

# Zastosowanie leków przeciwmalarycznych w terapii chorób skóry

## Application of antimalarial medications in the treatment of skin diseases

Katarzyna M. Chyl-Surdacka, Joanna Przepiórka-Kosińska, Agnieszka Gerkowicz, Dorota Krasowska, Grażyna Chodorowska

Klinika Dermatologii, Wenerologii i Dermatologii Dziecięcej Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

Przeł Dermatol 2016, 103, 316–322  
DOI: 10.5114/dr.2016.61782

**SŁOWA KLUCZOWE:**  
toczeń rumieniowaty  
układowy, działania  
niepożądane, retinopatia,  
leki przeciwmalaryczne.

**KEY WORDS:**  
systemic lupus erythematosus,  
adverse events, retinopathy,  
antimalarial drugs.

**ADRES DO KORESPONDENCJI:**  
lek. med. Katarzyna M. Chyl-  
-Surdacka  
Klinika Dermatologii,  
Wenerologii i Dermatologii  
Dziecięcej  
Uniwersytet Medyczny  
ul. Radziwiłłowska 13  
20-080 Lublin  
tel.: +48 508 320 087  
e-mail: kasiachyl@gmail.com

### STRESZCZENIE

Leki przeciwmalaryczne są używane w medycynie od ponad 300 lat. Pierwotnie wykorzystywano je do leczenia malarii, obecnie ze względu na właściwości przeciwzapalne, immunomodulujące, antyproliferacyjne i fotoprotekcyjne stosowane są w terapii wielu jednostek chorobowych w dermatologii i reumatologii. Skuteczność preparatów wykazano w leczeniu takich chorób, jak toczeń rumieniowaty układowy, reumatoidalne zapalenie skóry, porfiria skórna późna, liszaj płaski przymieszkowy, wrzodzące zapalenie jamy ustnej, sarkoidoza, a nawet łysienie plackowate. Chlorochina i hydroksychlorochina są lekami dobrze tolerowanymi, które rzadko powodują poważne objawy niepożądane. Do znanych skutków ubocznych należą: zaburzenia żołądkowo-jelitowe, retinopatia, kardiomiopatia, zaburzenia układu nerwowo-mięśniowego, hiperpigmentacja skóry, zaburzenia hematologiczne. Mimo to leki przeciwmalaryczne nadal są chętnie stosowane również w przebiegu chorób układowych tkanki łącznej w ciąży. Należy jednak zwrócić uwagę na konieczność monitorowania leczenia – okresowych badań narządu wzroku w czasie terapii chlorochiną, szczególnie przy terapii długotrwałej i dużymi dawkami leku. W artykule omówiono mechanizm działania, właściwości farmakokinetyczne, wskazania i działania niepożądane tej grupy leków.

### ABSTRACT

Antimalarial drugs used in medicine for over 300 years, nowadays, due to their anti-inflammatory, immunomodulatory and antiproliferative photoprotective properties, are used in the therapy of many dermatologic and rheumatologic disorders. The efficacy of these medications is proven in systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, porphyria cutanea tarda, lichen planus, ulcerative stomatitis, sarcoidosis, and even alopecia areata. Chloroquine and hydroxychloroquine belong to a group of well-tolerated drugs that occasionally cause adverse effects, which include gastrointestinal disorders, retinopathy, cardiomyopathy, neuromuscular disorders, skin hyperpigmentations, and hematological disorders. Nevertheless, these drugs continue to be frequently applied, including for systemic diseases of connective tissue during pregnancy. However, the treatment must be monitored – periodic ophthalmologic examinations during therapy with chloroquine must be performed, especially during prolonged treatment with high doses of these drugs. The article discusses the mechanism of action, pharmacokinetics, indications and adverse effects of these medications.

## WPROWADZENIE

Leki przeciwmalaryczne są stosowane w medycynie od ponad 300 lat. Pierwszym naturalnym preparatem pochodzącym z kory południowoafrykańskiego drzewa chinowego była chinina, używana przez europejskich kolonistów przebywających w krajach tropikalnych jako środek przeciwko malarii [1, 2]. Syntetyczne środki przeciwmalaryczne – kwinastryna, chlorochina i hydroksychlorochina – są używane od lat 30. XX wieku. W 1951 roku Page opisał dobrą odpowiedź pacjentów z toczniem rumieniowatym układowym na chlorochinę i hydroksychlorochinę [wg 2, 3]. Obecnie preparaty przeciwmalaryczne znajdują zastosowanie w terapii wielu schorzeń dermatologicznych, takich jak: toczeń rumieniowaty, porfiria skórna późna, polimorficzny osutek świetlny, zapalenie skórno-mięśniowe, sarkoidoza, ziarniak obrączkowy, liszaj płaski, a także wielu chorób reumatycznych [3–5].

