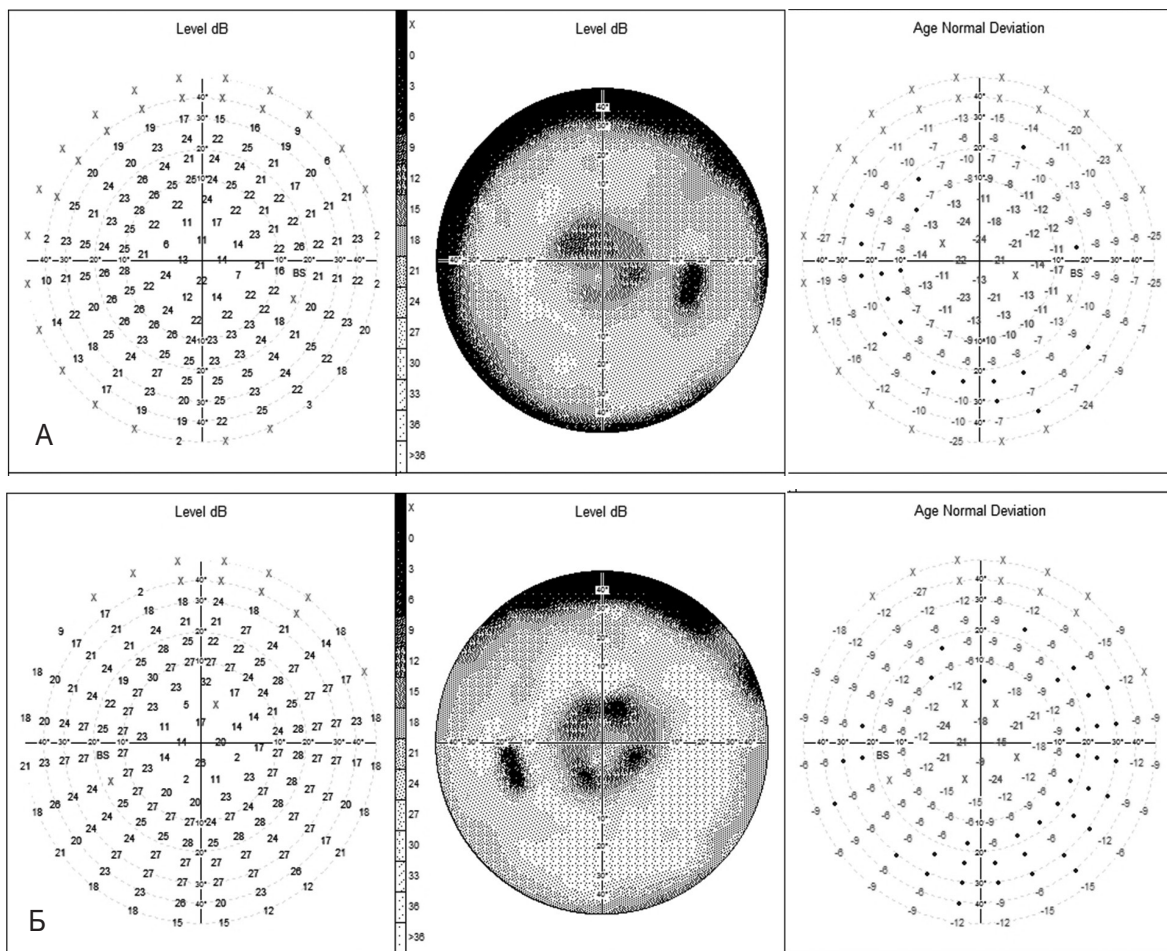


Рис. 2. Комп'ютерна периметрія обох очей (А – праве око; Б – ліве око) : парацентральна кільцева скотома

Заключення офтальмолога на момент початку терапії ХХ пацієнтка на жаль не зберегла, але наявність супутньої офтальмологічної патології лише підтверджує необхідність проведення регулярного офтальмологічного скринінгу у таких пацієнтів, чого не було забезпечено.

Обговорення

Американською академією офтальмології був розроблений протокол–рекомендація по скринінгу пацієнтів, що отримують похідні хлорохіну (2002) [2].

1. Відсутність скринінгу в перших 5 років терапії, при дотриманні певних умов:

- нормальні показники офтальмологічних досліджень перед початком терапії;
- доза препарату менша ніж 6,5 мг/кг на день.

2. Щорічний скринінг в перші 5 років від початку терапії рекомендується для пацієнтів з високим або невідомим ризиком через високі або невідомі дози препарату або інших факторів ризику таких як:

- печінкова або ниркова недостатність;
- пацієнти старші 60 років, пацієнти з макулодистрофією або з дистрофією сітківки можуть мати високий ризик розвитку токсичності;
- ожиріння може стати фактором ризику через неправильне дозування препарату;
- попередній прийом ХХ або ГХХ може збільшувати кумулятивну дозу препарату.

