

# СИНТЕТИЧЕСКИЕ ПРОТИВОМАЛЯРИЙНЫЕ ПРЕПАРАТЫ (ХЛОРОХИН, ГИДРОКСИХЛОРОХИН)

## Фармакологические группы

Другие синтетические антибактериальные средства  
Иммунодепрессанты

## Нозологическая классификация (МКБ-10)

A06.4 Амебный абсцесс печени (только Хлорохин)  
A06.9 Амебиаз неуточненный (только Хлорохин)  
B54 Малярия неуточненная  
E80 Нарушения обмена порфирина и билирубина (только Хлорохин)  
L56 Другие острые изменения кожи, вызванные ультрафиолетовым излучением (только Хлорохин)  
M06.9 Ревматоидный артрит неуточненный  
M08 Юношеский [ювенильный] артрит  
M32 Системная красная волчанка  
M34 Системный склероз

**Фармакологическое действие** - *противопротозойное, противомаларийное, иммунодепрессивное, противовоспалительное, антиаритмическое (только Хлорохин).*

## Фармакодинамика

Тормозят синтез ДНК и вызывают гибель бесполой эритроцитарной формы всех видов плазмодий, дизентерийной амебы (только хлорохин).

Оказывают противовоспалительное и иммунодепрессивное действие при хронической дискоидной или системной красной волчанке (КВ) и остром и хроническом ревматоидном артрите (РА).

Подавляют синтез ревматоидного фактора и компонентов реакции острой фазы. Связывают свободные радикалы, накапливаются в лейкоцитах, стабилизируют клеточные и субклеточные мембраны, снижают высвобождение лизосомальных ферментов, подавляют реактивность лимфоцитов, тормозят хемотаксис лейкоцитов, образование дисульфидных связей, угнетают активность нейтральной протеазы и коллагеназы, снижают внутрикапиллярную агрегацию эритроцитов.

За счет активного связывания с нуклеиновыми кислотами ингибируют пре- и/или посттранскрипцию ДНК и РНК, оказывают цитотоксическое влияние, которое лежит в основе иммунодепрессивного и неспецифического противовоспалительного действия.

Снижая высвобождение цитокинов ИЛ-1 и ИЛ-6 (при сохранении синтеза интерферона гамма), препятствуют возникновению клонированных клеток, активации системы комплемента и Т-киллеров, подавляет аутоаллергический процесс и сопровождающее его воспаление (преимущественно фазу альтерации).

Хлорохин оказывает антиаритмическое действие обусловленное снижением возбудимости сердечной мышцы.

### Фармакокинетика

Быстро и почти полностью всасываются из ЖКТ, создавая  $C_{max}$  в крови через 2–6 ч. На 45-55% связываются с альбуминами плазмы крови. В больших концентрациях обнаруживаются в органах и тканях (печень, почки, селезенка, легкие). Постоянный уровень в плазме крови создается через 7 дней после начала приема. Легко проникают через ГЭБ и плаценту, обнаруживаются в грудном молоке. В небольшой степени (около 25%) метаболизируется в организме, 70% выводится в неизменном виде. В печени частично превращаются в активные этилированные метаболиты. Неизмененный препарат и его метаболиты хорошо распределяются в организме, накапливаются в тканях с высоким уровнем обмена (в печени, почках, легких, селезенке — в этих органах концентрация превышает плазменную в 200–700 раз; ЦНС, эритроцитах, лейкоцитах), а также в сетчатке глаза и тканях, богатых меланином. Выделяются из организма медленно: концентрация в плазме крови снижается на 50% в течение 3 дней. Элиминирование осуществляется преимущественно путем экскреции в неизменном виде почками, поэтому при снижении их функции могут накапливаться в организме. Подкисление мочи повышает скорость выведения, подщелачивание — снижает.  $T_{1/2}$  — 30–60 суток.

Эффективны в отношении всех форм *Plasmodium vivax* и *Plasmodium malariae*, эритроцитарных форм большинства штаммов *Plasmodium falciparum* (кроме хлорохинрезистентных), тканевых форм дизентерийной амёбы (только хлорохин).

### Применение

В дерматологии оба препарата: хроническая и подострая формы системной красной волчанки, склеродермия, красный плоский лишай (при неэффективности других методов);

В дерматологии - только Хлорохин - фотодерматозы, поздняя кожная порфирия,

Другие показания: малярия (профилактика и лечение всех хлорохинчувствительных видов), ревматоидный артрит, ЮРА; только Хлорохин - внекишечный амёбиаз, амёбный абсцесс печени,.

### Противопоказания

- гиперчувствительность к производным 4-аминохинолина и хинину,
- печеночная и/или почечная недостаточность,
- угнетение костномозгового кроветворения,
- выраженные поражения сердечной мышцы (с нарушением ритма),
- нейтропения,
- псориатический артрит,
- ретинопатия;

- наследственная непереносимость лактозы, недостаточность лактазы, галактоземия или синдром мальабсорбции глюкозы/галактозы (из-за присутствия в составе препаратов лактозы).
- детский возраст до 6 лет (только гидроксихлорохин)

### **Ограничения к применению**

- дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы,
- эпилепсия,
- миастения,
- тяжелые заболевания ЖКТ,
- одновременный прием гепато- и нефротоксичных средств,
- псориаз (риск обострения)
- беременность и лактация
- зрительные расстройства (снижение остроты зрения, нарушение цветового зрения, сужение полей зрения),
- гематологические заболевания (в т.ч. и в анамнезе);
- тяжелые неврологические заболевания, психозы (в т.ч. и в анамнезе);
- поздняя кожная порфирия (риск обострения – только Гидроксихлорохин),

### **Применение при беременности и кормлении грудью**

Проникают через плаценту. В отношении применения во время беременности данные ограничены. Следует отметить, что 4-аминохинолины в терапевтических дозах могут вызывать внутриутробные повреждения ЦНС, в т.ч. слухового нерва (нарушения со стороны слуха и вестибулярного аппарата, врожденная глухота), кровоизлияния в сетчатку глаза и аномальную пигментацию сетчатки. Поэтому следует избегать применения гидроксихлорохина при беременности, за исключением случаев, когда потенциальная польза для матери превышает риск для плода.