## MECHANIZM DZIAŁANIA

Leki przeciwmalaryczne mają działanie przeciwzapalne, immunomodulujące, antyproliferacyjne i fotoprotekcyjne [1–3, 6–8]. Dzięki właściwościom lipofilnym preparaty łatwo przenikają przez bariery błon komórkowych, a jako słabe związki zasadowe powodują zwiększanie pH w pęcherzykach lizosomalnych i endosomach [1, 3, 5, 6, 9, 10]. Zmiany środowiska wewnątrzkomórkowego prowadzą do zaburzenia mechanizmów sekrecji białek, przyłączania ligandów do receptorów i fagocytozy oraz procesów przetwarzania i prezentacji antygenów zewnątrz- i wewnątrzkomórkowych przez makrofagi i komórki dendrytyczne [1, 2, 5, 6, 9–11]. Należy zaznaczyć, że procesy upośledzenia prezentacji antygeny dotyczą przede wszystkim autoantygenów, co ma podstawowe znaczenie w leczeniu chorób autoimmunologicznych [2]. Dodatkowo chlorochina i hydroksychlorochina upośledzają proliferację komórek T, produkcję cytokin prozapalnych: interleukiny (IL)-1, IL-2, IL-6, IL-18, czynnika martwicy nowotworów (ang. *tumor necrosis factor*  $\alpha$  – TNF- $\alpha$ ), interferonu (IFN)- $\gamma$ , przez limfocyty i monocyty [1–3, 5–7, 11]. Działanie przeciwzapalne wynika także z hamowania fosfolipazy A2 i wtórnego zmniejszania syntezy prostaglandyn [1, 5, 7, 11].

Ważnym mechanizmem działania chlorochiny i hydroksychlorochiny w zakresie leczenia chorób autoimmunologicznych jest efekt hamowania aktywności receptorów z rodziny Toll-like (TLR) [1, 3, 5, 6, 9]. W toczniu rumieniowatym układowym (*systemic lupus erythematosus* – SLE) dochodzi do wiązania własnych, wewnątrzkomórkowych kwasów nukleinowych do receptorów TLR, głównie typu 7 i 9, co powoduje pobudzenie autoreaktywnych lim-

focytów B i destrukcję własnych tkanek [3]. Zmiana środowiska wewnątrzkomórkowego na zasadowe spowodowana wnikaniem leków przeciwmalarycznych blokuje wiązanie kwasów nukleinowych do tych receptorów [1, 11]. Działanie immunomodulujące i przeciwzapalne leków jest także skutkiem ich oddziaływania na układ metaloproteinaz macierzy zewnątrzkomórkowej. Białka te w warunkach fizjologicznych wpływają na procesy przebudowy i remodelingu macierzy zewnątrzkomórkowej, natomiast zaburzenie równowagi pomiędzy nimi uczestniczy w rozwoju wielu chorób, w tym SLE. Lesiak i wsp. w badaniu obejmującym 25 pacjentów z rozpoznaniem SLE poddanych 3-miesięcznej terapii chlorochiną wykazali znaczne zmniejszenie stężenia metaloproteinazy 9 (MMP-9) oraz wzrost stężenia tkankowego inhibitora metaloproteinaz (TIMP-1) po podaniu leku [12]. Przywrócenie równowagi pomiędzy metaloproteinazami i ich inhibitorami, na które wpływa terapia chlorochiną, może zmniejszyć nieprawidłowy i niekorzystny remodeling tkanek oraz procesy zapalne leżące u podstawy wielu chorób autoimmunologicznych [12].

Mechanizm działania fotoprotekcyjnego chlorochiny i hydroksychlorochiny nie jest dostatecznie poznany pomimo funkcjonowania w piśmiennictwie kilku teorii starających się wyjaśnić to zjawisko [2]. Jedną z nich dotyczy zdolności tych leków do blokowania niepożądanych odczynów skórnych przez absorbowanie promieni UV, inną wiąże działanie fotoprotekcyjne ze zmniejszaniem odpowiedzi zapalnej keratynocytów spowodowanej ekspozycją na światło słoneczne. Promowanie naturalnej fotoprotekcji odbywa się także poprzez indukujący wpływ na transkrypcję genu c-jun [1, 2, 5]. Preparaty przeciwmalaryczne charakteryzuje ponadto dodatkowe działanie ochronne poprzez wiązanie i stabilizację DNA [5].

Ważną właściwością chlorochiny i hydroksychlorochiny, szczególnie cenną w leczeniu chorób układowych tkanki łącznej, jest ich aktywność przeciwzakrzepowa, hipolipemizująca oraz hipoglikemiczna [3, 10]. Niektórzy autorzy sugerują, że użycie tych preparatów, zwłaszcza hydroksychlorochiny, w leczeniu SLE przedłuża przeżycie pacjentów poprzez zapobieganie incydentom sercowo-naczyniowym i zakrzepowo-zatorowym [2, 3, 5, 10, 11].