Побічна дія лікарських засобів — це небажаний наслідок, що виникає при використанні стандартних дозувань лікарських засобів, рекомендованих для профілактики або лікування захворювання [1].

Класифікація типів побічних ефектів лікарських засобів:

- тип А — прогнозовані реакції організму, що пов'язані з фармакологічною дією препарату. Ризик виникнення збільшується при збільшенні терапевтичних дозувань, низькій селективності дії та взаємодії з іншими лікарськими засобами. Можливі у будь-якого пацієнта;
- тип В — непрогнозовані реакції, що зустрічаються лише при підвищеній чутливості хворих, пов'язані з алергією або генетично-обумовленими порушеннями в ферментних системах. Види реакцій — лікарська непереносимість, ідіосинкразія, алергічні та псевдоалергічні реакції;
- тип С — реакції, що обумовлені тривалою терапією.

Основна перевага АМП перед іншими препаратами, що застосовуються в ревматології — менша частота розвитку небажаних явищ [7]. Не дивлячись на структурну схожість між ХХ та ГХХ, при призначенні АМП ревматологи різних країн віддають перевагу ГХХ, що пов'язано, в першу чергу, з його меншою токсичністю. J. Aviva-Zubieta та співавтори [4] у своїх дослідженнях, що були спрямовані на порівняння частоти небажаних явищ, які розвинулись за 8 років прийому ХХ та ГХХ, відмічено переважання небажаних явищ в групі

пацієнтів, що отримували ХХ (28,4% проти 14,7%, $p < 0.001$). Слід відмітити, що кількість небажаних явищ, пов'язаних з прийомом АМП, різко зменшується, якщо доза препарату не перевищує 250 мг/добу (< 4 мг/кг) для ХХ та 400 мг/кг ($< 6,5$ мг/кг) для ГХХ [8, 9].

Найбільш часті та легкі небажані явища пов'язані з шлунково-кишковими розладами. До них відносять: тошноту, біль в шлунку, діарею (7-12%).

Можливий розвиток шкірних проявів: поява кропивниці, шкірного зуду, кіреподібних висипань (4,3-12%) — пов'язана з прийомом ХХ. ГХХ викликає такі небажані явища дуже рідко (0-2 і 2-10% відповідно) [8, 9]. Небажані явища АМП пов'язані з впливом на ЦНС, зазвичай незначні та зворотні, проявляються в основному головним болем (1,3% для ГХХ та 12% для ХХ) та головокружінням [8, 9]. Вкрай рідко можуть спостерігатись дзвін у вухах, інсомнія та роздратованість [9].

Найбільш серйозним ускладненням, пов'язаним з прийомом АМП, вважається ретинопатія. В дослідженнях, що включали 647 пацієнтів, що отримували ХХ більше 10 років, і 2043 пацієнта, які отримували ГХХ протягом того ж періоду, ретинопатія відмічена у 2,5% пацієнтів, які отримували ХХ, і лише у 0,1%, що отримували ГХХ [9]. Вперше хлорохінову ретинопатію описав Cambiaggy в 1957 р. [5], а в 1967 р. Shearer і Dubois вперше описали ретинопатію, викликану токсичним впливом ГХХ.

Ураження органу зору при тривалому застосуванні АМП

Токсичний вплив препаратів ГХХ та ХХ не обмежується лише хлорохіною ретинопатією. В меншій частоті своїх проявів у пацієнтів спостерігаються зміни з боку рогівки, кришталика, циліарного м'язу.

Одним з ранніх проявів токсичності АМП (через 2-3 тижні від початку прийому) є кератопатія [2], яка проявляється субепітеліальними та інтрастромальними точковими відкладеннями. Можливий розвиток набряку епітелію та стромы. Відкладення носять різноманітний характер: від дифузних точкових помутнінь до радіальних ліній. Важливо зазначити, що зміни носять зворотній характер при відміні препарату та рідко призводять до зниження зору, але можуть викликати фотофобію та «halo»-ефект при погляді на джерело світла [2, 13].

Рідко зустрічається дисфункція циліарного м'язу, що викликає порушення процесу акомодатії. [2, 11].

Також можуть розвиватись патологічні зміни зі сторони кришталика — розвиток його помутніння (формування катаракти).