Следует тщательно взвешивать необходимость применения препарата во время кормления грудью, т.к. показано, что он в небольших количествах выделяется в материнское молоко, а маленькие дети особенно чувствительны к токсическим эффектам 4-аминохинолинов.

### **Побочные действия**

*Со стороны кожных покровов:* иногда встречаются кожные высыпания; описаны также зуд, изменения пигментации кожи и слизистых оболочек, обесцвечивание волос и алопеция. Эти изменения обычно быстро проходят после прекращения лечения. Сообщалось о развитии буллезной сыпи, включая очень редкие случаи мультиформной эритемы и синдрома Стивенса-Джонсона, фоточувствительности и отдельных случаев эксфолиативного дерматита.

Обострение имеющегося псориаза, порфирии (гидроксихлорохин).

Высыпания в виде крапивницы, ангионевротического отека, папулезной сыпи

*Со стороны органа зрения:* может развиваться ретинопатия с изменениями пигментации и дефектами в полях зрения. В ранней форме эти явления обычно обратимы после прекращения приема. Если состояние остается недиагностированным, то может возникнуть риск прогрессирования.

Возможны обратимые изменения роговицы, включая отек и помутнение. При прекращении лечения эти изменения могут подвергнуться обратному развитию.

Могут возникать дозозависимые и обратимые нарушения аккомодации.

*Со стороны органов ЖКТ:* тошнота, рвота, диарея, снижение аппетита, боль в животе, гепатотоксическое действие вплоть до печеночной недостаточности

*Со стороны центральной нервной системы:* головная боль, головокружение, расстройства сна, психоз, судорожные припадки, эмоциональная лабильность, звон в ушах.

*Со стороны периферической нервной системы и мышц:* случаи миопатии скелетных мышц или нейромиопатии, ведущие к прогрессирующей слабости и атрофии проксимальных мышечных групп. Могут наблюдаться слабые сенсорные изменения, подавление сухожильных рефлексов и снижение нервной проводимости.

*Со стороны сердечно-сосудистой системы и крови (кровотворение, гемостаз):* кардиомиопатия с изменениями на ЭКГ, снижение АД; лейкопения, тромбоцитопения, апластическая анемия.

*Аллергические реакции:* бронхоспазм

*Прочие:* артралгия

### **Взаимодействие**

Антациды нарушают абсорбцию хлорохина и гидроксихлорохина (интервал должен быть не менее 4 часов), циметидин повышает их концентрацию в плазме крови.

Сочетание с другими противомаларийными средствами может дать антагонистический эффект.

Несовместимы с препаратами золота, пеницилламином, фенилбутазоном, цитостатиками, левамизолом (возрастает нейротоксичность и вероятность возникновения кожных реакций).

В комбинации с глюкокортикоидами увеличивают риск развития миопатии и кардиомиопатии, с ингибиторами МАО — токсичность, с этанолом — гепатотоксичность, с сердечными гликозидами — гликозидную интоксикацию.

Уменьшают эффективность применения антирабической вакцины.

Гидроксихлорохин может усиливать эффекты инсулина и пероральных гипогликемических средств

### **Способ применения и дозы в дерматологии:**

*Внутри во время или сразу после еды.*

При системной красной волчанке: хлорохин - по 250-500 мг, гидроксихлорохин – по 200-400 мг ежедневно. Длительность - в течение нескольких недель или месяцев в зависимости от реакции пациента, возможно применение поддерживающей терапии в половинной суточной дозе.

При кожной красной волчанке, склеродермии, КПЛ: хлорохин - по 250 мг 2 раза в день, гидроксихлорохин - по 200 мг 2 раза в день, циклами по 10 дней с перерывом 5 дней или по 20 дней с перерывом 10 дней, количество циклов зависит от эффекта, возможно профилактическое применение в весенне-летний период.

Фотодерматозы и поздняя кожная порфирия (только хлорохин) - в течение недели по 250 мг ежедневно, затем еженедельно – по 500–750 мг.

### **Передозировка**

Симптомы: головная боль, нарушение сознания, рвота, расстройство зрения, нарушение ритма вплоть до остановки сердца, судороги и коллапс. Смерть может наступить в течение 2 ч после приема от угнетения дыхания.

Лечение: зондовое промывание желудка; активированный уголь (в дозе, в 5 раз превышающей предполагаемую дозу хлорохина). Возможно применение рвотных средств, перитонеальный диализ, плазмаферез. Целесообразно парентеральное введение диазепама (описано уменьшение кардиотоксичности хлорохина на его фоне).

### **Меры предосторожности**

В период лечения необходимо проведение систематических осмотров окулиста и невролога, контроль клеточного состава крови. Больные должны соблюдать осторожность при вождении транспорта или выполнении работ, требующих повышенного внимания, т.к. хлорохин и гидроксихлорохин могут нарушать аккомодацию и четкость видения. Если это состояние не проходит само по себе, доза может быть временно снижена.