## FARMAKOKINETYKA

Chlorochina i hydroksychlorochina należą do grupy 4-aminochinolonów różniących się obecnością dodatkowego łańcucha bocznego w cząsteczce hydroksychlorochiny. Po podaniu doustnym 90–100% leku jest wchłaniane z przewodu pokarmowego, a zwiększenie biodostępności następuje po przyjęciu go wraz z bogatotłuszczowym i bogatobiałkowym

posiłkiem [2, 13]. Stwierdzono największe powinowactwo chlorochiny i hydroksychlorochiny do tkanek bogatych w melaninę, w których związki te mogą osiągnąć stężenie nawet 200 razy większe od stężenia osoczowego [2, 14, 15]. Stabilne stężenie leku w osoczu osiągane jest po 4–6 tygodniach terapii i taki czas jest wymagany do osiągnięcia pełnego efektu terapeutycznego [2].

Leki przeciwmalaryczne metabolizowane są głównie w wątrobie przy udziale cytochromu P-450, wydalane w 40–70% z moczem [3, 13]. Należy zachować ostrożność u chorych z upośledzoną czynnością wątroby i nerek, szczególnie ze względu na fakt dodatkowego obniżania klirensu kreatyniny indukowanego przez chlorochinę [13].

W licznych badaniach wykazano ponadto, że palenie tytoniu przez chorych na SLE leczonych preparatami przeciwmalarycznymi zmniejsza ich skuteczność, choć ostatnie dane nie potwierdzają tego związku [2].

## DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Preparaty przeciwmalaryczne są lekami dobrze tolerowanymi i rzadko powodują poważne objawy niepożądane. Takie działania, jak zaburzenia żołądkowo-jelitowe, świąd i inne objawy skórne, zwykle są odwracalne i ustępują po zmniejszeniu dawki leku. Nieodwracalne efekty mogą dotyczyć wpływu na siatkówkę, układ nerwowy oraz mięsień sercowy i powinny skłaniać lekarza do monitorowania leczenia, a także ewentualnego zakończenia terapii [11, 13].

Najczęstsze działania na narząd wzroku, które dotyczy blisko 90% pacjentów leczonych chlorochiną i około 5% leczonych hydroksychlorochiną, polega na odkładaniu złogów w obrębie rogówki [2]. Efekt ten nie zwiększa ryzyka wystąpienia retinopatii, nie stanowi przeciwwskazania do kontynuowania terapii, u większości chorych przebiega bezobjawowo. Tylko część pacjentów zgłasza zaburzenia ostrości widzenia lub występowanie objawu „halo” [1, 2]. Najpoważniejszym i nieodwracalnym działaniem niepożądanym chlorochiny i hydroksychlorochiny jest retinopatia [2, 3, 5, 14, 15]. Objaw ten rzadko występuje w pierwszych 5 latach leczenia i zależy od stosowanej dawki i długości terapii [5, 7]. W badaniu Palma Sanchez i wsp. [16] przeprowadzonym u 40 pacjentów leczonych preparatami przeciwmalarycznymi stwierdzono wystąpienie retinopatii u 13,1% pacjentów leczonych chlorochiną i istotnie mniejsze ryzyko przy zastosowaniu hydroksychlorochiny. Ponadto podkreślono rolę nadciśnienia tętniczego jako dodatkowego czynnika mającego znaczny wpływ na rozwój retinopatii [16]. W innym badaniu obejmującym 2043 pacjentów leczonych hydroksychlorochiną wykazano wystąpienie retinopatii jedynie u 0,1%

chorych stosujących lek przez okres dłuższy niż 10 lat [7, 17]. Celem badań zalecanych w przebiegu terapii lekami przeciwmalarycznymi jest uchwycenie wczesnego etapu choroby – utraty funkcji w rejonie obwodowym siatkówki, ponieważ odstawienie leków może zapobiec dalszemu rozwojowi patologii, natomiast kontynuowanie leczenia powoduje powstanie typowego obrazu „bawolego oka” widocznego w badaniu dna oka z towarzyszącym centralnym ubytkiem pola widzenia [1, 2]. W związku z tym zgodnie z rekomendacjami Amerykańskiej Akademii Okulistyki (AAO) z 2009 roku przed rozpoczęciem terapii lub w pierwszym roku jej trwania zaleca się wykonanie podstawowego badania okulistycznego z użyciem biomikroskopu, przeprowadzenie perymetrii i badania dna oka oraz przynajmniej jednego z badań: optycznej koherentnej tomografii, obrazowania z użyciem autofluorescencji dna oka lub elektroretinografii. Amerykańska Akademia Okulistyki zaleca wykonywanie corocznych badań po 5 latach leczenia u pacjentów nieobciążonych czynnikami ryzyka i od początku terapii u pacjentów z grupy ryzyka rozwoju retinopatii (chorzy powyżej 60. roku życia, z dodatnim wywiadem retinopatii lub makulopatii, zaburzeniem funkcjonowania nerek lub wątroby oraz przekraczających dawki 400 mg dla hydroksychlorochiny i 250 mg dla chlorochiny) [2, 11]. Leki przeciwmalaryczne są przeciwwskazane u pacjentów z dodatnim wywiadem w kierunku retinopatii [5].