Найбільш загрозливим та прогностично несприятливим для зору є ураження сітківки. Прояви уражень при прийомі ГХХ та ХХ ідентичні, однак ризик розвитку вищий при застосуванні ХХ. Враховуючи зони ураження сітківки розрізняють хлорохінову макулопатію із ураженням макулярної зони та хлорохінову пігментну ретинопатію — ураження всієї площі сітківки. Необхідно зауважити, що ураження очей в такому

випадку носить двосторонній характер. При зверненні пацієнти відмічають скарги на зниження зору, спотворення зображення, важкість при читанні, порушення кольорового зору, спалахи, фотофобію, появу дефектів в центральному полі зору. Офтальмоскопічно на ранніх стадіях виявляється зникнення фовеального рефлексу. В подальшому розвивається порушення пігментації по типу "бичаче око" – кільце депігментації, обмежене в свою чергу, кільцем гіпер- і депігментації. При важких формах макулопатії виникає виражена атрофія пігментного епітелію сітківки в макулі. В більш пізніх стадіях відмічається відкладення пігменту на периферії, звуження ретинальних судин [2, 10]. Основною сучасною гіпотезою ретинотоксичності є те, що пусковим механізмом ретинопатії є критичний рівень накопичення ліпідних комплексів в гангліозних та біполярних клітинах, а також в гліальних клітинах сітківки – клітинах Мюллера [6]. В послідовному ці процеси можуть приводити до пошкодження ДНК клітини і її загибелі шляхом некрозу. В якості додаткових механізмів токсичності препарату виступають збільшення рівня внутрішньоклітинного рН, що призводить до порушення процесу рецепції на клітинній поверхні, а також зниження активності продукції простагландинів.

Висновок

На прикладі клінічного випадку ми показали можливий розвиток побічних явищ з боку органа зору при тривалому застосуванні препаратів хлорохінового ряду. Вважаємо доречним проведення повноцінного офтальмологічного огляду на початку терапії з послідовним обов'язковим скринінгом таких пацієнтів. Найбільш загрозливим та прогностично несприятливим для зору є ураження сітківки. Більші прояви ретинотоксичності відмічаються при застосуванні препарату хлорохін (торгова назва делягіл).

Література

1. ВООЗ. Безпека лікарських засобів: негативні реакції на ліки. Інформаційний бюлетень – №293.
2. Казарян А. А., Пономарева Е. Н. Случай глазных проявлений токсического воздействия гидроксихлорохина // Клиническая практика. – 2011. – №2. – С.12-21.
3. Лисицына Т. А., Котелева Н. М. Антималярийные препараты в терапии системной красной волчанки: прошлое, настоящее, будущее // Современная ревматология. – 2010. – №2. – С.81-87.
4. Avina- Zubieta J.A., Galiando-Rodriguez G. et al. Long term effectiveness of antimalarial drugs in rheumatic diseases // Ann Rheum Dis. – 1998. – Vol. 57. – P.582-587.
5. Cambiaggy A. Unusual ocular lesions in case of systemic lupus erythematosus. AMA // Arch.Ophthalmol. – 1957. – Vol.57. – P.451-453.
6. Duncker G., Schmiederer M. et al. Chloroquine-induced lipidosis in the rat retina: a functional and morphological study // Ophthalmologica. – 1995. – Vol.209. – P.79- 83.
7. 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.
8. 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. – Vol.69. – P.20-28.
9. Rynes R.I. Antimalarial drugs in the treatment of rheumatological diseases // Brit J of Rheum. – 1997. – Vol.36. – P.799-805.
10. Shearer R.V., Dubois E.I. Ocular changes induced by long term hydroxychloroquine (Plaquenil) therapy // Am. J. Ophthalmol. – 1967. – Vol.64. – P.245- 252.
11. Tehrani R., Ostrowski R.A., Hariman R., Jay W.M. Ocular toxicity of hydroxychloroquine // Semin. Ophthalmology. – 2008. – Vol. 23 (3). – P. 201- 209.
12. The Lancet journals. – Online First. – 22.05.2020.
13. Yam J.C., Kwok A.K. Ocular toxicity of hydroxychloroquine. // Hong Kong Med. J. – 2006. – Vol. 12 (4). – P. 294-304.

Автори засвідчують про відсутність конфлікту інтересів, які б могли вплинути на їх думку стосовно предмету чи матеріалів, описаних та обговорених в даному рукопису.

Поступила 22.03.2021

Клинический случай хлорохиновой макулопатии при длительном лечении хлорохином у пациентки с саркоидозом легких

Малачкова Н. В., Козлова Т. Е.

Винницкий национальный медицинский университет им. Н. И. Пирогова, Центр зрения «Оптимал»,
Винница, (Украина)

Статья посвящена актуальной теме хлорохиновой макулопатии при длительном лечении хлорохином. Несмотря на широкое применение хлорохина для лечения болезни COVID-19, актуальным является накопление базы данных, относительно побочного действия этих препаратов, особенно у населения Европы, где прием этих препаратов был не столь большим, как в Се-

верной и Южной Америке и странах Азии и Африки (основной препарат для лечения малярии). На примере клинического случая мы показали возможность развития побочных явлений со стороны органа зрения при длительном применении препаратов хлорохинового ряда (делягил).

Ключевые слова: хлорохинова макулопатия, клинический случай, диагностика, лечение, ошибки.