Leki przeciwmalaryczne mogą niekorzystnie wpływać na układ nerwowo-mięśniowy. Konsekwencją działania pobudzającego korę mózgową są występujące niejednokrotnie w trakcie terapii zaburzenia snu (insomnie, koszmary), bóle i zawroty głowy, drażliwość, psychozy, depresja [1–3, 13]. W piśmiennictwie opisywano także przypadki miopatii mięśni proksymalnych, najczęściej dotyczące mięśni kończyn dolnych, połączone z neuropatią obwodową, jak również obustronne, symetryczne osłabienie refleksu [11]. Opisywano przypadki zajęcia mięśni powiek i objawów podobnych do występujących w miastonii w czasie leczenia chlorochiną, a nawet niewydolność oddechową wtórną do porażenia mięśni oddechowych w czasie leczenia hydroksychlorochiną [1, 2, 11]. W związku z wymienionymi działaniami należy zachować szczególną ostrożność przy włączaniu leków z tej grupy u pacjentów z chorobami układu nerwowo-mięśniowego lub zaburzeniami psychicznymi [5].

Toksyczny wpływ na mięsień sercowy dotyczy indukowania zaburzeń przewodzenia oraz niewydolności serca z powodu kardiomiopatii przerostowej [3]. Objawy te znacznie częściej występują u chorych przyjmujących chlorochinę, a także u pacjentów leczonych preparatami przeciwmalarycznymi z powodu tocznia rumieniowatego w porównaniu z pa-

cjentami leczonymi z powodu innych schorzeń [1, 2, 11]. W badaniach dotyczących wpływu hydroksychlorochiny na mięsień sercowy nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w porównaniu z populacją ogólną [7, 18]. W związku z odwracalnością kardiomiopatii w razie jej wykrycia na wczesnym etapie zaleca się wykonywanie badania kardiologicznego obejmującego regularnie powtarzane badanie elektrokardiograficzne oraz przezprzelykowe badanie echokardiograficzne u chorych przyjmujących chlorochinę [19].

Niewątpliwie najczęstszym objawem niepożądanym w trakcie terapii lekami przeciwmalarycznymi, występującym zwykle w pierwszych tygodniach leczenia są zaburzenia żołądkowo-jelitowe obejmujące nudności, wymioty i biegunkę [3]. Nieco rzadziej pacjenci zgłaszają zagę, uczucie wzdęcia, zaburzenia apetytu czy też zauważany jest wzrost aktywności transaminaz. Objawy te zwykle ustępują z czasem lub po nieznacznej redukcji dawki leku [1, 11].

Objawy hematologiczne obejmujące agranulocytozę lub anemię aplastyczną występują niezwykle rzadko, niemniej w czasie terapii zaleca się okresowe kontrolne badania morfologii krwi, zwłaszcza u pacjentów obciążonym chorobami hematologicznymi w wywiadzie [3]. Dodatkowym niekorzystnym objawem u chorych z współistniejącym niedoborem glukozy-6-fosfatazy jest anemia hemolityczna [1, 2, 11, 13].

Znanym działaniem niepożądanym pojawiającym się w czasie długotrwałej terapii jest nadmierna pigmentacja skóry dotycząca 10–25% leczonych hydroksychlorochiną i ustępująca powoli, w ciągu kilku miesięcy po zakończeniu terapii [3, 13, 20]. Powstające wykwity to zwykle plamy barwy od niebieskoszarej do ciemnofioletowej, lokalizujące się najczęściej na skórze twarzy, podbródka, śluzówek podniebienia twardego, rzadziej na tułowiu i kończynach dolnych [1, 20]. Kwinakryna, obecnie rzadko stosowana, powoduje cytrynowożółte zabarwienie skóry, niekiedy podobne do występującego w chorobach wątroby [1]. Zmiany dotyczące płytek paznokciowych obejmują podłużną lub rozlaną melanonychię utrzymującą się nawet kilka lat po zaprzestaniu leczenia [20]. Włosy mogą stać się odbarwione [3, 11, 13]. Rzadko występują świąd, erytrodermia, fotonadwrażliwość, wyprysk, *erythema annulare centrifugum*. Opisywano przypadki ostrej uogólnionej osutki krostkowej oraz łuszczycy krostkowej po zastosowaniu leków z tej grupy [1, 2, 11, 21].

## ZASTOSOWANIE LEKÓW PRZECIWMALARYCZNYCH

Opisane właściwości preparatów przeciwmalarycznych pozwalają na ich szerokie zastosowanie

w leczeniu chorób dermatologicznych i reumatologicznych [5, 10].

Powszechne jest użycie tej grupy leków w terapii reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) i SLE, w których oprócz działania przeciwzapalnego korzystnie wpływają na stan ogólny, obniżając glikemię, zmniejszają ryzyko rozwoju cukrzycy i zespołu metabolicznego, działają przeciwzakrzepowo, poprawiają parametry funkcji nerek, a także zmniejszają uszkodzenie naczyń oraz stawów [3, 8]. U chorych na SLE preparaty przeciwmalaryczne przyczyniają się do poprawy stanu błon śluzowych, gojenia nadżerek, a także cofania zapalenia błon surowiczych oraz objawów zmęczenia i osłabienia [2]. Chlorochina i hydroksychlorochina wpływają ponadto na regresję zmian skórnych, zarówno w podostrych, jak i przewlekłych postaciach tocznia rumieniowatego skórno (CLE), zapobiegając jednocześnie powstawaniu szpecących blizn, przebarwień i zanikom skóry [1, 2]. Istotnym aspektem działania tej grupy leków są ich właściwości fotoprotekcyjne, które powodują zmniejszenie fotonadwrażliwości – typowego objawu dla omawianej grupy schorzeń [1, 2].

Porfirią skórną późną jest zaburzeniem metabolicznym polegającym na defekcie enzymatycznym prowadzącym do nadmiernego gromadzenia się porfiryn w organizmie. Kliniką obrazem choroby jest powstawanie dobrze napiętych pęcherzy w miejscach zwiększonej urażalności skóry, gojących się z pozostawianiem blizn i prosaków [22]. W przypadkach niereagujących na zalecane leczenie pierwszego rzutu, jakim nadal pozostaje stosowanie krwioupuścików, lub w razie przeciwwskazań do takiego leczenia rekomenduje się włączenie preparatów przeciwmalarycznych w małych dawkach [22]. Chlorochina i hydroksychlorochina tworzą z porfirynami rozpuszczalne w wodzie kompleksy, ułatwiają ich usuwanie z wątroby, a w następstwie z organizmu [1, 2]. Zalecane dawki początkowe wynoszą odpowiednio 2 mg/kg m.c. i 3,5 mg/kg m.c. dla chlorochiny i hydroksychlorochiny, stosowane tylko 2 razy w tygodniu. Należy podkreślić, że użycie zbyt dużych dawek leku u chorych cierpiących na porfirię wiąże się ze zwiększonym ryzykiem ostrego uszkodzenia wątroby [2, 4]. W czasie terapii zaleca się regularną kontrolę morfologii krwi obwodowej, enzymów wątrobowych, stężenia żelaza oraz porfiryn w moczu. Leczenie powinno być kontynuowane przez 6–12 miesięcy [1].

Liszaj płaski przymieszkowy (LPP) jest jednostką chorobową przebiegającą z pierwotną, bliznowaczącą utratą włosów o niedostatecznie poznanej przyczynie, będącą poważnym defektem kosmetycznym i estetycznym [4]. Jego szczególną odmianę stanowi łysienie czołowe z włóknieniem (ang. *fibrosing frontal alopecia* – FFA) występujące często u kobiet w okre-

się okołomenopauzalnym, równie trudno poddające się leczeniu [23]. W obu wymienionych chorobach opcję terapeutyczną mogą stanowić leki przeciwmalaryczne. W badaniach Chianga i wsp. stwierdzono skuteczność hydroksychlorochiny w terapii tych schorzeń [4]. U 40 pacjentów z LPP i FFA zastosowano leczenie hydroksychlorochiną przez 12 miesięcy. Nasilenie procesu chorobowego oceniano przed rozpoczęciem terapii oraz w 6. i 12. miesiącu jej trwania za pomocą ustalonej skali *Lichen Planopiliaris Activity Index* (LPPAI) umożliwiającej obiektywną ocenę objawów. Po 6 miesiącach leczenia uzyskano redukcję objawów w skali LPPAI u 69% pacjentów, a u 83% pacjentów po roku [4].

Opisywane są przypadki skuteczności hydroksychlorochiny w leczeniu niebliznowaciejącej utraty włosów – łysienia plackowatego. Hydroksychlorochina podawana była kobietom z postępującą utratą włosów niereagującą na leczenie miejscowymi i ogólnymi glikokortykosteroidami, minoksydylem, inhibitorami kalcyneuryny, metotreksatem, a także powtarzanymi kursami fototerapii. Podanie dużych dawek hydroksychlorochiny dało spektakularne efekty u jednej z opisywanych pacjentek już po 2 miesiącach od rozpoczęcia terapii, u kolejnej po około 5 miesiącach. Chociaż hydroksychlorochina nie została zarejestrowana do leczenia łysienia plackowatego, wydaje się, że może stanowić korzystną opcję u pacjentów nieodpowiadających na standardowo stosowane terapie [24].

Liszaj płaski błon śluzowych jest chorobą przebiegającą z powstawaniem białych, hiperkeratocytynych wykwitów o układzie siateczkowatym, a niekiedy również bolesnych nadżerek w obrębie wewnętrznej powierzchni policzków, języka i dziąseł, trudno poddających się leczeniu [25]. Dotychczas podstawę leczenia stanowią miejscowe glikokortykosteroidy, jednak przy braku zadowalającej skuteczności ciekawą opcją terapeutyczną mogą okazać się doustne lub miejscowe preparaty przeciwmalaryczne [1, 26]. W badaniu autorów egipskich stosowano hydroksychlorochinę miejscowo w postaci żelu u 11 pacjentów z liszajem płaskim błon śluzowych jamy ustnej raz na dobę przez 4 miesiące i uzyskano redukcję zmian śluzówkowych u 64,28% leczonych [26]. Otrzymane wyniki dają nadzieję na pojawienie się nowego, skutecznego preparatu miejscowego pozbawionego ogólnoustrojowych działań niepożądanych i skutecznie zmniejszającego częstość występowania nawrotów choroby [26].

Inną chorobą przebiegającą z tworzeniem trudno gojących się nadżerek na błonach śluzowych jamy ustnej, języka, dziąseł i podniebienia twardego jest przewlekłe wrzodziejące zapalenie jamy ustnej. Schorzenie ma podłoże autoimmunologiczne i charakteryzuje się opornością na miejscowo i ogólnie

podawane preparaty glikokortykosteroidowe [2, 27]. Leki przeciwmalaryczne stanowią podstawę leczenia tej jednostki chorobowej [2].

Zapalenie skórno-mięśniowe jest chorobą autoimmunologiczną klinicznie manifestującą się występowaniem charakterystycznych wykwitów na skórze oraz objawami zapalenia mięśni, najczęściej obręczy barkowej i biodrowej. Podstawą leczenia nadal są glikokortykosteroidy, niejednokrotnie w celu zmniejszenia dawki i ograniczenia działań niepożądanych łączone z innymi preparatami o działaniu immunosupresyjnym. Leki przeciwmalaryczne ze względu na właściwości przeciwzapalne i fotoprotekcyjne znalazły miejsce w leczeniu postaci choroby z nasilonymi zmianami skórnymi. Ich skuteczność w redukowaniu objawów skórnych sięga 75%, jest natomiast znikoma w leczeniu zapalenia mięśni [1, 2, 28]. W opisywanej jednostce chorobowej zalecana dawka hydroksychlorochiny wynosi 200 mg 2 razy na dobę [1].

Ziarniniak obrączkowaty jest dermatozą o niedostatecznie poznanej etiopatogenezie przebiegającą z powstawaniem drobnych grudek i guzków o układzie obrączkowatym, najczęściej na grzbietach rąk [25, 29]. Zastosowanie leków przeciwmalarycznych jest ograniczone do przypadków zmian uogólnionych, niereagujących na leczenie glikokortykosteroidami oraz do sytuacji, w których użycie preparatów glikokortykosteroidowych jest przeciwwskazane [2, 29]. Skuteczność chlorochiny i hydroksychlorochiny wiąże się najprawdopodobniej z hamowaniem produkcji TNF- $\alpha$  przyczyniającego się do degradacji macierzy zewnątrzkomórkowej w przebiegu *granuloma annulare* [1].

Sarkoidoza jest przewlekłą chorobą o nieznannej etiologii przebiegającą z powstawaniem charakterystycznych nieserowaciejących ziarniniaków w obrębie skóry właściwej i narządów wewnętrznych [25]. Dane z piśmiennictwa wskazują, że skórna postać dotyczy 9–37% wszystkich chorych i jest często pierwszym objawem uogólnionego procesu chorobowego [30]. Leki przeciwmalaryczne stanowią korzystną opcję terapeutyczną u chorych na sarkoidozę skórną, u których leczenie miejscowymi glikokortykosteroidami jest nieskuteczne bądź przeciwwskazane [1, 2]. Upośledzanie procesów prezentacji antygenów oraz aktywacji limfocytów T skutkuje zaburzeniem procesu tworzenia ziarniniaka, powoduje zredukowanie istniejących zmian i zapobiega tworzeniu nowych. Ponadto stwierdzono skuteczność chlorochiny i hydroksychlorochiny w leczeniu manifestacji płucnej choroby i niektórych innych postaci narządowych [1, 2].

Wielopostaciowe osutki świetlne są dość częstym schorzeniem wynikającym z nadwrażliwości na światło słoneczne działające w połączeniu z nie-

znany autoantygenami. Klinicznym obrazem choroby jest powstawanie różnopostaciowych wykwitów grudkowych, grudkowo-pęcherzykowych, rumieniowo-obrzękowych kilka godzin po ekspozycji na promieniowanie UV [22]. Zastosowanie leków przeciwmalarycznych ogranicza się do przypadków opornych na fototerapię, fotoprotekcję i stosowanie preparatów glikokortykosteroidowych. W badaniach stwierdzono przewagę hydroksychlorochiny nad chlorochiną. Początkowe dawki leku wynoszące 400 mg/dobę podawane na kilka dni poprzedzających ekspozycję słoneczną powinny zostać następnie zredukowane do 200 mg/dobę [1, 2].

Skuteczność leków przeciwmalarycznych wykazano także w leczeniu wielu innych jednostek chorobowych, m.in. w zapaleniu tkanki podskórnej, przewlekłej odmianie rumienia guzowatego, zespole Sjögrena, eozynofilowym zapaleniu powięzi i twardzinie układowej [1, 5].

#### ZASTOSOWANIE PREPARATÓW PRZECIWMALARYCZNYCH U KOBIET W CIĄŻY

Stale zwiększająca się częstość występowania chorób immunologicznych, w których największa zachorowalność dotyczy okresu prokreacyjnego, powoduje potrzebę badania i ciągłego pogłębiania wiedzy na temat leków przeciwmalarycznych. Chlorochina i hydroksychlorochina ze względu na właściwości przeciwzapalne, antyagregacyjne i regulujące funkcje układu immunologicznego mogą być wykorzystane w okresie ciąży i wpływać pozytywnie na rokowanie położnic i noworodków [3, 7]. W kilku przeprowadzonych niezależnie badaniach stwierdzono brak istotnego ryzyka dla matki i płodu wynikającego ze stosowania hydroksychlorochiny w okresie ciąży. Lek nie powodował u noworodków ototoksyczności, retinopatii i neurotoksyczności, ryzyko wystąpienia wad wrodzonych było porównywalne z populacyjnym (5,3% vs 3,2%) [5, 7, 31]. Wydaje się, że przypadki przedwczesnych porodów, a także małej masy urodzeniowej wiązały się nie tylko z wpływem hydroksychlorochiny, lecz także z niekorzystnym wpływem choroby [31]. Inne dane dotyczą chlorochiny, która w pojedynczych przypadkach wywoływała zwyrodnienie siatkówki u dzieci matek otrzymujących lek w okresie ciąży. Opisano również obecność wrodzonych anomalii u trojaczków, których matka otrzymywała chlorochinę w trakcie ciąży z powodu tocznia krążkowego. U dwojga z tych dzieci obserwowano porażenie nerwu przedśionkowo-ślimakowego, u trzeciego wystąpił zanik twarzy i guz Wilmsa [31]. Z tego powodu bardziej bezpiecznym preparatem wydaje się hydroksychlorochina. Lek ten przenika tylko w nie-

wielkich ilościach do mleka matki, jest bezpieczny dla dziecka, a jego stosowanie nie powoduje konieczności rezygnowania z karmienia piersią [3, 5].

#### PODSUMOWANIE

Preparaty przeciwmalaryczne są lekami coraz częściej i chętniej stosowanymi w terapii chorób skóry ze względu na udowodnione korzystne efekty terapeutyczne w wielu jednostkach chorobowych, wynikające z ich działania przeciwzapalnego, immunomodulującego, antyproliferacyjnego, fotoprotekcyjnego oraz sporadycznie występujące poważne działania niepożądane. Odpowiednie dawkowanie oraz zachowanie zalecanych środków ostrożności umożliwia bezpieczne, długotrwałe leczenie, nawet u kobiet w ciąży.

#### Konflikt interesów

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

#### Piśmiennictwo

1. Kiedrowicz M., Kacalak-Rzepka A., Bielecka-Grzela S., Maleszka R.: Miejsce leków przeciwmalarycznych we współczesnej terapii dermatologicznej. *Annales Academiae Medicae Stetinensis. Roczniki Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie* 2011, 57, 38-44.
2. Rodriguez-Caruncho C., Bielsa M.: Antimalarials in dermatology: mechanism of action, indications, and side effects. *Actas Dermosifiliogr* 2014, 105, 243-252.
3. Rainsford K.D., Parke A.L., Clifford-Rashotte M., Kean W.F.: Therapy and pharmacological properties of hydroxychloroquine and chloroquine in treatment of systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis and related diseases. *Inflammopharmacol* 2015, 23, 231-269.
4. Chiang C., Sah D., Cho B.K., Ochoa B.E., Price V.H.: Hydroxychloroquine and lichen planopilaris: efficacy and introduction of lichen planopilaris activity index scoring system. *J Am Acad Dermatol* 2010, 62, 387-392.
5. Beb-Zvi I., Kivity S., Langevitz P., Shoenfeld Y.: Hydroxychloroquine: from malaria to autoimmunity. *Clin Rev Allerg Immunol* 2012, 42, 145-153.
6. Thabah M., Ravindran V.: Antimalarials in rheumatology: expanding therapeutic armamentarium. *Indian J Rheumatol* 2015, 10, e51-e52.
7. Mekiniana A., Costedoat-Chalumeau N., Masseaud A., Tincanif A., De Carolig S., Alijotas-Reigh J. i inni: Obstetrical APS: is there a place for hydroxychloroquine to improve the pregnancy outcome? *Autoimmun Rev* 2015, 14, 23-29.
8. Wasko M.C.M., McClure C.K., Kelsey S.F., Huber K., Orchard F., Toledo F.G.S.: Antidiabetogenic effects of hydroxychloroquine on insulin sensitivity and beta cell function: a randomised trial. *Diabetologia* 2015, 58, 2336-2343.
9. Sperber K., Hom C., Chao C.P., Shapiro D., Ash J.: Systematic review of hydroxychloroquine use in pregnant patients with autoimmune diseases. *Pediatric Rheumatol Online J* 2009, 7, 9.
10. Olsen N.J., Schleich M.A., Karp D.R.: Multifaceted effects of hydroxychloroquine in human disease. *Semin Arthritis Rheum* 2013, 43, 264-272.

11. Costedoat-Chalumeau N., Dunogué B., Morel N., Le Guern V., Guettrot-Imbert G.: Hydroxychloroquine: a multifaceted treatment in lupus. *Presse Med* 2014, 43, 167-180.
12. Lesiak A., Narbutt J., Sypa-Jedrzejowska A., Lukamowicz J., McCauliffe D.P., Woźniacka A.: Effect of chloroquine phosphate treatment on serum MMP-9 and TIMP-1 levels in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2010, 19, 683-688.
13. Ochsendorf F.A.: Antimalarials. [w:] *Cutaneous lupus erythematosus*. A. Kuhn, P.M. Lehmann, T. Ruzicka (red). Springer, Heidelberg 2005.
14. Schroeder R.L., Gerber J.P.: Chloroquine and hydroxychloroquine binding to melanin: some possible consequences for pathologies. *Toxicol Rep* 2014, 1, 963-968.
15. French J.K., Hurst N.P., O'Donnell M.L., Betts W.H.: Uptake of chloroquine and hydroxychloroquine by human blood leucocytes in vitro: relation to cellular concentrations during antirheumatic therapy. *Ann Rheum Dis* 1987, 46, 42-45.
16. Palma Sánchez D., Rubio Velazquez E., Soro Marín S., Reyes García R.: Retinal toxicity due to antimalarials: frequency and risk factors. *Reumatol Clin* 2013, 9, 259-262.
17. Sciascia S., Hunt B.J., Talavera-Garcia E., Lliso G., Khamashta M.A., Cuadrado M.J.: The impact of hydroxychloroquine treatment on pregnancy outcome in women with antiphospholipid antibodies. *Am J Obstet Gynecol* 2016, 214, 273.
18. Keeling S.O., Oswald A.E.: Pregnancy and rheumatic disease: "by the book" or "by the doc". *Clin Rheumatol* 2009, 28, 1-9.
19. Yogasundaram H., Putko B.N., Tien J., Paterson D.I., Cujec B., Ringrose J. i inni: Hydroxychloroquine-induced cardiomyopathy: case report, pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Can J Cardiol* 2014, 30, 1706-1715.
20. Sifuentes Giraldo W.A., Grandal Platero M., de la Puente Bujidos C., Gámir Gámir M.L.: Generalized skin hyperpigmentation and longitudinal melanonychia secondary to treatment with hydroxychloroquine in systemic lupus erythematosus. *Reumatol Clin* 2013, 9, 381-382.
21. Paradisi A., Bugatti L., Sisto T., Filosa G., Amerio P.L., Capizzi R.: Acute generalized exanthematous pustulosis induced by hydroxychloroquine: three cases and a review of the literature. *Clin Therap* 2008, 30, 930-940.
22. Wolff K., Jahnson R.A., Saavedra A.P. (red.): *Fitzpatrick Atlas i zarys dermatologii klinicznej. Tom 1*. Wydawnictwo Czelej, Lublin, 2014.
23. Wolff K., Jahnson R.A., Saavedra A.P. (red.): *Fitzpatrick Atlas i zarys dermatologii klinicznej. Tom 3*. Wydawnictwo Czelej, Lublin, 2014.
24. Stephan F., Habre M., Tomb R.: Successful treatment of alopecia totalis with hydroxychloroquine: report of 2 cases. *J Am Acad Dermatol* 2013, 68, 1048-1049.
25. Wolff K., Jahnson R.A., Saavedra A.P. (red.): *Fitzpatrick Atlas i zarys dermatologii klinicznej. Tom 2*. Wydawnictwo Czelej, Lublin, 2014.
26. Bendas E.R., Abdullah H., El-Komy M.H., Kassem M.A.: Hydroxychloroquine niosomes: a new trend in topical management of oral lichen planus. *Int J Pharm* 2013, 458, 287-295.
27. Quari H., Villasante C., Richert J., Rees J., Kessler H.: The diagnostic challenges of separating chronic ulcerative stomatitis from oral lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2015, 120, 622-627.
28. Samotij D., Szczęch J., Reich A.: Nowe trendy w diagnostyce i leczeniu zapalenia skórno-mięśniowego. *Przegl Dermatol* 2015, 102, 183-197.
29. Chodorowska G.: Ziarniniak obrączkowaty - różnorodność obrazu klinicznego i możliwości terapeutyczne. *Przegl Dermatol* 2012, 99, 68-74.
30. Sanchez M., Haimovic A., Prystowsky S.: Sarcoidosis. *Dermatol Clin* 2015, 33, 389-416.
31. Diav-Citrin O., Blyakhman S., Shechtman S., Ornoy A.: Pregnancy outcome following in utero exposure to hydroxychloroquine: a prospective comparative observational study. *Reprod Toxicol* 2013, 39, 58-62.

Otrzymano: 1 II 2016 r.

Zaakceptowano: 1 VII 2016 r.